Université de Lille
Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 17 octobre 2022

Par M Mehdi Cherbatli

Hésitation vaccinale

Facteurs favorisants et controverses

Membres du jury :

Président, Directeur conseiller de thèse : Sergheraert, Eric, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Morgenroth, Thomas, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Tizianel, Fabien, Docteur en Pharmacie. Pharmacie Du Centre, Armentières.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

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

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : Cherbatli

Prénom : Mehdi

Titre de la thèse : Hésitation vaccinale – Facteurs favorisants et controverses

Mots-clés :

Facteurs influençant l'hésitation vaccinale

Craintes et questionnements de l'opinion publique

Principales controverses en termes de sécurité des vaccins

Résumé :

L'hésitation vaccinale voit le jour dès l'avènement du premier vaccin vers la fin du 18ème siècle et semble accompagner inlassablement l'histoire des vaccins au fil des siècles.

Je propose au cours de cette thèse de décrire et de discuter la notion d'hésitation vaccinale afin de mieux comprendre les raisons qui poussent certains à refuser un traitement pourtant essentiel et largement reconnu pour son importance auprès de la communauté scientifique.

Les premières parties de ce travail seront consacrées à l'histoire de la vaccination ainsi qu'aux mécanismes d'action et aux types de vaccins dont nous disposons. La troisième partie sera dédiée au phénomène d'hésitation vaccinale et à certaines controverses qui ont eu, et qui continuent d'avoir un impact sur l'acceptation vaccinale.

Membres du jury :

Président : Sergheraert, Eric, Professeur. Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Morgenroth, Thomas, Maître de conférences. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Tizianel, Fabien, Docteur en Pharmacie. Pharmacie Du Centre, Armentières.

Table des matières

Introduction 14
1 Histoire de la vaccination 16
1.1 La variole dans l'Histoire 16
1.2 La Variolisation 17
1.3 La Vaccine – Dr. Edward Jenner 19
1.4 Principes de la vaccination – Louis pasteur 22
1.5 20ème siècle – Développement de nombreux vaccins 24
1.5.1 Diphtérie, Tétanos et Coqueluche 25
1.5.2 Poliomyélite 26
1.5.3 Rougeole, Oreillons et Rubéole 26
1.5.4 Grippe 27
2 Mécanisme d'action et Types de vaccins 30
2.1 Composition d'un vaccin 30
2.2 Fonctionnement d'un vaccin 31
2.2.1 Mécanismes d'action immunitaires 31
2.2.1.1 Fonctionnement du système immunitaire chez l'Homme 31
2.2.1.1.1 L'immunité innée 32
2.2.1.1.2 L'immunité adaptative 33
2.2.1.2 Principe et fonctionnement d'un vaccin 36
2.2.2 Caractéristiques de la réponse immunitaire (spécificité et mémoire) 37
2.2.3 Objectifs de la vaccination 38
2.2.3.1 Objectifs individuels 38
2.2.3.2 Objectifs collectifs 38
2.3 Voies d'administration 39
2.4 Classification des vaccins en fonction de la nature de l'antigène 39
2.4.1 Vaccins à base de microorganismes entiers 40
2.4.1.1 Les vaccins vivants atténués 40
2.4.1.2 Les vaccins entiers inactivés 41
2.4.2 Les vaccins sous-unitaires 42
2.4.2.1 Vaccins à protéines purifiées 42
2.4.2.2 Vaccins toxoïdes 43
2.4.2.3 Vaccins VLP 44
2.4.2.4 Vaccins polysaccharidiques 44
2.4.2.5 Vaccins ARNm codant une protéine 45
2.4.2.6 Vecteurs viraux exprimant une protéine 45
3 Hesitation vaccinale 47

3.1 Contestations de l'opinion publique 47
3.2 Diffusion de la fausse information 48
3.3 Confiance et Hésitation vaccinale 50
3.3.1 Définitions 50
3.3.2 Revue des facteurs influençant l'hésitation vaccinale 51
3.3.2.1 Influences individuelles et de groupes : 51
3.3.2.1.1 Expériences et perceptions individuelles 51
3.3.2.1.1.1 Existence d'injustices sociales 52
3.3.2.1.1.2 Conditions d'hygiène et "loi de la nature" 55
3.3.2.1.1.3 Opposition religieuse 56
3.3.2.1.2 Notions d'immunité vaccinale et d'immunité naturelle 56
3.3.2.1.3 Intervention d'agents locaux 58
3.3.2.2 Influences contextuelles : 58
3.3.2.2.1 Confiance en l'Etat 59
3.3.2.2.2 Clivages sociaux 59
3.3.2.2.3 Militarisation 60
3.3.2.2.4 Vaccination obligatoire 60
3.3.2.2.4.1 Libertés individuelles 60
3.3.2.2.4.2 Point de vue légal 63
3.3.2.2.4.3 Obligation et Incitation vaccinale 65
3.3.2.2.4.3.1 Obligation vaccinale 65
3.3.2.2.4.3.2 Incitation vaccinale 67
3.3.2.2.4.4 Suspicions de conflits d'intérêts 68
3.3.2.3 Vaccin et vaccination : 68
3.3.2.3.1 Les adjuvants 68
3.3.2.3.1.1 Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) - Adjuvant AS03 72
3.3.2.3.1.2 Narcolepsie – Adjuvants AS03 et MF59 73
3.3.2.3.1.3 Le syndrome de la guerre du Golfe (GWS) – Adjuvant Squalène 73
3.3.2.3.1.4 Myofasciite et sels d'aluminiums 74
3.3.2.3.2 Agent de conservation "L'Ethylmercure composant du thimérosal" 75
3.3.2.3.3 Accessibilité 76
3.3.2.3.4 Biais de perception des risques 77
3.3.2.3.4.1 Environnement réglementaire et sanitaire 79
3.3.2.3.4.1.1 Le ratio bénéfice/risque 79
3.3.2.3.4.1.2 Imputabilité de l'effet indésirable 80
3.3.2.3.4.1.3 Classification de l'effet indésirable 81
3.3.2.3.4.2 Effets indésirables et controverses 83

3.3.2.3.4.2.1 Vaccin antivariolique – Débuts du 19ème siècle 83
3.3.2.3.4.2.2 Vaccin anti-coqueluche - années 1970's 84
3.3.2.3.4.2.3 Vaccin ROR et Autisme – Années 1990s 90
Conclusion 97
Table des Figures 99
Bibliographie 100

Introduction

Les vaccins nous permettent depuis plus de deux siècles maintenant de combattre efficacement des fléaux mortels que sont les maladies infectieuses, ces dernières ayant causé des millions de morts à travers le monde. En réalité, certaines maladies infectieuses ont eu un impact tellement important que l'Histoire de l'Homme en fut fatalement bouleversée.

Bien que les vaccins soient décrits par les professionnels de santé comme ayant un impact majeur en sauvant chaque année des millions de vies, ils continuent cependant de diviser l'opinion publique. Si une grande partie de la population accepte volontiers l'acte vaccinal, il en existe néanmoins une autre partie qui le refuse.

Certains arguments à l'encontre de la vaccination peuvent être qualifiés de légitimes car soulevant des questionnements intéressants, d'autres cependant ne semblent avoir aucune base scientifique. Il me semble néanmoins que l'hésitation vaccinale est peu regardante en ce qui concerne la solidité de l'argument antivaccin et que "tout questionnement non répondu favorise l'hésitation vaccinale". Par ailleurs, Il me parait important de rappeler que tous les facteurs influençant l'hésitation vaccinale ne peuvent être cités de façon exhaustive car les questions sont potentiellement infinies ne serait-ce que du fait de l'apparition et de la découverte continues de nouvelles maladies et de nouveaux vaccins.

Avant de définir l'hésitation vaccinale et de citer les différents facteurs qui l'influencent en troisième et dernière partie de ce travail, je propose dans un premier temps de rappeler l'histoire de la vaccination ainsi que les événements majeurs qui se sont déroulés au cours des deux derniers siècles. Cette première partie me semble nécessaire afin d'interpeller le lecteur sur cette longue période pendant laquelle l'Homme n'avait aucun moyen efficace de combattre le fléau de maladies infectieuses et les épidémies qui en découlèrent.

En deuxième partie je propose de décrire les mécanismes d'action immunitaires et vaccinaux ainsi que les différents types de vaccins dont nous disposons. Cette partie est également importante pour répondre à plusieurs questionnements légitimes notamment liés aux spécificités qui existent entre les différents types de vaccins, mais aussi à certaines notions, parmi lesquelles l'immunité de groupe ou encore les doses de rappels.

Enfin, au cours de la troisième et dernière partie, je propose de revoir en détail la place de la diffusion de l'information dans l'hésitation vaccinale, mais également les différents facteurs, notamment les perceptions personnelles, socioculturelles ou encore celles liées au vaccin même. Je détaillerai dans cette dernière partie le concept d'obligation vaccinale ainsi que certaines controverses majeures qui ont eu lieu au cours des siècles derniers et qui ont aujourd'hui encore un impact sur la perception de l'opinion publique vis-à-vis du vaccin.

1 Histoire de la vaccination

La lutte de l'Homme contre les pathologies infectieuses est très ancienne. Depuis plusieurs siècles nous savons que certaines maladies causent des symptômes bien identifiés ou épidémiques, et que parmi ces maladies, certaines ne récidivaient pas chez le même sujet. Il était également de notoriété publique que les maladies infectieuses touchent toutes les franges de la société, avec une menace quasi-constante dans les villes et des apparitions épisodiques dans les campagnes.

Dès le 18ème siècle, une avancée scientifique majeure fut réalisée dans la lutte contre les maladies infectieuses, et ce grâce à la mise au point du premier vaccin de l'Histoire. Les siècles suivants verront ensuite le développement d'un grand nombre de vaccins très attendus, qui représentèrent pour la première fois de l'Histoire, une riposte efficace aux maladies infectieuses, à la hauteur des défis qu'elles représentent.

Nous verrons dans cette première partie les étapes clés de l'Histoire de la vaccination, la maladie de la variole se retrouvant au centre de celle-ci. Nous verrons également comment les premiers principes de la vaccination furent établis au 19ème siècle, et avec ceux-ci l'espoir qu'il est possible de vaincre les maladies infectieuses les plus mortelles. Nous verrons enfin quelques exemples de vaccins développés au cours du 20ème siècle rappelant le contexte de leurs découvertes et ainsi l'impact qu'elles auront eu.

1.1 La variole dans l'Histoire

L'histoire de la vaccination est en fait intimement liée au virus de la Variole, responsable d'une maladie très contagieuse ayant longtemps décimé les populations, impactant l'Histoire et le développement des civilisations durant des siècles. Le mot "Variole" dérive du latin "Varius" signifiant "Taché" ou de "Varus" qui signifie "marques sur la peau" (1).

Figure 1 : Variole, illustration Chinoise ancienne

La maladie semble être d'abord apparue en Asie ou au nord-est de l'Afrique 10 000 ans avant J.C. Nous en trouvons les séquelles représentatrices sur certaines momies Egyptiennes, dont celle de Ramsès V, mort en 1156 avant J.C., on pense qu'il s'agit d'un virus animal qui s'est adapté à l'Homme.

Il semble aussi que la maladie ait été disséminée par la voie de marchands Egyptiens, car à cette même période, la "petite vérole" est également décrite dans des textes indiens et Chinois. La variole aurait été introduite ensuite en Europe entre le 5ème et le 7ème siècles causant ainsi de fréquentes épidémies au cours du Moyen Age.

Les événements tels que les expansions Arabes, les croisades, la conquête des Indes et la découverte des Amériques jouèrent également un rôle crucial dans la dissémination de la maladie au niveau mondial.

A la suite de l'introduction du virus par les conquistadors Espagnols et Portugais aux Amériques, la maladie a anéanti les populations locales et a été décisive dans la chute des empires Incas et Aztecs. L'arrivée des colons en Amérique du Nord a également décimé les populations locales d'Indiens d'Amérique.

Au 18ème siècle, en Europe, la mortalité de la variole est estimée entre 20 et 60% de la population générale. La mortalité chez les enfants est encore plus importante, avoisinant les 80% à Londres, voire 98% des enfants atteints à Berlin à la fin du siècle. 400 000 personnes mouraient ainsi de la variole annuellement et le tiers des survivants devenaient aveugles. Les survivants gardaient également des séquelles, notamment des marques disgracieuses et représentatives sur le visage qui les excluaient de fait de la société.

Les sujets ayant survécu étaient en fait amenés à s'occuper des malades nouvellement atteints car l'on savait depuis plusieurs siècles déjà que la maladie est moins grave chez les sujets l'ayant déjà contracté une première fois. L'idée de protection par un premier contact non mortel n'apparait cependant qu'au 15ème siècle en Chine ; Il s'agit de la variolisation (2).

1.2 La Variolisation

Il existe plusieurs variantes et pratiques de la variolisation ayant pour but de protéger les individus en les mettant en contact non mortel avec la maladie. On pouvait par exemple prélever de la matière d'une pustule de sujet atteint qu'on inoculait ensuite

en sous cutané dans le bras ou la jambe d'un sujet saint. Une autre description a été faite en 1695 par le Dr Zhang Lu décrivant des sujets qui inhalaient les croutes des lésions varioleuses ou portaient les habits des malades (3).

Bien que les résultats soient mitigés, certains patients qui survivaient devenaient effectivement protégés contre la variole. Nous pensons que la méthode fut plus au moins efficace car elle dura plusieurs siècle et fut exportée dans plusieurs régions du monde, dont l'Afrique, l'Inde, l'empire Ottoman, puis l'Europe.

A Constantinople, on inoculait le liquide de pustules des sujets malades à la population. C'est cette technique qui arrivera en Europe au début du 18ème siècle par l'intermédiaire de certains voyageurs Anglais, sans cependant avoir d'impact sur la société conservatrice Anglaise. En 1717 Lady Mary Wortley Montagu, épouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople, ayant perdu son frère de 20 ans à cause de la variole, et elle-même défigurée à la suite d'un épisode variolique, décrivait la technique dans ses "Turkish Letters" et faisait varioliser ses enfants. C'est cet événement qui aura eu par la suite un grand impact auprès de la société Anglaise et aura favorisé la pratique de la variolisation auprès de plusieurs notables Anglais.

Figure 2 : Lady Mary Wortley Montagu. Epouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople

En partant de l'Angleterre, c'est toute l'Europe qui adoptait la variolisation. Il est cependant à noter que la variolisation se faisant d'homme à homme, le risque de transmission de la maladie mortelle est grand, car l'on manipulait en réalité le virus même. A ce risque il fallait ajouter celui des surinfections fréquentes dont la

transmission d'autres pathologies comme la Tuberculose ou la Syphilis. Cette pratique entretenait en fait la transmission du virus et ainsi sa dissémination (2).

Bien que 2 à 3% des sujets variolés mouraient de la maladie, on remarque que cette technique a eu un effet significatif sur les épidémies et nous savons aujourd'hui que l'inoculation se faisant par voie sous cutanée, cela permet au système immunitaire de répondre plus efficacement comparativement à l'infection respiratoire qui représente la voie naturelle de dissémination de la maladie, et qui est plus meurtrière.

En France, le roi Louis XV meurt de la variole en 1774 alors qu'aucune épidémie ne sévit à cette époque en France. Le roi Louis XVI prendra l'initiative de se faire varioliser et ce malgré l'opposition de la cour et des autorités ecclésiastiques.

En Espagne, les "sages" Espagnols s'opposent également à cette technique pour des raisons religieuses selon lesquelles l'on ne saurait s'opposer à la maladie et la mort prévues et prescrites par Dieu.

D'autres cours en revanche ne s'opposent pas à la variolisation, c'est le cas par exemple de celle d'Autriche.

Si la variolisation s'impose dans les différentes cours, elle n'aura cependant pas un impact significatif dans la protection de la population générale en Europe. En fait, les sujets traités restent contagieux pendant une période allant d'une à trois semaines et ce, bien que ceux-ci ne soient pas malades, ce qui implique la nécessité d'isoler les sujets traités. En pratique, la variolisation nécessite à l'époque une durée de deux mois pendant lesquels le sujet devait être isolé. Il était donc très difficile pour les familles modestes d'adopter cette pratique car elle était incompatible avec les impératifs économiques d'une famille moyenne.

1.3 La Vaccine – Dr. Edward Jenner

Dans les grandes villes, du fait des mouvements continus des populations, l'on subit de nombreuses épidémies "presque continues" de variole. Les épidémies se succèdent sans pour autant permettre de comprendre les mécanismes infectieux ni la particularité de certains individus qui semblent être protégés.

Vers la fin du 18ème siècle, un médecin de campagne Anglais, Edward Jenner, remarque que certaines personnes semblent épargnées par les épidémies. Plus

spécifiquement il note que les trayeuses de lait de vache, lorsque celles-ci avaient contracté une maladie des vaches "la vaccine" (figure 3), sont alors épargnées durant les épidémies de varioles. En fait, depuis plusieurs années déjà dans les campagnes Anglaises, des récits décrivaient la nature protectrice de la vaccine chez les trayeuses de lait, mais c'est le Dr Jenner qui réussit à étudier ce phénomène en profondeur et à le décrire comme étant une protection pouvant même être transmise délibérément afin de protéger d'autres individus (1).

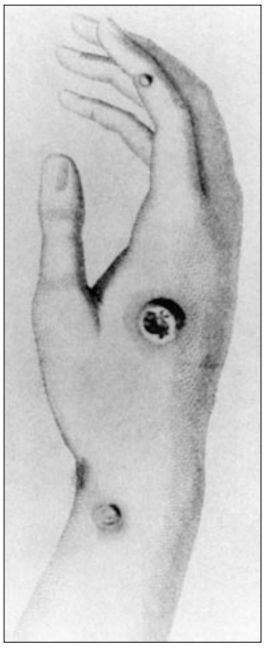

Figure 3 : Main de Sarah Nelms. Trayeuse de lait présentant des lésions fraiches après avoir contracté une maladie des vaches "la vaccine"

En 1789, Edward Jenner, révolutionnera la lutte contre la variole en démontrant par l'expérimentation que la "vaccination" protège contre la variole, sans transmettre la maladie ni favoriser sa dissémination (4).

Il prélève du pus à une trayeuse de lait fraichement atteinte par la vaccine qu'il inocule à un jeune garçon de 8 ans. Des symptômes infectieux apparaissent chez l'enfant dont une fièvre et une douleur aux aisselles. Le Dr. Jenner recommencera l'opération deux mois plus tard en prélevant de nouveau le pus d'une lésion chez une trayeuse de lait fraichement infectée pour l'inoculer au même enfant, cette fois-ci aucun symptôme n'apparait. Edward Jenner conclut que la protection était complète.

Bien que les mécanismes de vaccination ne soient alors pas encore établis, puisque les notions de virus ou de bactérie n'étaient pas encore connus, le Dr. Jenner venait de concevoir un "vaccin" pouvant être administré à grande échelle (5).

Une grande opposition nait à l'encontre du Dr. Jenner qui voit sa théorie discréditée par la "Royal Society". Mais avec le temps, d'autres médecins commenceront à vacciner leurs patients, donnant de fait plus de crédibilité au travail du Dr. Jenner. Celui-ci mènera également une étude nationale à la recherche les preuves de protection des individus ayant été vaccinés. Il réussira finalement à confirmer sa théorie, faisant par la même occasion accepter le concept de vaccination auprès de l'ensemble de la communauté scientifique.

La vaccination remplace alors la variolisation en Angleterre, et dès l'an 1800, elle a déjà atteint la plupart des autres pays Européens (1). La variolisation devient interdite en Angleterre en 1840.

Vers la fin du 19ème siècle, on se rendra compte cependant que la vaccination ne confère pas aux individus une protection à vie et que des revaccinations sont nécessaires.

Bien que Edward Jenner n'ait pas inventé la méthode d'inoculation de la vaccine afin de prévenir la maladie de la variole, il est aujourd'hui considéré comme étant le "père de la vaccination" car il aura été le premier à mettre en place une méthode scientifique et à avoir déployé des efforts considérables pour prouver l'efficacité de la méthode auprès de la communauté scientifique permettant ainsi la large diffusion de la vaccination au niveau mondial (6).

De 1967 à 1977, une campagne mondiale contre le virus de la variole est mise en place par l'Organisation Mondiale de la Santé, elle sera couronnée de succès puisqu'en 1980 l'OMS recommande l'arrêt des vaccinations et annonce que le monde est alors débarrassé de la variole, une infection qui au long des siècles, aura ravagé l'humanité.

1.4 Principes de la vaccination – Louis pasteur

La fin du 19ème siècle fut riche en percées dans les domaines de la microbiologie et de l'immunologie.

Si la vaccination contre la variole constitue une avancée majeure qui permit de vaincre le virus de la variole, il faut cependant rappeler que le mode de fonctionnement de la vaccination n'était alors pas encore établi.

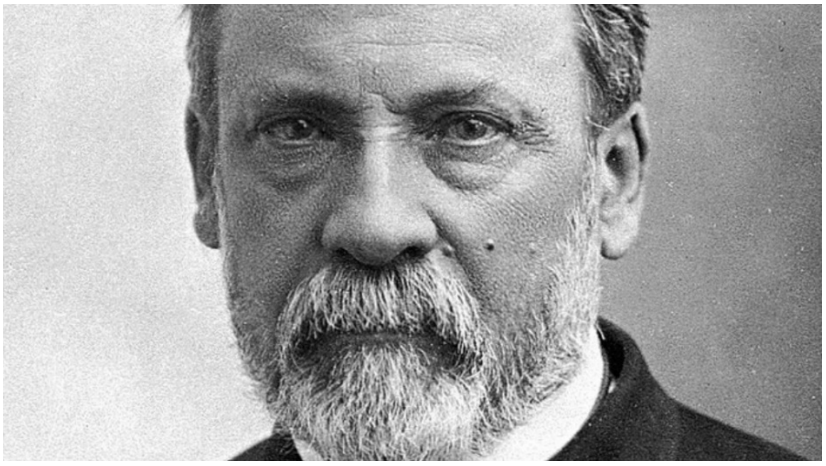

Figure 4 : Louis Pasteur, chimiste et microbiologiste Français, notamment connu pour ses découvertes des principes de la vaccination

Au 19ème siècle les épidémies d'autres maladies comme la peste, la diphtérie, la tuberculose ou le cholera sont encore très répandues et la communauté scientifique croit encore largement en une théorie dite de "génération spontanée". Il s'agit d'une théorie décrite par Aristote à l'époque de la Grèce antique, selon laquelle les espèces vivantes comme les plantes ou les animaux apparaissent spontanément du fait de l'air, de la terre et de l'eau. Le refus de cette théorie et la compréhension des phénomènes de putréfaction et de fermentation seront cruciaux pour la suite des avancées scientifiques (7).

Grâce à l'amélioration des microscopes, et aux expériences menées par Schwann en 1837 et par Cagniard-Latour en 1838 sur les phénomènes de fermentation, Louis Pasteur se joint aux rares scientifiques qui réfutèrent la théorie de la génération spontanée. Ce sont les microbes, petits "grains" organisés et capables de se reproduire, présents notamment dans l'air et détruits sous l'effet de la chaleur qui sont alors identifiés.

Bien que des microorganismes apparaissent dans le microscope, ceux-ci étaient définis par de nombreux chimistes de renom comme étant des matières décomposées. Justus von Liebig explique par exemple que les phénomènes de décomposition sont des réactions chimiques, il les décrit comme étant des "œuvres de mort". Pasteur prouvera que ces phénomènes sont l'œuvre du vivant, dus à des microorganismes qui sont également responsables de la fermentation des aliments, et qui sont détruits par la chaleur. Il met en place un protocole appelé "Pasteurisation".

Pasteur se demande si les microorganismes qu'il a longuement étudié dans ses travaux sur la fermentation ne seraient pas également responsables des maladies infectieuses. Il étudiera alors le "cholera des poules" et finira par isoler une souche de choléra atténuée, découvrant par la même occasion le principe des vaccins. Il comprend en effet que l'inoculation d'abord d'une souche vieillie ou "atténuée", a permis de protéger la poule contre la souche mortelle qui lui sera inoculée quelques jours plus tard.

A la différence de la vaccination antivariolique réalisée par le Dr. Jenner, Pasteur comprend pourquoi la poule est immunisée et développe un protocole de préparation des souches. Cette compréhension est en réalité un pas de géant dans l'histoire de la médecine car l'espoir est né quant à la possibilité de cultiver n'importe quel microorganisme et ainsi, de potentiellement développer un vaccin contre toutes sortes de maladies infectieuses.

Pasteur utilise le même procédé pour mettre en place un vaccin contre la maladie du Charbon. En 1881 il est mis au défi de prouver l'efficacité de son vaccin sur la place publique, il s'agit de l'expérience de "Pouilly-le-Fort" à la suite de laquelle tous les moutons vaccinés survécurent à l'injection du Charbon, et de même, tous les moutons non vaccinés moururent. Cette réussite sera largement médiatisée et aura un retentissement considérable.

Pasteur s'intéresse ensuite aux maladies humaines, notamment au virus de la rage, transmis par morsure d'un animal porteur. Les symptômes[1] sont très marquants chez l'homme et sont le plus souvent suivis de la mort des sujets. Il n'y a en réalité pas d'épidémies de rages comme c'est le cas pour d'autres maladies infectieuses, ce qui rend la tâche de prouver l'efficacité du vaccin plus ardue. Cependant la période

[1] Bien que la maladie de la rage soit plutôt rare, les symptômes de celle-ci sont particulièrement choquants et mortels.

d'incubation entre la morsure et le début des symptômes étant assez longue, et pouvant atteindre plusieurs mois, Pasteur a eu l'idée de vacciner les chiens enragés avant que les symptômes n'apparaissent chez ceux-ci ; le protocole mis en place et le vaccin s'avère efficace. Une autre difficulté majeure réside dans le fait qu'il n'était en revanche pas question d'utiliser le vaccin chez un humain car Pasteur n'est pas médecin.

L'occasion se présenta cependant le 4 juillet 1885 lorsqu'une mère, ayant entendu parler des travaux de Pasteur sur la rage, demanda à ce dernier de traiter son jeune garçon de 9 ans mordu 14 fois par un chien enragé. Pasteur consulta deux médecins de l'Académie des sciences qui assurèrent que la mort de l'enfant était inévitable, on inocula le vaccin à l'enfant.

Lorsque Pasteur finit d'inoculer les 13 doses sur une durée de 10 jours comme prévu par son protocole, il inocula alors une dernière dose, contenant cette fois-ci une souche virulente de la rage. L'enfant survécut car il avait développé une immunité qui le protégeait. Le vaccin était efficace chez l'Homme (8).

Les travaux de Louis Pasteur lui vaudront le surnom de "père de l'immunologie", car en plus des avancées majeures qu'il entreprit, il aura également donné l'espoir que toute maladie infectieuse pouvait être vaincue.

1.5 20ème siècle – Développement de nombreux vaccins

Au 20ème siècle on franchit également une étape importante dans l'Histoire de la vaccination du fait de la compréhension des mécanismes immunologiques ainsi que d'une nette amélioration des technologies disponibles dans le but de prévenir des épidémies qui dévastent les populations depuis plusieurs siècles (9).

Il est donc important de citer quelques maladies majeures, mortelles, dont la gravité est quelque fois oubliée dans nos sociétés actuelles mais pour lesquelles les vaccins ont été longtemps attendus. Bien que de nombreuses autres maladies, dont la tuberculose, aient par le passé causé des millions de décès, nous détaillerons dans cette partie uniquement les vaccins suivants ainsi que leurs pathologies correspondantes :

- 1.5.1 Diphtérie, Tétanos, Coqueluche
- 1.5.2 Poliomyélite

- 1.5.3 Rougeole, Oreillons, Rubéole
- 1.5.4 Grippe

1.5.1 Diphtérie, Tétanos et Coqueluche

La diphtérie est une maladie décrite depuis l'époque de la Grèce antique, elle est en fait principalement causée par 2 bactéries *corynebacterium diphteriae* et *corynebacterium ulcerans.* Les symptômes de la maladie sont ceux d'une angine avec fièvre, cependant de fausses membranes caractéristiques recouvrent le voile du palais ainsi que les amygdales pouvant provoquer l'asphyxie du sujet atteint. C'est surtout, la toxine secrétée par ces bactéries qui est capable de passer au niveau sanguin et de provoquer de graves complications au niveau du cœur et du système nerveux. La dernière épidémie de diphtérie en France remonte à 1945 avec 45 000 cas d'infection dont 3000 décès. Dès 1923 un vaccin est mis en place contre la toxine diphtérique (10).

Le tétanos est une maladie infectieuse non contagieuse décrite depuis 1500 avant J.C. La contamination se produit à la suite d'une blessure ou d'une plaie même minime permettant à la bactérie de s'installer et de secréter une toxine responsable de spasmes, de convulsions ou encore de contractures musculaires pouvant entrainer le décès par asphyxie lorsque les muscles respiratoires sont atteints. Le tétanos provoque également des symptômes tels le trismus[2] ou l'opisthotonos[3] très caractéristiques. En 2015, l'OMS donnait une estimation de 34 000 cas de décès de nouveaux nés dans le monde pour cause de tétanos néonatal. Selon le même procédé utilisé pour la mise au point de l'anatoxine diphtérique, la même année 1923 verra également l'élaboration du vaccin antitétanique sous la forme d'anatoxine antitétanique. Il est à noter que seule la vaccination individuelle protège le sujet car la maladie n'est pas due à des contaminations inter-individus (11).

Au moyen âge, Il existe plus de 40 terminologies différentes utilisées en Europe pour définir les épidémies de coqueluche. La maladie consiste en une infection respiratoire grave causée par la bactérie *Bordetella petrussis*, dont les complications chez les jeunes enfants peuvent être respiratoires ou neurologiques, parmi lesquelles des crises convulsives ou des encéphalopathies. Chez les nourrissons l'infection est

[2] Spasmes précoces de la mâchoire rendant dans certains cas l'ouverture de la bouche impossible.
[3] Cambrure vers l'arrière de la tête, du cou et de la colonne vertébrale du fait des contractures musculaires continues des muscles.

souvent mortelle. En 2014, les estimations de l'OMS indiquaient 24 millions de cas d'infection d'enfants de moins de 5 ans dans le monde dont 160 700 décès. Ces chiffres alarmants concernent majoritairement les pays en voie de développement et sont en réalité sous-estimés par rapport à l'impact réel de la maladie (12). Le premier vaccin développé contre la coqueluche fut commercialisé dès 1914 (13).

Un vaccin trivalent contre la coqueluche, la Diphtérie et le tétanos est mis au point en 1948 prévenant les 3 pathologies en même temps, grâce à un seul et même vaccin. L'impact sur l'observance est considérable du fait de la réduction du nombre d'injections nécessaires (6).

1.5.2 Poliomyélite

La poliomyélite est une maladie infectieuse paralytique aigue causée par un entérovirus. A la suite de contaminations oro-fécales, les 3 sérotypes du poliovirus incriminés endommagent les motoneurones responsables des contractions musculaires chez l'Homme, et sont responsables de paralysies définitives. Les formes les plus graves touchent les muscles respiratoires condamnant les patients à l'usage de respirateurs artificiels en continu. Il n'existe aucun traitement curatif.

L'épidémie de 1916 aux USA permit de saisir l'étendue de la maladie en causant une panique auprès de l'opinion publique comme chez la communauté scientifique. Celle-ci causa plus de 27 000 cas d'individus paralysés et 6 000 décès. C'est en 1955 que le vaccin contre la poliomyélite est mis au point. Son inventeur, le virologue Jonas Salk est alors considéré héros national au vu de l'impact que représentait la maladie (14). Jonas Salk adoptera également une attitude altruiste en décidant de ne pas breveter son invention, la rendant de fait plus accessible à l'ensemble des populations mondiales (15).

1.5.3 Rougeole, Oreillons et Rubéole

Une estimation durant la décennie précédant l'invention du vaccin contre la rougeole rapporte qu'à l'âge de 15 ans, presque tous les enfants ont déjà eu la maladie. A ce moment-là aux USA, 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année avec une moyenne de 1 000 cas d'encéphalite post-rougeole et 400 à 500 cas de décès. Une équipe de chercheurs arrivera à isoler le virus responsable de la rougeole en 1954 et réussit à mettre au point un vaccin dès 1963 (16).

Les oreillons constituent une infection très contagieuse d'origine virale relativement bénigne chez l'enfant mais dont les complications neurologiques peuvent se manifester chez le jeune adulte, causant des méningites virales et de possibles surdités. Le développement du vaccin en 1967 contre les oreillons fut le 2ème plus rapide de l'Histoire après celui du vaccin contre la Covd-19 (17).

La rubéole est également une maladie infectieuse virale bénigne chez l'enfant, mais cette fois-ci grave chez la femme enceinte car le virus est capable de passer la barrière placentaire et provoquer la mort du fœtus ou encore de causer de graves malformations. Le risque de développer une "rubéole congénitale" chez la femme enceinte à la suite d'une infection est colossal car atteint les 20% lorsque celle-ci est non immunisée. Une pandémie lors des années 1960's causera en Europe et aux USA 12 000 cas de surdité, de cécité, ou encore des cas d'enfants nés sourds et aveugles (18). Le vaccin est mis en place dès 1969 (19).

Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est commercialisé en 1971, permettant également une meilleure observance (20).

1.5.4 Grippe

Il s'agit d'une maladie respiratoire causée par les virus *Influenza*. Le risque lié à cette maladie dépend de plusieurs facteurs, dont la souche du virus, l'âge du patient ainsi que son état de santé général. Les symptômes sont une fièvre, des frissons, une toux, un mal de gorge, des courbatures, des maux de tête ainsi qu'une fatigue. Les complications qui se manifestent atteignent le plus souvent les oreilles ou les sinus de l'individu, mais aussi des cas de pneumonie par un mécanisme de surinfection bactérienne par *Haemophilus influenzae* ou encore *Streptococcus pneumoniae.* Les personnes de plus de 65 ans représentent 90% des décès dus à la grippe saisonnière.

La particularité de la grippe est qu'il existe une grande variabilité de souches chez les virus, apparaissant continuellement. L'une des difficulté majeure est que les individus ayant déjà été infecté ou vaccinés auparavant ne sont pas forcément immunisés contre les nouvelles souches.

En mars 1918, quelques cas de grippe sont détectés chez les soldats Américains de retour au pays. En octobre de la même année on estime à 195 000 le nombre de décès aux USA dus à l'épidémie engendrée. Les vagues épidémiques se suivront et feront baisser l'espérance de vie aux USA de 12 ans (21). C'est seulement en 1940 que le

1er vaccin contre la grippe voit le jour (22). Ci-dessous une figure reprenant les événements marquants de la Grippe au cours du siècle précédent

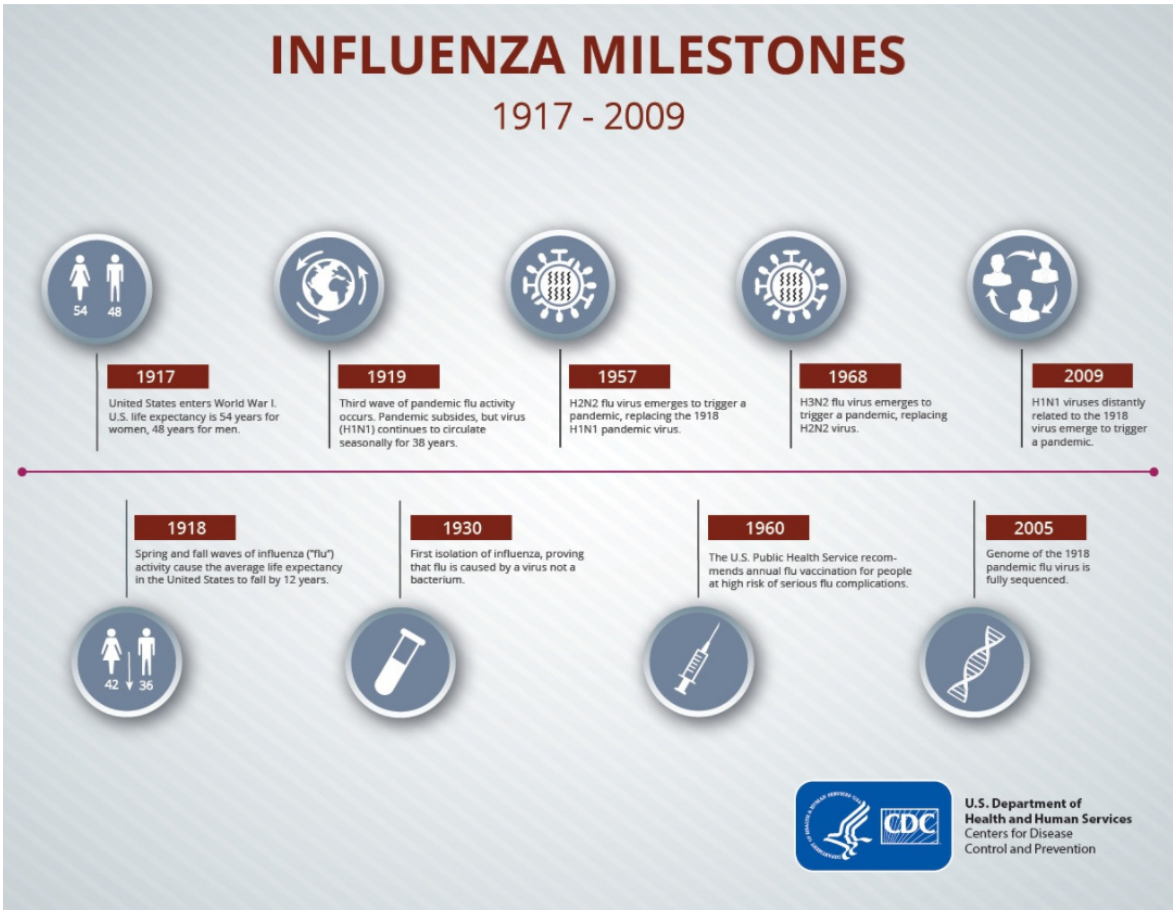

Figure 5 : Evénements marquants de la Grippe au cours du 20ème siècle

De nos jours l'OMS est responsable, en se basant sur les données collectées chaque année, de définir les souches qui sont le plus à même de circuler et qui seront ainsi utilisées dans l'élaboration du vaccin saisonnier. Lorsqu'une pandémie se déclare comme ce fut le cas en 2009 avec la souche H1N1, un vaccin additionnel est mis au point spécifiquement à l'encontre de la nouvelle souche (23).

Pour conclure cette partie, nous pouvons succinctement résumer l'Histoire de la vaccination en trois étapes majeures. La première, mise en œuvre dès les 1ers siècles de notre ère, est l'inoculation de la maladie "variole" aux sujets sains en espérant que ceux-ci survivent et deviennent immunisés. La 2ème, grâce au Dr. Jenner et à la vaccine, est l'inoculation d'une maladie animale bénigne pour l'Homme mais qui induit une immunité croisée, permettant à celui-ci d'être protégé contre la maladie humaine mortelle qu'est la variole. La 3ème et dernière étape est celle des avancées majeures de Pasteur, consistant en l'inoculation de la maladie atténuée, inoffensive chez

l’Homme mais conférant une immunité chez celui-ci. Il est à noter que ces avancées majeures ont eu lieu avant même l’identification des microbes et la compréhension du fonctionnement du système immunitaire (24). Aujourd’hui, les connaissances scientifiques dont nous disposons nous ouvrent encore de nouvelles possibilités et de nouveaux espoirs.

Après avoir rappelé l’Histoire de la vaccination, nous allons étudier dans la deuxième partie, les mécanismes d’action immunitaires et expliquer le principe de fonctionnement d’un vaccin. Nous verrons également les différents types de vaccins dont nous disposons aujourd’hui afin d’en comprendre les particularités et les propriétés. De nombreux questionnement qui influencent l’hésitation vaccinale parmi lesquelles la durée de protection conférée ou encore la nécessité de doses supplémentaires trouveront une réponse à travers le rappel des principes que nous verrons dans cette partie.

2 Mécanisme d'action et Types de vaccins

Au fil des 20ème et 21ème siècles un grand nombre de vaccins verra le jour. Si le principe de l'immunité vaccinale est le même, la technologie quant à elle, a largement évolué, permettant une optimisation dans les processus de développements des vaccins.

La conception de chaque vaccin a ainsi pour objectif de permettre une qualité, une efficacité ainsi qu'une sécurité optimales. Il est donc nécessaire de prendre en compte des paramètres tels que la biologie de l'infection, la maladie causée ainsi que la population ciblée lors du développement de tout vaccin. Chaque vaccin aura des avantages et des limitations intrinsèquement liées à son développement (9).

2.1 Composition d'un vaccin

Un vaccin consiste en une préparation[4] contenant plusieurs ingrédients et dont l'objectif est de permettre la présentation d'un ou plusieurs antigènes[5] de l'agent pathogène[6] au système immunitaire de l'individu. Plusieurs composants sont nécessaires dans la formulation d'un vaccin (25) :

- Les antigènes.
- Des agents conservateurs, garantissant la non-contamination de la préparation dans le cas des présentations multidoses. L'agent conservateur le plus répandu dans les vaccins est le 2-phenoxyethanol utilisé depuis plusieurs années, qui a prouvé son efficacité ainsi qu'une toxicité faible chez l'Homme, ce composant est d'ailleurs utilisé dans de nombreux produits de soins pour nourrisson.
- Des agents stabilisateurs afin d'éviter que des réaction chimiques ne se produisent altérant la préparation vaccinale. Il existe une multitude d'agents stabilisateurs dont des sucres comme le lactose ou le sucrose, des acides aminés comme la glycine. La gélatine ou encore des protéines peuvent également être utilisés.
- Des agents tensioactifs permettant l'homogénéité du mélange et empêchant l'agglutinement ou la sédimentation des différents constituants.

[4] Des résidus utilisés lors du processus de fabrication peuvent se retrouver dans le vaccin, p. ex., protéines d'œuf, levure ou antibiotiques. Traces résiduelles en très petites quantités, mesurées en partie par million ou en partie par milliard.

[5] Dérive de "antibody generator", ou "générateur d'anticorps"

[6] Les virus contiennent de 3 à plus de 100 antigènes différents. Les protozoaires, les champignons ainsi que les bactéries contiennent des centaines voire des milliers d'antigènes différents (28).

- Le diluant est utilisé afin de mélanger le vaccin permettant la préparation de la concentration voulue, l'eau PPI [7]est la plus souvent utilisée.
- Des adjuvants[8] peuvent également être ajoutés à la formulation afin d'améliorer l'immunogénicité des antigènes utilisés. Les adjuvants sont souvent ajoutés dans les formulations de vaccins sous unitaires car ceux-ci ne contiennent pas tous les composants du pathogène nécessaires à l'activation de l'immunité innée. Celle-ci joue un rôle important dans la génération d'une réponse adaptative efficace et de la mémoire. Les adjuvants permettent de réduire le nombre de doses nécessaires chez un individu, de réduire la quantité d'antigènes dans chaque dose[9], et permettent d'améliorer la réponse immunitaire chez certaines populations fragiles telles que les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées.

2.2 Fonctionnement d'un vaccin

L'efficacité d'un vaccin dépend du bon fonctionnement du système immunitaire humain que nous verrons dans un premier lieu en décrivant son fonctionnement. Nous verrons en second lieu que la capacité du vaccin à être immunogène, ainsi que la compréhension des caractéristiques du pathogène contre lequel nous vaccinons sont essentielles pour une vaccination efficace.

2.2.1 Mécanismes d'action immunitaires

2.2.1.1 Fonctionnement du système immunitaire chez l'Homme

Il existe chez l'Homme plusieurs mécanismes de protection contre les agents infectieux, impliquant des cellules et des tissus spécifiques dédiés. Le système immunitaire comprend deux composantes principales, l'immunité innée et l'immunité adaptative (26).

Une infection consiste en l'invasion d'un pathogène ainsi que la reproduction de celui-ci au niveau du corps humain. Quand la réponse immunitaire est rapide et suffisante, l'agent infectieux est éliminé sans causer de maladie. Cependant, lorsque l'immunité

[7] Eau pour préparation injectable.
[8] Les adjuvants les plus utilisés sont les sels d'aluminiums dont l'efficacité et la sécurité sont prouvés depuis un siècle d'utilisation.
[9] Il s'agit d'un paramètre important lorsque nous sommes confrontés à une pandémie nécessitant la préparation d'un grand nombre de vaccins (ex. de la pandémie H1N1 2009-2010)

de l'hôte est affaiblie, lorsque la virulence[10] du pathogène est trop importante ou encore lorsque le nombre de pathogènes dans le corps humain est trop important, les symptômes[11] de la maladie apparaissent chez l'hôte.

Lorsqu'un agent infectieux pénètre au niveau du corps humain, deux types de réponses immunitaires se produisent. Une réponse innée, non spécifique et immédiate, mais aussi une réponse adaptative, spécifique et retardée.

2.2.1.1.1 L'immunité innée

Notre corps est exposé à des millions de pathogènes potentiels chaque jour, et c'est la réponse immunitaire innée qui nous protège durant les premières heures de l'infection car la réponse adaptative est dite "lente" face une exposition initiale à un pathogène, cette dernière peut prendre une semaine ou plus pour être efficace. En théorie, sans l'action de l'immunité innée, une infection par une bactérie unique ayant une capacité de division toutes les heures serait dévastatrice, et atteindrait près de 20 millions de pathogènes en seulement 24 heures (27).

L'immunité innée, dite non spécifique, permet de combattre tout agent extérieur au corps humain grâce aux barrières physiques telles que la peau, les muqueuses séparant l'intérieur du corps du monde extérieur, les cils présents au niveau des voies respiratoires, les enzymes[12], les bactéries commensales présentes sur la peau et les intestins; Celles-ci constituent des rivales en termes de nutriments et d'espace pour toute bactérie potentiellement nocive, empêchant ainsi cette dernière de s'installer. Aussi, l'acidité de l'estomac qui est capable de détruire de nombreux pathogènes ainsi que la fièvre par élévation de la température corporelle qui constituent des conditions défavorables pour la survie des pathogènes. Enfin, l'action de phagocytes[13] contenus dans le sang, neutralisant les agents pathogènes lorsque ceux-ci arrivent à passer les barrières extérieures ou encore à la suite d'inhalation ou d'ingestion de pathogènes (26) (28).

[10] La virulence est définie par le degré de pathogénicité d'un microorganisme et détermine sa capacité à envahir et à se multiplier au sein de l'organisme hôte (101).

[11] Les symptômes les plus communs sont une fièvre ainsi qu'une inflammation de la zone infectée.

[12] Les lysozymes présentes au niveau des larmes et des mucus, permettent d'endommager les bactéries.

[13] Type de cellules immunitaires capables d'encercler et de détruire les microorganismes. Les Monocytes, les Neutrophiles ainsi que les macrophages sont des phagocytes (120).

Ainsi, ce type d'immunité dépend grandement de cellules immunitaires capables de reconnaitre des caractéristiques dites "conservées" chez les agents pathogènes en s'activant rapidement et en agissant pour détruire le microbe. Ces molécules particulières, communes chez les agents pathogènes et non présentes chez l'Homme sont dites "Pathogen-Associated Immunostimulants" ; elles se retrouvent à la surface du pathogène sous forme de motifs répétitifs et sont reconnaissables par des récepteurs dits "Pattern Recognition Receptors". Ceux-ci peuvent être sous forme soluble, agissant dans le cadre du système de complément[14], ou encore se retrouver au niveau des membranes des phagocytes, permettant d'initier la phagocytose du pathogène et de stimuler l'expression génique afin d'augmenter l'amplitude de la réponse immunitaire innée (27).

Les "Pathogen-Associated Immunostimulants" ne sont cependant pas présents à la surface de la plupart des virus, c'est donc un autre mécanisme de l'immunité innée qui est activé. En effet, les cellules infectées par des virus sont capables de détecter l'ARN double brin viral et de le détruire, stoppant ainsi la synthèse des protéines virales et la réplication virale. Elles produisent également des interférons qui stimulent le processus d'immunité adaptative en activant les cellules T cytotoxiques ainsi que les cellules Natural killer, aboutissant à la destruction des cellules infectées.

En plus de détruire les microbes reconnus par le système immunitaire inné, les cellules phagocytaires permettent donc l'activation de l'immunité adaptative en libérant des chimiokines pour attirer les cellules dendritiques. Ces dernières sélectionnent les antigènes au niveau de la zone d'infection pour les transporter vers les ganglions lymphatiques proches, présentant ainsi ces antigènes aux lymphocytes pour activer le système immunitaire adaptatif.

2.2.1.1.2 L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est dite hautement spécifique, elle complète l'action de l'immunité innée en ciblant et en s'attaquant spécifiquement à un agent pathogène particulier, le fonctionnement de ce type d'immunité se base donc sur la reconnaissance des antigènes grâce à des processus impliquant les cellules

[14] Le système de complément consiste en un groupe de protéines qui perturbent la membrane des microorganismes, facilitant leur phagocytose, et qui permettent la production d'une réponse inflammatoire.

présentatrices d'antigènes et des lymphocytes "L_T et L_B[15]", ces derniers étant capables d'identifier des millions d'antigènes différents (26).

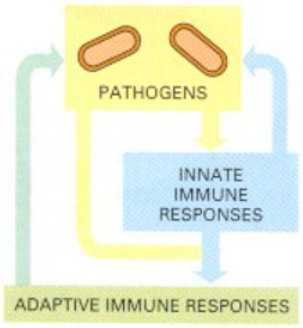

Figure 6 : Implication de l'immunité innée dans la réponse immunitaire adaptative

L'immunité adaptative est ainsi activée par le pathogène même, mais également grâce aux mécanismes de l'immunité innée. A la différence de cette dernière, elle confère une protection à long terme, permettant à un individu ayant guérit d'un pathogène particulier d'être mieux protégé contre celui-ci lorsqu'il y sera de nouveau confronté (29).

Le dysfonctionnement de l'immunité adaptative chez l'Homme peut provoquer plusieurs types de pathologies. Lorsque celle-ci ne distingue pas correctement les molécules étrangères de celles du soi, elle peut entrainer des réactions contre les molécules du soi et causer des maladies auto-immunes. Un autre type de dysfonctionnement se caractérise par la reconnaissance du système immunitaire adaptatif de molécules étrangères qui ne constituent cependant pas un danger pour notre corps, l'Asthme en est un exemple.

La réponse immunitaire adaptative fait appel aux L_B responsables de la production d'anticorps ou immunoglobulines c'est la réponse humorale, mais aussi aux L_T impliqués dans la réponse cellulaire.

La réponse humorale se produit lorsque les L_B sont activés ; ces derniers secrètent les immunoglobulines ou anticorps qui circulent dans le tissu sanguin et reconnaissent l'antigène ayant spécifiquement stimulé leur production. La liaison avec l'anticorps

[15] Lymphocytes T et Lymphocytes B.

inactive les virus et les toxines[16], inhibant leur capacité à se lier aux cellules hôtes. Aussi, la liaison des anticorps aux pathogènes permet leur identification et leur destruction par les cellules phagocytaires.

La réponse cellulaire consiste en l'action des L_T activés qui reconnaissent les antigènes étrangers de surface, présentés par une cellule infectée. Les L_T peuvent ainsi éliminer la cellule hôte infectée par un virus, avant que celui-ci ne se réplique et n'atteigne d'autres cellules hôtes. Les L_T peuvent également produire des signaux qui activent les macrophages, incitant ces derniers à détruire les pathogènes phagocytés.

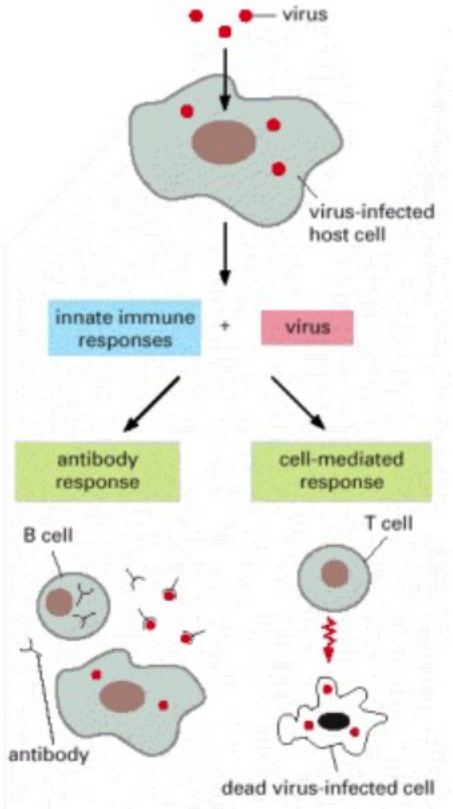

Figure 7 : Implication des L_T et des L_B dans l'élimination des virus

Les lymphocytes se retrouvent dans le tissu sanguin. Néanmoins, c'est au niveau d'organes comme le thymus, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate, l'appendice, les amygdales ainsi que les plaques de Peyer au niveau de l'intestin grêle qu'a lieu leur maturation (26).

[16] Les vaccins contre la toxine diphtérique ou la toxine tétanique fonctionnent selon ce principe. Une particularité de ces vaccins étant que ceux-ci ne permettent pas de prévenir l'infection ni la transmission des pathogènes ; ils protègent l'individu uniquement contre les toxines produites par les germes.

Les cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle majeur dans le fonctionnement de la réponse adaptative, il s'agit de présenter les antigènes aux L_T naïfs circulants au niveau des organes lymphoïdes afin de les activer, et notamment un sous-type particulier de ces L_T dit L_T-helper.

Ce dernier permet à son tour l'activation des L_B, leur différenciation et leur sécrétion d'anticorps. Il permet également d'attirer les phagocytes pour détruire l'agent infectieux ainsi que l'activation des L_T-killer qui reconnaissent les cellules infectées et les détruisent. Lorsque les L_T-k estiment que le danger est éliminé, ils envoient des signaux pour stopper le processus immunitaire.

Les lymphocytes qui ont une longue durée de vie permettent le principe de "mémoire" qui est central au concept de vaccination.

Lorsque le système immunitaire rencontre un antigène pour la première fois, il doit se préparer à le détruire, et c'est donc ce temps de latence qui permet au pathogène de se multiplier et de causer la maladie. Cependant, lorsqu'il rencontre le même antigène une deuxième fois, le système immunitaire grâce à sa composante adaptative ou mémoire, est capable de rapidement détruire le pathogène (28).

2.2.1.2 Principe et fonctionnement d'un vaccin

La vaccination consiste à induire une réponse immunitaire spécifique en créant des cellules mémoires L_B et L_T à l'encontre du pathogène sans causer les symptômes de la maladie. Son objectif étant de permettre une réponse rapide et efficace lorsque le pathogène se présentera une nouvelle fois, prévenant ainsi l'apparition de la maladie (26).

A la suite d'une vaccination, le système immunitaire reconnait les antigènes comme étant étrangers et les détruit, mais il existe alors une "mémoire" puisque les L_T et L_B ont été activés. Lorsque le ou les antigènes en question seront rencontrés à nouveau, la réponse du système immunitaire sera rapide, évitant ainsi que la maladie ne s'installe. Le principe de la vaccination repose donc sur les principes de réponse primaire et de réponse secondaire.

La réponse primaire se produit à la suite d'une première exposition à l'antigène. Plusieurs jours sont nécessaires avant que la réponse adaptative ne s'active, la réponse est dite lente. La réponse du système immunitaire à une première dose de

vaccin est similaire à cette réponse immunitaire primaire. La réponse immunitaire secondaire se produira à son tour lorsqu'il y aura une nouvelle exposition à cet antigène, elle sera plus rapide et donc plus efficace (28).

La durée de protection conférée dépend du type de vaccin mais aussi des caractéristiques du pathogène. Dans certains cas, une seule vaccination suffira à protéger l'individu à vie, et dans d'autres cas il faudra administrer des doses "booster" afin d'aider le système immunitaire à créer une mémoire suffisante. Enfin, il existe des virus ayant la capacité de muter fréquemment et pour lesquels des vaccins saisonniers sont mis au point afin de protéger la population contre une souche en particulier. Les individus seront protégés contre celle-ci, mais une mutation du virus peut rendre ce dernier insensible à la mémoire immunitaire précédemment acquise (30).

La technologie particulière des vaccins à ARN_m apporte des avantages très intéressants pour faire face à un nouveau pathogène notamment lorsqu'il existe une pandémie, comme ce fut le cas avec celle de la Covid-19. Le principe de fonctionnement de ce type de vaccin est le même que celui d'un vaccin classique, à savoir, présenter un antigène d'intérêt au corps humain afin que celui-ci se prémunisse contre le pathogène. Cependant lorsque le vaccin conventionnel nécessite un processus de fabrication contraignant notamment en terme de temps de développement, un vaccin à ARN_m utilise le corps humain afin de synthétiser l'antigène d'intérêt. Le développement de ce type de vaccin ainsi que sa fabrication sont plus simples et plus rapides. Deux vaccins à ARNm furent en effet autorisés environ 11 mois seulement suivant la publication de la séquence génétique du virus (31).

2.2.2 Caractéristiques de la réponse immunitaire (spécificité et mémoire)

Lors de la maturation de la réponse immunitaire adaptative, les lymphocytes folliculaires L_Tf_h permettent une différenciation importante des LB au niveau des centres germinatifs[17], il s'agit de la maturation clonale[18] et de la maturation d'affinité[19] (32).

[17] Certains antigènes de type polysaccharidiques sont incapables d'activer les L Tf_h et par conséquent de stimuler les centres germinatifs. La réponse immunitaire qu'ils induisent est dite faible et moins durable.

[18] Grâce à des phénomènes de recombinaison génétique et de mutation somatique des gènes codant les immunoglobulines (Ig) qui se produisent, permettant la commutation entre les différentes classes d'Ig dont les caractéristiques sont différentes.

[19] Permet la sélection de L_B dont les Ig de surface ont la meilleure affinité pour l'antigène.

Les L_B mémoires sont générés lors de la réponse immunitaire primaire, ils ont une longue durée de vie mais ne produisent pas d'anticorps. Lorsqu'un antigène se présente à ces dernières, elles peuvent se différencier rapidement en plasmocytes capables de produire de grandes quantités d'anticorps ayant une très haute affinité, sans devoir repasser par les centres germinatifs, permettant ainsi une réponse forte et rapide à l'encontre du pathogène.

Les L_T mémoires ayant déjà été en contact avec l'antigène, possèdent également une longue durée de vie et permettent une réponse rapide et efficace lorsque l'antigène se présente une nouvelle fois (33).

2.2.3 Objectifs de la vaccination

2.2.3.1 Objectifs individuels

Sur le plan individuel, l'intérêt de la vaccination peut sembler évident puisqu'il s'agit de permettre une protection efficace et durable contre les maladies infectieuses. Il faut cependant rappeler que la vaccination permet une protection contre des maladies graves, mortelles, et contre lesquelles il n'existe aujourd'hui pas de traitement curatif. (24).

A titre d'exemple, des maladies telles que la poliomyélite étant inguérissables et leurs symptômes[20] subis tout au long de la vie, la seule façon de nous en protéger est la vaccination. En 1988 l'incidence mondiale de cette maladie était de 350 000 cas par an. Mais aujourd'hui elle est de quelques centaines de cas par an soit une baisse de plus de 99% (34).

La vaccination est d'autant plus importante pour certaines populations dont le système immunitaire est plus fragile, notamment chez les nourrissons ou les personnes âgées.

2.2.3.2 Objectifs collectifs

La vaccination n'est toutefois pas toujours possible chez les personnes ayants une santé fragilisée notamment les personnes souffrant de cancers, d'immunodéficience ou présentant des allergies à certains composants des vaccins. Ces populations particulières peuvent cependant être protégées lorsque la couverture vaccinale de

[20] La poliomyélite se manifeste d'abord par des symptômes de type grippal, puis une paralysie irréversible s'installe le plus souvent au niveau des membres inférieurs, et peut également affecter les muscles respiratoires entrainant le décès des sujets par asphyxie.

l'ensemble de la population est satisfaisante car le risque de contact avec le pathogène est d'autant plus faible (35).

Les vaccins permettent donc de protéger l'ensemble de la population grâce à la baisse du nombre de cas infectés et par conséquent la baisse du risque de contaminations interhumaines. La protection collective requiert cependant qu'une grande partie de la population soit vaccinée. Le taux minimum de vaccination à atteindre pour permettre une immunité collective diffère selon les caractéristiques du pathogène et de la pathologie ; il se situe généralement entre 75 et 95% de la population générale.

Il est crucial d'avoir une stratégie vaccinale qui prend en compte les caractéristiques des différents types de vaccins disponibles, leurs niveaux de protection, leurs modes d'actions, la population cible ainsi que la stratégie d'élimination de la maladie dans sa globalité (9).

On estime entre 2 à 3 millions de vies sauvées chaque année grâce à la vaccination (9).

2.3 Voies d'administration

La formulation la plus répandue pour l'administration d'un vaccin est la forme injectable, en intramusculaire[21], en sous-cutané ou encore en intradermique, selon le vaccin.

Il existe cependant d'autres voies d'administration plus confortables pour le patient, permettant d'améliorer l'acceptation vaccinale, notamment l'utilisation de dispositifs munis de microaiguilles ou sans aiguilles à administrer sur la peau des individus, ou encore l'utilisation de la voie intranasale, orale ou sublinguale. Les vaccins OPV, Cholera, Rotavirus ou grippaux sont des exemples de vaccins pouvant être administrés par une voie autre qu'injectable (9).

2.4 Classification des vaccins en fonction de la nature de l'antigène

Les vaccins peuvent être classés en fonction des types d'antigènes utilisés. Certains sont à base de microorganismes entiers vivants atténués ou inactivés. D'autres consistent en des vaccins sous-unitaires ou fragments du pathogène, qu'ils soient

[21] Les vaccins contenant des adjuvants doivent être administrés par vois IM. L'injection d'un vaccin par voie intradermique ou sous-cutané peut causer une inflammation trop importante avec induration ou formation de granulome (121)

protéiques, polysaccharidiques ou encore sous forme de codes génétiques d'une partie du pathogène (24).

La figure 8 à la fin du chapitre 2.4 reprend les bénéfices ainsi que les limitations majeurs en fonction du type d'antigène.

2.4.1 Vaccins à base de microorganismes entiers

2.4.1.1 Les vaccins vivants atténués

Il s'agit des premiers vaccins développés. Le principe de leur développement est d'obtenir un pathogène affaibli, altéré, et moins virulent[22], incapable d'induire la maladie. Ce type de vaccins est le plus souvent développé pour faire face aux maladies virales plutôt que bactériennes[23], les virus contenant moins de gènes, il est donc plus facile de contrôler le processus d'atténuation.

L'atténuation est obtenue le plus souvent à la suite de passages sur une série de cultures in vitro[24], les virus devenant à chaque passage de plus en plus efficaces en termes de capacité d'infection et de réplication sur les milieu de culture, perdant par la même occasion ces mêmes attributs chez son hôte originel "l'Homme". Un autre procédé consiste à utiliser des températures basses au niveau des milieux de cultures, avoisinant les 25°C par exemple, puis en sélectionnant les virus capables de se répliquer à cette température et qui seront de fait moins pathogène chez l'Homme à une température de 37°C.

Les vaccins vivants atténués miment efficacement le microorganisme car contiennent les mêmes antigènes que la souche pathogène, la protection conférée est très proche de celle obtenue à la suite de la maladie. La réponse immunitaire est dite robuste et durable dans le temps car les microorganismes vivants entrainent une stimulation antigénique continue, laissant suffisamment de temps pour la production de cellules mémoires, il y a donc réponse cellulaire et humorale. Une à deux doses sont suffisantes pour permettre une protection durable.

[22] La virulence est définie par le degré de pathogénicité d'un microorganisme et détermine sa capacité à envahir et à se multiplier au sein de l'organisme hôte (101).
[23] Le BCG "Bacille de Calmette-Guérin" utilisé contre la tuberculose est un vaccin bactérien vivant atténué.
[24] Toute expérience ou recherche pratiquée au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant. En opposition à une expérience in vivo (102).

Ce type de vaccins confère également une immunité collective à la suite d'excrétion de particules virales par le sujet vacciné ; il y a protection des individus en contact avec celui-ci. Il s'agit d'un phénomène important qui impacte positivement le taux de protection de la population.

Une limitation importante de ce type de vaccins est que, dans de rares cas des symptômes de la maladie apparaissent chez le sujet vacciné, ceux-ci sont cependant souvent moins graves que lors d'une infection naturelle. Du fait de cette limitation, ces vaccins sont contre indiqués chez le sujet immunodéprimé et chez la femme enceinte. Une autre limitation est que les agents pathogènes atténués peuvent dans de très rares cas revenir à leur forme originale à cause d'un phénomène de "ré-émersion de l'agent pathogène" et provoquer la maladie, c'est le cas par exemple du vaccin oral contre la poliomyélite OPV, lequel dans de très rares cas "1/1million de doses" mute vers une forme virulente[25] (9).

2.4.1.2 Les vaccins entiers inactivés

Il s'agit de vaccins ne contenant pas d'organisme vivant et qui sont donc dépourvus de tout pouvoir infectant. Il n'existe pas non plus de phénomène de "ré-émersion de l'agent pathogène" pour ce type de vaccins, ce qui permet une utilisation même chez le sujet immunodéprimé.

L'immunogénicité ainsi que la durée de protection conférée sont moindres avec ce type de vaccins en comparaison avec les vaccins vivants atténués, ils sont largement utilisés, aussi bien contre des maladies bactériennes que virales.

L'inactivation du pathogène est accomplie chimiquement le plus souvent par le formol ou le formaldéhyde, ou encore physiquement par la chaleur ou par radiations (24). Le pathogène n'a plus de capacité de réplication ni de capacité à causer la maladie, mais il est néanmoins reconnu par le système immunitaire et permet donc une immunogénicité chez le sujet vacciné (9).

[25] Le virus de la poliomyélite dans sa formulation OPV ayant cette capacité de muter vers une forme pathogène, il est incompatible avec les dernières étapes de l'éradication d'une épidémie, son utilisation doit donc être stoppée lorsque l'épidémie est contrôlée. Il reste cependant très recommandé par l'OMS car le vaccin injectable IPV inactivé est moins efficace en terme d'immunité collective par manque de phénomène d'excrétion virale.

2.4.2 Les vaccins sous-unitaires

Il ne s'agit plus d'administrer au patient un microorganisme entier, mais une sous-unité. Les fragments de germes ou antigènes sélectionnés peuvent être protéiques, polysaccharidiques, sous forme de Pseudo particule virale "VLP[26]", ou encore sous forme de matériel génétique.

En général, le profil de sécurité de ce type de vaccins est plus intéressant que les vaccins à germes entiers ; il n'y a notamment plus de risque de provoquer la maladie vaccinale. En revanche leur immunogénicité est également moindre car ils contiennent tout d'abord moins d'antigènes que le germe entier, mais aussi parce que le processus de purification par lequel les vaccins sous unitaires passent élimine certaines particules capables de stimuler l'immunité innée. Il y a le plus souvent une bonne tolérance à ce type de vaccins mais l'utilisation d'adjuvants est ici très importante afin d'améliorer leur immunogénicité.

La stratégie adoptée avec ce type de vaccins implique l'administration de doses primaires suivies de doses booster régulières, dans l'objectif d'obtenir une réponse immunitaire humorale ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire permettant la génération de la mémoire immunitaire et le maintien de l'immunité à travers le temps.

2.4.2.1 Vaccins à protéines purifiées

Les protéines peuvent être purifiées à partir de pathogènes entiers ou encore être produites par génie génétique en plaçant le gène codant la protéine d'intérêt dans un système de culture cellulaire afin de produire de grandes quantités de la protéine d'intérêt.

Il est important de noter que ce type de vaccins, bien que moins immunogène que les vaccins à germes entiers, est nécessaire dans la prévention de maladies telles que la grippe dont le virus mute fréquemment. Il est nécessaire de pouvoir identifier et sélectionner les souches qui risquent de circuler l'année à venir pour développer rapidement[27] un vaccin saisonnier efficace. Ce type de vaccins est donc recommandé

[26] Virus Like Particles ou Pseudo particules virales

[27] La production de vaccins antigrippaux inactivés nécessite un processus long et l'utilisation d'œufs de poules ou de cultures cellulaires.

chaque année du fait de la mutation fréquente du virus ainsi que du manque de durabilité de l'immunogénicité conférée par ce type de vaccins.

A la suite de controverses liées à la sécurité d'utilisation du vaccin à germe entier contre la coqueluche, un vaccin sous unitaire protéique fut développé, permettant un meilleur profil de sécurité, et rassurant la population ainsi que la communauté scientifique. En conséquence, des taux de vaccination satisfaisants furent retrouvés. Plusieurs années plus tard, il s'avèrera que les craintes relatives au vaccin à germe entier n'étaient pas fondées et que celui-ci peut être utilisé en toute sécurité. Une résurgence de la coqueluche fut récemment observée dans plusieurs pays, l'une des raisons citées est l'utilisation du vaccin sous unitaire protéique contenant seulement 1 à 5 antigènes, avec une immunogénicité de courte durée, au lieu du vaccin à cellule entière contenant plus de 3000 antigènes de la coqueluche (9).

2.4.2.2 Vaccins toxoïdes

Ce type de vaccins est d'une importance fondamentale dans la prévention contre des bactéries de type *Clostridium Tetani*, *Clostridium difficile* ou encore *Corynebacterium Diphteriae* qui produisent des toxines pathogènes chez l'Homme.

La stratégie avec ce type de vaccins est la protection des individus en permettant à ceux-ci d'avoir les anticorps nécessaires pour combattre les toxines sécrétées par le pathogène. Ces vaccins contenant des "toxoïdes[28]", la réponse immunitaire à la suite de la vaccination sera donc dirigée contre ces toxoïdes et non contre l'agent infectieux. Ces vaccins ne permettent donc pas de prévenir l'infection ni la transmission de l'agent pathogène car seul l'individu vacciné possède les anticorps nécessaires contre les toxines des bactéries.

La protection est uniquement acquise par les individus vaccinés et l'administration régulière de doses de rappels sera nécessaire pour maintenir une protection à vie. Il n'y-a donc pas d'immunité de groupe avec ce type de vaccin, chaque individu doit être vacciné (9).

[28] Le vaccin contient la toxine détoxifiée également appelée toxoïde, obtenue par action de la chaleur ou par procédé chimique.

2.4.2.3 Vaccins VLP

Certains vaccins "dits VLP", contiennent des protéines antigéniques qui forment spontanément une structure de "Pseudo particules virales" sans être pour autant pathogènes car ils contiennent un nombre restreint de protéines d'intérêt, le génome viral n'etant pas complet. Cette formation particulière permet une meilleure immunogénicité en comparaison avec les protéines libres[29] (9).

2.4.2.4 Vaccins polysaccharidiques

D'autres vaccins consistent en des polysaccharides constituant la surface des bactéries, ils concernent donc uniquement les maladies bactériennes et non pas les maladies virales. Les polysaccharides de surface peuvent être non-conjugués ou conjugués à des protéines.

Les vaccins polysaccharidiques non-conjugués sont dits de 1ère génération car contiennent uniquement les sucres de la surface bactérienne reconnaissables par le système immunitaire. Ils sont peu immunogènes et la protection conférée est de courte durée, nécessitant plusieurs doses de rappels. Les limitations de ce type de vaccin sont notamment une perte d'efficacité car les doses de rappels deviennent de moins en moins efficaces chez l'individu par un phénomène de baisse de sensibilité au vaccin. Les structures polysaccharidiques sont directement reconnaissables par les lymphocytes B sans besoin d'impliquer les lymphocytes T-help, ceci implique qu'il n'y a pas de mémoire avec ce type de vaccins. Ils sont également inefficaces chez l'enfant de moins de 2 ans car son système immunitaire n'est pas encore mature.

Les vaccins polysaccharidiques conjugués contiennent les polysaccharides de surface bactérienne que l'on combine avec des protéines afin de mieux stimuler le système immunitaire. La conjugaison permet une immunogénicité améliorée, médiée par les lymphocytes T et produisant des anticorps de grande affinité et une immunité mémoire ; ils sont efficaces chez l'enfant de moins de 2 ans. Ce type de vaccins permet une immunité de groupe en réduisant le portage nasopharyngé asymptomatique[30], réduisant ainsi la transmission du pathogène (9).

[29] Exemple : vaccin contre le papillomavirus humain

[30] Le vaccin induit en fait la production d'Ig systémiques ainsi que la production d'Ig A mucosales (122).

2.4.2.5 Vaccins ARNm[31] codant une protéine

Pour ce type de vaccins, la protéine contre laquelle nous souhaitons une réponse immunitaire n'est pas amenée telle quelle. La stratégie est d'amener l'ARNm codant la protéine en utilisant par exemple une nano particule lipidique. Cette dernière va fusionner avec la paroi cellulaire chez l'individu et libérer l'ARNm dans son cytoplasme où il est transcrit en protéine, c'est l'organisme de l'individu va synthétiser la protéine d'intérêt. Il est à noter que l'ARNm ne rentre pas dans le noyau de la cellule et n'est pas intégré au niveau du génome cellulaire. Le système immunitaire est stimulé de façon très efficace, et il n'y a pas besoin d'adjuvants. Un grand intérêt de ces vaccins est la possibilité de développement très rapide ce qui permet une réponse efficace dans les cas de pandémie[32] (9).

2.4.2.6 Vecteurs viraux exprimant une protéine

Dans ce type de vaccins également, la protéine d'intérêt contre laquelle nous souhaitons une réponse immunitaire, n'est pas injectée telle quelle ; c'est l'organisme qui la synthétise. Le vaccin consiste en un vecteur viral, c'est-à-dire un virus non pathogène, contenant le gène de la protéine d'intérêt.

Une limitation importante à ce type de vaccins est que l'individu ayant précédemment été exposé au virus utilisé ici comme vecteur, possède des anticorps neutralisant du vecteur, et rendant ainsi le vaccin inefficace (9).

[31] ARN messager, impliqué dans la synthèse protéique car contient le code nécessaire à la synthèse.
[32] Exemple de la pandémie Covid-19.

Vaccine type	Benefits	Limitations	Examples
Live attenuated vaccines			
	Mimic natural infection and immune response	Contraindicated for immunocompromised individuals and pregnant women	Measles, mumps, rubella, varicella (Priorix Tetra, ProQuad), rotavirus (Rotarix, Rotavac), herpes zoster (Zostavax), influenza (Flumist), oral poliovirus (OPV), yellow fever (Stamaril)
	Elicit both antibodies and cell-mediated immunity	Less stable over time, heat labile	
	Life-long immunity possible after 1 or 2 doses	Possibility to reverse to natural form (e.g. poliovirus)	
Inactivated vaccines			
	Robust technique for production	Limited immunogenicity, adjuvants may be required	Whole-cell pertussis (Tritanrix), hepatitis A (Havrix, Vaqta), rabies (Rabipur), tickborne encephalitis (Encepur), Japanese encephalitis (Ixiaro), cholera (Dukoral)
	High stability	Multiple primary and booster doses required to obtain long-term protection	
	Impact on carriage		
	No replication of the inactivated pathogen		
	Not contraindicated in immunocompromised individuals and pregnant women		
Split and subunit protein vaccines (natural or recombinant)			
	Non-infectious	No or limited innate defence triggers	Influenza (Fluarix, Fluarix Tetra, Flulaval, Intanza, Vaxigrip, etc.), acellular pertussis, hepatitis B (Engerix B, Recombivax HB), human papillomavirus (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9), meningococcal B (Bexsero, Trumenba), malaria (Mosquirix), herpes zoster (Shingrix)
	Low reactogenicity	Often have reduced immunogenicity compared to whole pathogen vaccines	
		For those vaccines with lower immunogenicity, adjuvants are often needed	
Toxoid vaccines			
	Vast experience as mature technology	Vaccines only target the toxin and do not prevent infection by the pathogen	Tetanus, diphtheria, acellular pertussis (as part of DTaP combination vaccines: Boostrix, Infanrix, Adacel, etc.)
	Non-infectious	No herd protection	
	Used as carrier proteins due to good immunogenicity	Priming and boosting necessary	
Polysaccharide vaccines			
	Easily identifiable target	Weakly immunogenic, elicit only a transient antibody response giving a limited duration of protection	Pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax 23), meningococcal polysaccharide vaccine (Mencevax)
		Limited immunogenicity in infants	
		Hyporesponsiveness after repeated doses	
		Limited or no impact on carriage	
Polysaccharide conjugate vaccines			
	Improved memory responses leading to increased protection in infants	Booster doses may be required to attain long-term protection	Meningococcal C (Neisvac), A (MenAfriVac), ACWY (Nimenrix, Menveo, Menactra), pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar, Prevnar 13, Synflorix), *Haemophilus influenzae* type b (ACT-HIB)
	Provide a longer duration of protection than polysaccharide vaccines due to B- and T-cell responses		
	Impact on carriage and transmission		
Reassortant live attenuated			
	Benefit from a live infection with a non-pathogen strain	Contraindicated for immunocompromised individuals	Rotavirus (RotaTeq)
	Cannot cause the original disease, good safety profile	Risk of re-reassortants, especially when combination of several reassortants	
	Improved tolerability due to combination of low pathogenic virus with antigen from high pathogenic virus	Immunogenicity limited to selected antigens	

Figure 8 : Bénéfices et limitations par type de vaccin

Dans la 3ème et dernière partie, nous verrons les facteurs qui influencent l'hésitation vaccinale auprès de l'opinion publique ainsi que la place qu'occupe la diffusion de la fausse information dans ce phénomène. Nous verrons enfin les controverses majeures qui ont existé par le passé et qui ont aujourd'hui encore un impact délétère dans la conscience générale.

3 Hesitation vaccinale

Dans cette dernière partie, nous verrons que la contestation publique vis-à-vis du vaccin n'est pas un fait nouveau mais que celle-ci est née dès l'apparition du premier vaccin antivariolique. Nous verrons ensuite que contrairement à une idée répandue selon laquelle la diffusion de fausses informations serait le principal facteur influençant l'hésitation vaccinale, il existe en réalité une multitude de facteurs qui l'expliquent.

3.1 Contestations de l'opinion publique

Pour quelle raison la vaccination souffre-t-elle de mauvaise réputation ? la réponse à cette question est cruciale car c'est grâce à celle-ci que nous expliquerons les raisons de l'acharnement unique contre les vaccins ainsi que les désinformations qui en découlent chaque jour. Sans nul doute, parmi toutes les classes thérapeutiques dont nous disposons, le vaccin occupe bien une position de choix en termes de contestation et de désinformation.

D'abord, il faut préciser que la contestation de l'opinion publique voit le jour depuis les premiers actes de vaccination ; les reproches et les arguments de l'opinion publique ont varié sensiblement sur le fond et sur la forme au cours de l'Histoire, mais étonnamment, certaines contestations ont demeuré inchangées depuis lors.

Il est capital de comprendre la crainte que suscite aujourd'hui la vaccination et la réticence de nos sociétés à ce sujet car l'enjeu est de taille. La crainte perçue par l'opinion publique se matérialise à l'encontre d'un vaccin en particulier à un temps donné, avec des questionnements spécifiques, que ceux-ci soient raisonnables ou infondés. Mais surtout, l'imaginaire collectif est empreint d'autres fausses informations héritées du passé, de bribes de "scandales" passés et de questionnements personnels non répondus qui entretiennent la "crainte" de se faire vacciner.

Il est donc crucial de revoir en profondeur les craintes et les fausses informations qui ont accompagné les vaccins au fil du temps et parmi lesquelles certaines ont marqué les esprits. Nous essaierons de décrire l'environnement dans lequel celles-ci ont été produites, lesquelles sont valables et lesquelles constituent une désinformation. Sur le fond, plusieurs arguments constituent une opposition à l'acte vaccinal en tant que tel ; parmi ceux-ci certains sont valables car soulèvent des questionnements pertinents et constructifs en termes de santé publique. D'autres arguments cependant ne semblent

pas avoir de base scientifique. Enfin, un autre type d'arguments concerne la forme, notamment l'obligation vaccinale.

Une question semble ainsi importante à poser : *si le refus vaccinal est motivé par l'exposition des populations à de fausses informations* (36 p. 3) *alors celui-ci peut être contrecarré par l'"inoculation" de "faits" au public* ? (37)

Nous pouvons définir trois types de fausses informations : (38) (39).

- **Une mésinformation** est une information fausse, dont l'auteur ne sait pas qu'elle est fausse mais qui n'est pas diffusée dans l'intention de nuire.
- **Une désinformation** est une information fausse partagée délibérément afin de porter préjudice ; L'auteur ment intentionnellement, et peut être qualifié de "malveillant".
- **Une mal-information** est fondée sur des faits réels afin de porter préjudice à une personne, une organisation ou un pays.

Il semble que la mésinformation soit le phénomène le plus vraisemblable pour expliquer la diffusion massive de fausses informations, car mis à part certains exemples que nous citerons, et pour lesquels il a été établi que la fausse information fut diffusée de façon intentionnellement malhonnête, il est le plus souvent très difficile de prouver qu'il s'agit de désinformation ou de mal-information.

3.2 Diffusion de la fausse information

A l'ère d'internet, et de la communication rapide voire instantanée, l'accélération du phénomène de mésinformation est principalement due à l'effondrement des modèles commerciaux traditionnels. Ceux-ci ne génèrent plus de profits leur permettant un contrôle de la qualité satisfaisant, et ne peuvent plus consacrer le temps nécessaire à la vérification complète et efficace de l'information. Cela s'établit dans un schéma de concurrence avec les sites internet, notamment les "pièges à clic" extrêmement rapides dans la diffusion de l'information. Les journalistes eux-mêmes postant leurs articles sur les réseaux sociaux afin de répondre à la demande du public en temps réel, à la recherche de "viralité" sur internet.

Il est également à noter qu'aujourd'hui, sur une même plateforme de réseau social, ce sont les utilisateurs qui définissent les médias qu'ils souhaitent suivre, ce qui permet aux utilisateurs de définir la qualité des publications qui leur seront proposées, et par

conséquent, à la mésinformation de prospérer si l'utilisateur est plus avide d'une information sensationnelle au dépend d'une information décrivant les faits uniquement, citant ses références, et dont la source est fiable.

Nous pouvons donc définir les deux paramètres principaux qui régissent la diffusion de la fausse information. D'une part, la publication de l'information qui dépendait auparavant de la parution de journaux imprimés ou de la diffusion à heure fixe sur les radios et télévisions est substituée aujourd'hui par un grand nombre de chaines télévisées mondiales, dédiées uniquement à l'information et assurant une diffusion en continu, ainsi que par les réseaux sociaux largement démocratisés par l'avènement et le succès des smartphones. D'autre part, la réception de l'information qui nécessitait auparavant une attention de lecture ou d'écoute du sujet présenté et dont la durée était définie par le média est aujourd'hui, du fait du nombre largement accru de médias disponibles, dépendante du choix de chacun et du temps que celui-ci souhaite allouer pour accueillir l'information.

Par conséquent, lorsqu'une publication sur un réseau social diffuse la survenue d'un effet indésirable grave à la suite d'une vaccination, cela est le plus souvent présenté de façon succincte et dramatique pour inciter un plus grand nombre de lecteurs ou de spectateurs à s'y intéresser.

Bien que la présentation des faits de façon objective, rappelant le contexte, l'imputabilité de l'effet indésirable au vaccin, le risque réel de développer cet effet indésirable, ainsi que la dangerosité de l'agent infectieux contre lequel le vaccin est administré, constitue une source d'information plus fiable, celle-ci n'intéressera vraisemblablement qu'un nombre restreint de lecteurs ayant les capacités intellectuelles pour comprendre la complexité du sujet, et la volonté de lire un article de fait plus étendu. Sur les réseaux sociaux par exemple, le temps de lecture moyen dépend de plusieurs facteurs dont le type d'article ou encore l'intérêt du lecteur et se situe autour de 55 secondes par article (40).

Il semble aujourd'hui difficile d'agir au niveau de la diffusion de la fausse information car la frontière entre la lutte contre la mésinformation et la violation de la liberté d'expression est sensiblement étroite. Aussi, que nous acceptions ou non cette situation d'abondance de l'information, qu'elle soit vraie ou fausse, il faudra également prendre un compte le fait que ce n'est pas uniquement la quantité de fausses

informations qui importe mais également la dynamique de celle-ci, à savoir sa diffusion et son évolution rapides (41).

Il faut cependant préciser que bien que nous insistions beaucoup aujourd'hui sur l'influence d'internet sur la diffusion de la mésinformation, celle-ci ainsi que sa large diffusion ont existé depuis l'avènement du vaccin au 18ème siècle. Il semble par ailleurs que les mésinformations[33], les désinformations[34] ou encore les mal-informations[35] largement diffusées par l'ensemble de la population en général et par des groupes antivaccin en particulier, ne soient pas les seuls facteurs influant ni même les principaux d'ailleurs impactant la réticence à la vaccination.

La responsabilité semble être plutôt partagée entre tous les partis prenants, dont les décideurs et les responsables des politiques de santé publique, les concepteurs de vaccins, les chercheurs, les médias, ainsi que les professionnels de santé (36). Il s'agit donc de communiquer des informations cohérentes et scientifiquement exactes mais aussi d'accroitre la confiance du public en l'efficacité et l'innocuité des vaccins, dans les politiques de santé publiques, et dans le système de santé en général (36).

3.3 Confiance et Hésitation vaccinale

Avant de présenter les différents facteurs qui influencent l'hésitation chez un individu, il est nécessaire de rappeler les notions de "confiance vaccinale" et d'"hésitation vaccinale".

3.3.1 Définitions

Confiance vaccinale : Le VCP™ "Vaccination Confidence Project" est un groupe international multidisciplinaire qui définit la confiance vaccinale comme étant la conviction selon laquelle la vaccination avec toutes ses parties prenantes, dont le secteur privé et les acteurs politiques, servent les meilleurs intérêts du public en matière de santé (42). Les facteurs associés à la confiance vaccinale surpassent le simple programme vaccinal et s'étendent aux émotions, à l'idéologie et aux facteurs contextuels.

[33] Une mésinformation est une information fausse, dont l'auteur ne sait pas qu'elle est fausse mais qui n'est pas diffusée dans l'intention de nuire.

[34] Une désinformation est une information fausse partagée délibérément afin de porter préjudice. Il s'agit d'un mensonge intentionnel. L'auteur peut être qualifié de "malveillant".

[35] Une mal-information est fondée sur des faits réels afin de porter préjudice à une personne, une organisation ou à un pays.

Hésitation vaccinale : L'OMS définit l'hésitation vaccinale comme étant un "retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité des services de vaccination" (43). Cela comprend tout comportement situé entre l'acceptation complète et le refus total de se faire vacciner. Une autre définition intéressante est celle du GCSU[36], organisation Britannique qui cite "un comportement influencé par la confiance vis-à-vis du vaccin ou de son fournisseur, la complaisance par rapport à l'intérêt du vaccin, l'accès à celui-ci ainsi que le risque lié à la gravité de la maladie" (36). Le CCSU définit les déterminants de l'hésitation autour des axes suivants :

- Les influences individuelles et de groupes, il s'agit des perceptions personnelles concernant la vaccination, et des influences de l'environnement social ;
- Les influences contextuelles, comprenant les facteurs historiques, socioculturels, environnementaux, ainsi que les systèmes de santé par leurs composantes institutionnelles, économiques et politiques ;
- Les vaccins et l'acte vaccinal, incluant les caractéristiques du vaccin, son développement ainsi que le processus de vaccination.

3.3.2 Revue des facteurs influençant l'hésitation vaccinale

3.3.2.1 Influences individuelles et de groupes :

Dans ce chapitre, il s'agit de décrire certains facteurs personnels influençant l'hésitation vaccinale. La prise de décision de l'individu dépend entre autres facteurs, de ses propres expériences vis-à-vis du système de santé local, de sa perception de la maladie, de ses convictions personnelles ainsi que de ses connaissances scientifiques en relation avec l'immunité.

3.3.2.1.1 Expériences et perceptions individuelles

Lorsque nous débattons du refus vaccinal dans nos sociétés, il est très rare que l'on y inclue les raisons socioculturelles et politiques adjacentes, ni même les expériences personnelles des individus. Nous considérons ceux-ci comme étant des pages blanches, et les individus refusant le vaccin sont même quelquefois perçus comme étant ignorants, sous l'influence de mésinformations, et pour lesquels la solution serait donc d'apporter des informations exactes. Or, chaque individu dispose de sa propre expérience qui le mène à hésiter à se faire vacciner ; les raisons pouvant être d'ailleurs

[36] GCSU : "Groupe Consultatif Scientifique sur les Urgences"

justifiables (36 p. 4). Un individu aura donc une opinion sur l'intérêt de se faire vacciner, basée sur les différents arguments en faveur de la vaccination ou non, et également fondée sur sa perception de la bonne santé[37].

3.3.2.1.1.1 Existence d'injustices sociales

L'exemple qui est le plus souvent cité est celui de la communauté Afro-américaine aux USA qui est 1.4 fois moins à même de se faire vacciner en comparaison avec la communauté Blanche. Cette situation est expliquée par le manque de confiance durable et persistant à l'égard du système de santé, des professionnels de santé ou des institutions qui les supportent. De nombreux spécialistes insistent sur l'importance de ne pas stigmatiser l'hésitation vaccinale de la communauté Afro-Américaine car la méfiance de celle-ci est "justifiable" au vu des abus proférés à leur encontre, depuis leur arrivée sur le sol Américain, et qui continuent aujourd'hui encore (41). En effet et jusqu'à aujourd'hui les éléments d'injustice dans le système de santé aux USA sont très significatifs (44).

- Le pourcentage de non-assurés en 2018 était de 9.7 % des Afro-Américains contre seulement 5.4% chez la population Blanche.
- Les dépenses en matière de santé, en pourcentage du revenu moyen des ménages sont de 20% chez les Afro-Américains contre 11% seulement chez la population générale.
- L'expansion de l'ACA[38] aux ménages ayant 138% du seuil Fédéral de Pauvreté "FPL[39]" n'est majoritairement pas appliqué dans les états du sud des USA où se concentre justement la population Afro-Américaine. Certains états du sud imposent même des prérequis d'éligibilité au programme Medicaid[40] qui sont jugés draconiens, stigmatisants et injustes. C'est le sud des USA qui abrite aujourd'hui le plus de disparités en termes de santé (figure 9 ci-dessous).

[37] L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la santé comme "un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité". (107).

[38] ACA : Il s'agit de l'"Affordable Care Act" qui est une loi réformant le système de santé, promulguée en Mars 2010, notamment avec trois objectifs principaux : 1-la mise en place d'une assurance maladie abordable pour le plus grand nombre de personnes en accordant des subventions qui réduisent les coûts pour les ménages dont les revenus se situent entre 100% et 400% du seuil de pauvreté fédéral ; 2-L'étendue du programme Medicaid pour couvrir les adultes dont le revenu est inférieur à 138% du SPF ; 3-Le soutien de méthodes innovantes de prestation de soins médicaux conçues pour réduire les coût des soins (108).

[39] FPL : Il s'agit du "Federal Pauverty Level" ou "Seuil de Pauvreté Fédéral" qui est un mesure des revenus annuels permettant de déterminer l'éligibilité de l'individu à certains programmes d'aide notamment de santé (109).

[40] Medicaid : Il s'agit du programme d'assurance santé publique qui permet la couverture de familles ou d'individus à faible revenus, il est administré par le gouvernement fédéral mais aussi par les différents états (110), ce qui implique une grande variabilité dans la couverture d'un état à un autre (111).

- Les décès pour causes liées aux grossesses sont trois fois plus fréquents chez les femmes Afro-Américaines que chez les femmes Blanches et le taux de mortalité infantile chez la communauté Afro-Américaine est deux fois plus haut que celui de la population Blanche (figures 10 et 11 ci-dessous)

D'autres injustices expliquent encore le manque de confiance des individus dans leurs institutions. A titre d'exemple, l'accumulation de richesses est dix fois supérieure chez la communauté blanche en comparaison avec la communauté Afro-Américaine (figure 12). La prise en compte du passé socioculturel de la population peut mettre en lumière des raisons profondes qui justifient l'hésitation vaccinale. Il semble nécessaire de comprendre ces raisons afin d'apporter une information impactante à cette population.

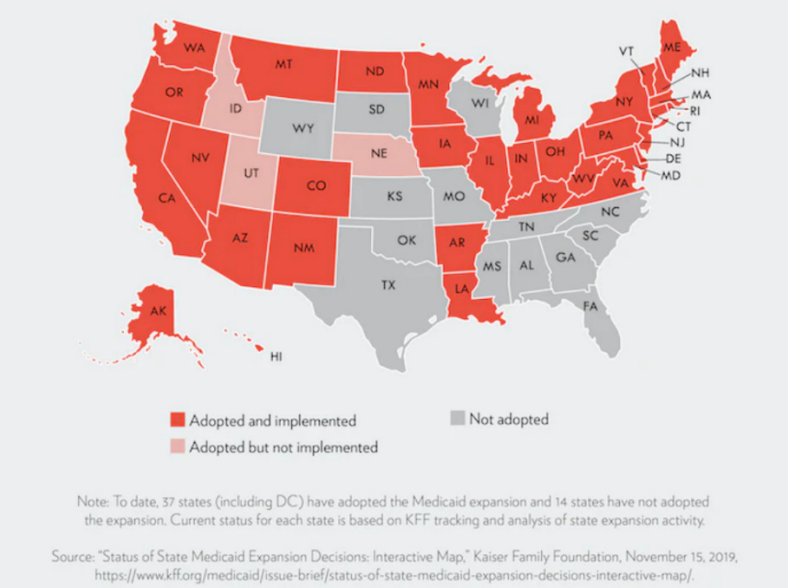

Figure 9 : Status de l'expansion de l'ACA par Etat, majoritairement non appliqué dans les états du sud où se concentre la population Afro-Américaine

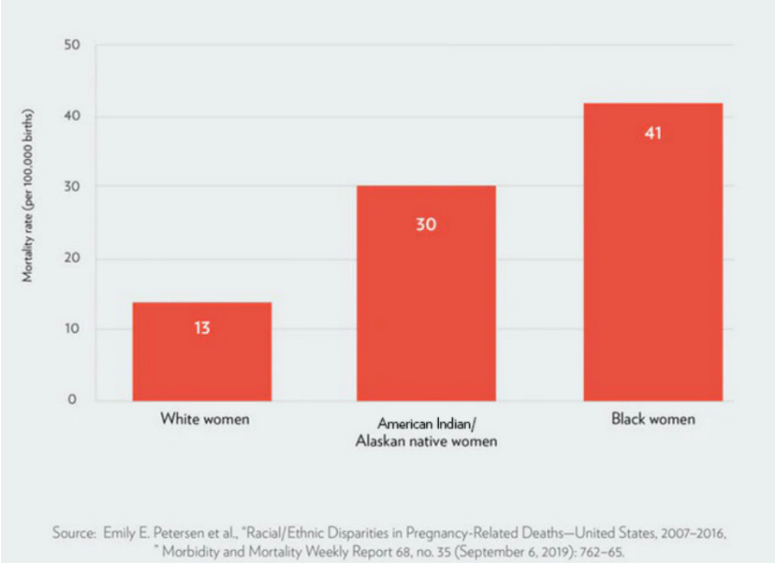

Figure 10 : Mortalité maternelle pour cause liée à la grossesse en fonction des origines ethniques

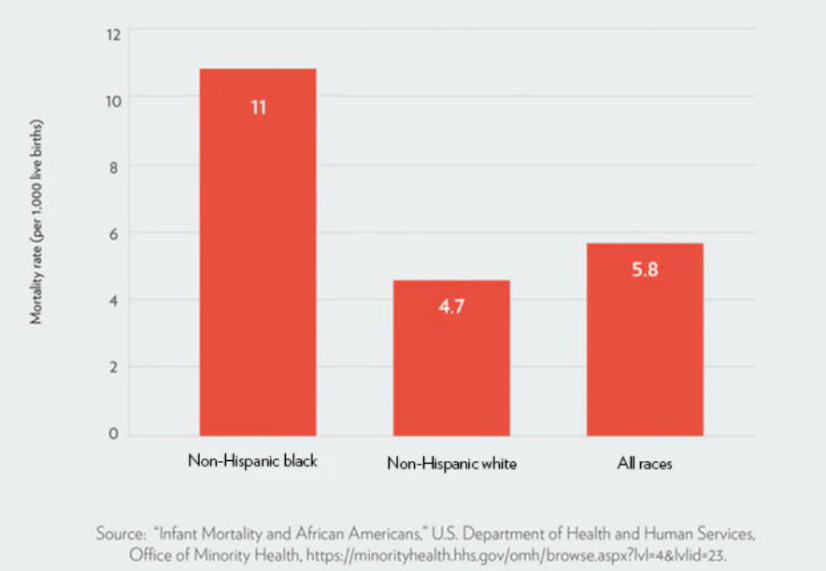

Figure 11 : Mortalité infantile en fonction de l'ethnie

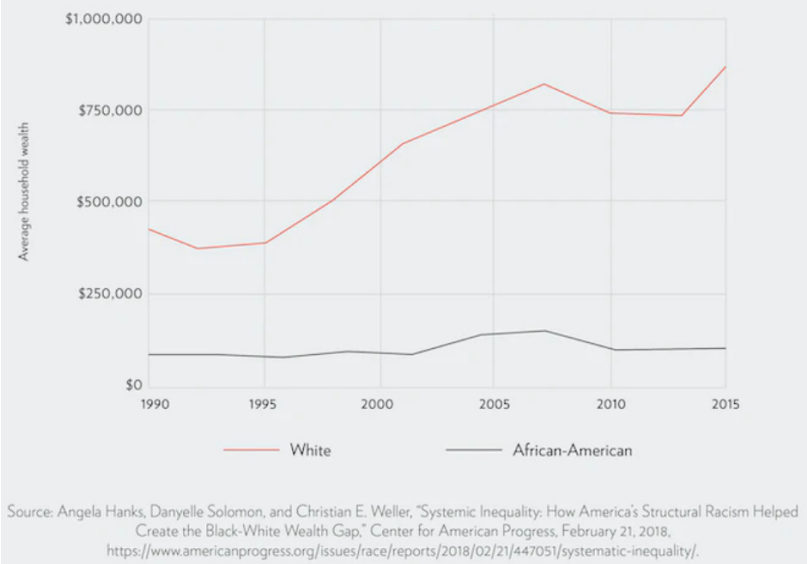

Figure 12 : Evolution de la richesse moyenne des ménages en fonction de l'ethnie

3.3.2.1.1.2 Conditions d'hygiène et "loi de la nature"

Il existe un biais de perception chez la population à travers lequel il est communément accepté que la disparition des maladies contagieuses se produit naturellement du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène et d'eau potable, ou encore par la simple « loi de la nature » (3 pp. 4, 5).

Il est vrai que l'amélioration des conditions d'hygiène ainsi que les traitements des eaux usées contribue grandement à l'élimination des germes, et à l'amélioration de la santé des individus. Cependant, cela ne peut justifier le refus de la vaccination par ces derniers car la réintroduction de ces mêmes germes d'autres régions ou de pays tiers ne bénéficiant pas des mêmes conditions d'hygiène est envisageable, provoquant ainsi des épidémies à répétition, ou même des pandémies. La nature transmissible des maladies infectieuses[41] implique que la bonne hygiène d'un individu en particulier, d'une ville ou d'un pays ne suffira pas à protéger les individus, quel que soit leur niveau d'hygiène ou leur statut socioéconomique.

La "loi de la nature" suggère quant à elle, que nous pourrions nous débarrasser des germes de façon naturelle et non interventionnelle ; les individus les plus faibles

[41] Une maladie infectieuse est définie comme étant une maladie causée par un agent infectieux spécifique, ou par son produit toxique résultant de la transmission de cet agent ou de ses produits à partir d'une personne, d'un animal ou d'un réservoir infecté à un hôte sensible. La transmission peut être directe ou indirecte par l'intermédiaire d'un vecteur végétal, animal, ou environnemental (103 p. 192).

succomberaient aux différents agents infectieux, et ceux qui survivraient auraient donc vaincu ces maladies. Il s'agit d'un argument souvent cité par les groupes antivaccins, mais qui ne constitue pas une réflexion valable. Par ailleurs, le fait de survivre à un agent pathogène ne fait pas disparaitre celui-ci, sa transmission entre individus étant son mode de subsistance. L'exemple de la variole est sans équivoque, car la maladie est décrite depuis 10 000 ans et n'a été vaincue qu'avec l'avènement du vaccin et la mise en place d'une campagne mondiale de vaccination par l'OMS.

3.3.2.1.1.3 Opposition religieuse

Une opposition religieuse s'est établie dès les premières vaccinations, voire avant l'avènement du vaccin, lors de variolisations. L'opposition religieuse décrivait alors la vaccination comme étant contraire à la providence "allant à l'encontre du plan de Dieu" (36 p. 2). Des minorités religieuses prônent aujourd'hui encore ce précepte lorsqu'il s'agit par exemple du développement de vaccins contre le VIH. L'immunisation contre la syphilis était également vue comme immorale car donnerait une carte blanche aux pêcheurs ; les bonnes mœurs étant un meilleur choix que la syphilisation.

3.3.2.1.2 Notions d'immunité vaccinale et d'immunité naturelle

Aux cours des 18ème et 19ème siècles, plusieurs théories voient le jour avec pour objectif de décourager la population à se faire vacciner, arguant que l'immunité naturelle est supérieure et préférable à l'immunité vaccinale.

Certains affirment alors que les patients atteints de maladies comme la teigne ou l'éléphantiasis n'attraperaient jamais la variole, essayant de prouver ainsi que les sujets sont devenus plus résistants grâce à l'immunité naturelle qu'ils ont développé contre ces maladies. D'autres encore affirment que la vaccination n'aurait fait que déplacer la mortalité car il y'a eu plus de maladies gastro-intestinales chez les jeunes sujets depuis que la variole est plus rare, et qu'elle n'a fait que multiplié d'autres types de pathologies parmi lesquelles la phtisie pulmonaire, le cancer ou les maladies mentales devenues de fait aussi répandues que la variole.

La théorie du "germe inné" suppose que l'enfant né avec le germe de la variole, celui-ci devant passer par cet épisode pathologique afin de se développer et de se prémunir contre d'autres maladies, ajoutant que s'opposer à cette nature ne ferait qu'exposer l'enfant à de plus redoutables maladies (3).

Si dans nos sociétés actuelles la plupart d'entre nous sommes conscients que les théories pseudo-scientifiques précédemment citées sont fausses et sans fondement scientifique, une importante partie de la population reste cependant convaincue que l'immunité naturelle est préférable à l'immunité vaccinale. Il s'agit en réalité d'un questionnement intéressant.

Il est vrai que l'immunité naturelle acquise à la suite d'une infection et l'immunité vaccinale conférée par le vaccin correspondant ne sont pas identiques. Lorsque l'agent pathogène infecte notre organisme, il se développe au niveau des tissus humains, quelque fois durant une longue période, présentant ainsi tous ses antigènes à notre système immunitaire. Ce dernier développera alors des anticorps à l'encontre de l'ensemble des antigènes détectés, il s'agit d'une réponse immunitaire globale qui se finalisera en cas de guérison par l'élimination complète des pathogènes et le rétablissement de l'individu.

Bien que certains vaccins dits "vivants" permettent un mode d'action similaire au processus de l'immunité naturelle, la plupart des vaccins ne contiennent qu'un nombre limité d'antigènes de l'agent infectieux, voire un seul antigène. Les antigènes sont choisis pour être vitaux pour le pathogène, généralement des antigènes de surface du microbe, aisément accessibles aux anticorps de l'organisme. Le développement d'anticorps contre ces antigènes permet à l'organisme de se prémunir contre l'agent infectieux. Mais est-ce plus efficace que l'immunité naturelle ? En réalité, cela dépend de l'agent infectieux et du vaccin.

Une étude a été réalisée chez deux groupes d'individus le 1er ayant guérit d'une infection par l'agent infectieux "Ebola Zaïre", le second groupe étant composé d'individus vaccinés contre cet agent par le vaccin Ervebo®. Les essais effectués démontrèrent que les anticorps développés chez le 1er groupe sont plus efficaces que ceux du second groupe, et ce, bien que les taux d'anticorps soient comparables chez les deux groupes. Il est à noter que l'étude n'évalue pas l'immunité dans sa globalité chez les deux groupes mais s'intéresse uniquement à l'efficacité des anticorps chez ceux-ci (45).

Pour certains pathogènes en revanche, l'immunité acquise grâce aux vaccins se révèle être plus efficace et plus durable que l'immunité naturelle acquise à la suite de l'infection. Il s'agit par exemple de certaines pathologies dites "peu immunisantes", comme le tétanos, la diphtérie et l'hépatite B (46).

Sur le fond cependant il est important de noter que le but principal du vaccin n'est pas de conférer une immunité supérieure à l'immunité naturelle, mais plutôt d'améliorer les chances de survie des individus lorsque ceux-ci seront en contact avec le pathogène. L'hésitation vaccinale due à la préférence de l'immunité naturelle est donc en réalité un non-sens.

Il semble également peu acceptable d'un point de vue moral d'adopter une attitude passive face à aux maladies quelles qu'elles soient, cela impliquerait en effet que nous ayons la compétence et la possibilité de contrecarrer une pathologie meurtrière et que nous choisissions de ne pas agir.

3.3.2.1.3 Intervention d'agents locaux

Un autre facteur important influençant l'hésitation vaccinale est le recours aux agents locaux pour l'administration des vaccins. Bien que dans certains cas il puisse y avoir une certaine méfiance à l'égard du système de santé local, notamment lorsqu'il s'agit de vaccination, les agents locaux restent néanmoins les mieux placés pour renforcer la confiance de la population. De même que les vaccinations de masse via des intervenants externes peuvent susciter une réticence ou une méfiance accrues.

Dans certaines régions, la population sera plus à même de faire confiance à un autre type d'acteurs locaux tels que les guérisseurs traditionnels, les herboristes ou les religieux. Si l'activité de ces acteurs locaux est menacée par la vaccination ou bien s'ils perçoivent celle-ci comme une menace, ces derniers peuvent déconseiller la vaccination à la population locale. En revanche, lorsque ces acteurs sont impliqués dans les programmes de santé publique, ceux-ci peuvent à l'inverse avoir un effet positif (47).

3.3.2.2 Influences contextuelles :

Nous détaillerons dans ce chapitre certaines situations particulières influant sur la prise de décision vaccinale. La confiance qu'un individu est à même d'avoir en l'Etat qui le gouverne, la présence de clivages sociaux ou de situations de guerre, mais aussi les situations d'obligation vaccinale sont autant de facteurs contextuels importants à prendre en compte.

3.3.2.2.1 Confiance en l'Etat

L'une des raisons principales influençant l'hésitation vaccinale est la confiance que les citoyens peuvent avoir en l'Etat avec ses différents gouvernements, institutions et politiques de santé. Lorsque des expériences de négligence de la part de l'Etat, sont vécues par les citoyens, ceux-ci peuvent percevoir l'Etat comme ayant des motifs cachés et nuisibles envers la population, incluant les programmes de vaccination (48). Lorsque les inégalités sont élevées et que les populations ne se sentent pas représentées et impliquées dans les décisions de leurs gouvernements le sentiment de méfiance est largement accru et la mésinformation trouve un terrain plus fertile pour s'établir, se développer et devenir "crédible".

La politisation des épidémies est également un facteur de méfiance car lorsque la personne politique qui s'exprime n'est pas appréciée d'une communauté en particulier, cette dernière n'accordera aucune fiabilité à l'information aussi importante soit elle (41).

Enfin, le refus des agents sanitaires de se faire vacciner influe également et augmente le sentiment de crainte et d'hésitation chez la population générale (49) (50).

3.3.2.2.2 Clivages sociaux

Lorsque des clivages sociaux existent, certains peuvent percevoir la vaccination comme étant un moyen déployé afin de nuire à leur santé ou de les contrôler.

En 2003 certains dirigeants islamiques au Nigeria et au Niger, ont accusé le programme de vaccination contre la poliomyélite d'être un moyen de stériliser leur population afin de ralentir la résurgence de la communauté musulmane à l'époque. La population musulmane accueillit avec une vive résistance les professionnels de santé qui se présentèrent chez eux, entravant le déroulement de la campagne. Suivirent alors de nombreuses autres rumeurs concernant la gratuité du traitement qui fut alors jugée "suspecte" ainsi que des accusations d'inoculer l'"athéisme, le virus de la polio, ou encore celui du VIH". Au Nigeria le gouvernement du alors retester la sécurité du vaccin afin de rassurer la population en confirmant l'innocuité de celui-ci. Au Niger, le président Mamadou Tandja a entrepris de visiter le sud du pays pour rassurer les populations. L'OMS ne fut finalement pas capable d'endiguer le virus en 2005 comme prévu, il y eut en dépit des efforts déployés une résurgence du virus de la Polio dans des régions d'Afrique de l'Ouest qui en étaient auparavant débarrassées (51).

3.3.2.2.3 Militarisation

Pour des raisons logistiques, certaines campagnes vaccinales, ont été militarisées. Et malgré le fait que cela soit efficace sur le plan logistique, dans un contexte où les militaires sont associés à la répression ou à la violence cela peut nuire au programme de vaccination (52). En effet, de nombreuses campagnes vaccinales ayant impliqué des forces militaires ou policières ont exacerbé le sentiment de méfiance vis-à-vis du vaccin.

En 2014 durant l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, les forces militaires furent utilisées afin de contrôler une situation devenue difficile, incluant le maintien de checkpoints et le respect de la quarantaine déjà établie. Bien que les forces militaires aient bien rempli leur mission de santé publique, des mesures punitives ainsi que des abus de pouvoir envers les populations ne respectant pas les mesures mises en place, transformèrent rapidement une situation d'acceptation en une situation de méfiance accrue à l'égard des acteurs publiques et même vis-à-vis des mesures de prévention et de traitement contre le virus (53 p. 25).

L'impact fut une baisse drastique de la couverture vaccinale globale car la population avait alors associé les professionnels de santé aux mesures coercitives et s'y était opposé, faisant craindre de nouvelles épidémies de rougeole. Les campagnes de vaccination à grande échelle initialement prévues furent alors retardées même lorsque des foyers épidémiques de rougeole furent identifiés car les parents ne vaccinaient plus leurs enfants.

3.3.2.2.4 Vaccination obligatoire

3.3.2.2.4.1 Libertés individuelles

La question des libertés individuelles dans la prévention d'épidémies infectieuses a vu le jour dès l'apparition de la variolisation, c'est-à-dire avant même l'invention du vaccin, et l'une des composantes majeures qui l'influence est encore aujourd'hui le contexte social.

Dès 1743 on obligea la variolisation des enfants abandonnés en Angleterre, pour accéder au "*Founding Hospital*" de Londres, puis avec l'arrivée du 1er vaccin "antivariolique" la même tendance est adoptée, retirant même certains droits aux

populations non vaccinées. En 1840 des lois sont adoptées affligeant des amendes ou des emprisonnements aux sujets refusant le vaccin antivariolique.

Dès 1810 en France et plus précisément à Dijon, les familles dont les enfants ne sont pas vaccinés ont été privés du secours des bureaux de bienfaisance. (3 p. 6).

Il est nécessaire de différencier deux notions qui peuvent à première vue paraitre semblables lorsqu'il s'agit d'hésitation vaccinale. La première qui est relative au refus du vaccin concerne "le fond", et la seconde qui concerne le refus de l'obligation vaccinale concerne " la forme".

Puisque le refus de l'obligation vaccinale ne soulève pas une question de fond, il est important d'y apporter une réponse contextuelle.

Afin d'étayer l'importance du contexte social il est intéressant de prendre pour exemple les évènements qui se sont déroulé dès la fin du 19ème siècle avec l'avènement du vaccin antivariolique (54), (55 p. 4008). Il s'agit de l'une des premières intrusions de politiques de santé publiques de l'état dans la vie personnelle de la population, instaurant la vaccination antivariolique obligatoire chez les enfants, suscitant ainsi une grande opposition car elle fut jugée liberticide, surtout chez la population de travailleurs pauvres qui y voyaient un autre symbole de l'oppression de leur classe sociale.

Au Royaume Uni, alors que les populations aisées faisaient vacciner leurs enfants auprès de médecins praticiens, les populations pauvres étaient dirigées dans des centres de vaccination de l'état souffrants de nombreuses insuffisances structurelles. Celles-ci étaient jugées stigmatisantes pour les populations pauvres qui étaient également persécutés par les officiers lorsqu'ils ne correspondaient pas aux requis. La classe moyenne libérale prônant les libertés individuelles protestera contre ces mesures, et fut rapidement suivie par la classe ouvrière qui trouvait là une occasion de se rebeller contre l'autoritarisme de l'état "qui s'attaque à la sacralité du corps de chacun" propulsant ainsi la simple protestation contre l'obligation vaccinale en mouvements antivaccin. L'attaque cette fois-ci concerne aussi bien à la nature "obligatoire" de la vaccination instaurée par l'état, qu'à l'acte de vacciner en soit (54). En 1907, la loi sera modifiée, accordant aux citoyens le choix de se faire vacciner ou non, ce qui fera baisser le taux de vaccination de 95% à moins de 50% [50,51]. (55 p. 4008).

Au même moment, lorsqu'en 1871 le gouvernement Hollandais rend obligatoire la vaccination contre la variole, une large opposition s'est établie. De la même façon qu'au Royaume Uni, elle affirmait qu'il s'agit d'une violation aux libertés individuelles. Une exemption à la vaccination obligatoire est finalement acceptée, cette fois-ci pour raisons religieuses au début du 20ème siècle.

en 1879 des associations antivaccin voient le jour aux USA. Plusieurs membres de ces organisations n'étant pas médecins perçoivent un risque à l'encontre de leurs activités du fait que le gouvernement s'immisce à légiférer en santé publique. Dans les années 1930s cependant, après avoir fait abroger les lois pour la vaccination obligatoire dans plusieurs états, le mouvement commence à décliner grâce à la baisse des accidents liés à la vaccination, à une législation plus stricte de la pratique de la médecine mais aussi à l'accroissement du contrôle de l'état sur les politiques de santé publique qui seront décisifs (54).

Entre 1928 et 1966, il y'avait en moyenne entre 15 000 et 30 000 cas rapportés de variole en Afrique. Dès 1904 cependant, les lois de vaccination obligatoire dans les colonies Françaises ont eu pour but de réduire la prévalence de la variole et de contrer les éventuelles épidémies en identifiant et en isolant les cas d'infection et en vaccinant les enfants avec une mise en place d'un rappel de vaccination périodique. Bien que les campagnes de vaccination permettent d'atteindre un nombre croissant d'individus vaccinés, permettant une meilleure sensibilisation ainsi qu'une vigilance accrue des populations vis-à-vis de la variole, plusieurs difficultés contextuelles furent déterminantes lors de la mise en place de campagnes vaccinales et poussèrent les populations à une résistance de plus en plus accrue vis-à-vis de l'obligation vaccinale, parmi lesquelles (56):

- La variolisation traditionnelle qui persistait dans certaines régions, la population refusant de fait la vaccination ce qui favorisera la dissémination de la maladie.
- Les mouvements des populations grandement accrus grâce aux chemins de fer nouvellement mis en place ont largement influé sur la dissémination du virus, introduisant même celui-ci dans des régions jusque-là préservées.
- Les nouvelles frontières administratives qui furent en réalité incompatibles avec les réalités géographiques naturelles.
- La nature nomade de certaines populations refusant de se faire vacciner et disséminant le virus notamment lors de pèlerinages religieux.

Parmi les exemples cités ci-dessus, il semble que le contexte social fut le facteur le plus déterminant vis-à-vis de l'obligation vaccinale, l'abrogation des lois concernant la vaccination obligatoire eut des raisons très différentes dans chacun des pays. Le débat scientifique bien qu'important également, semble cependant plus impactant en ce qui concerne le fond c'est à dire l'acceptation de l'acte vaccinal.

Il est aujourd'hui établi que la vaccination obligatoire comme toutes les mesures coercitives sur le plan de la santé, peut avoir un effet de baisse de confiance en matière de vaccination (57). Cette obligation est en réalité vécue de façon très différente selon les contextes sociaux ; si elle peut améliorer le taux de vaccination pour des raisons pragmatiques chez une population souhaitant se conformer à la loi pour retrouver une vie normale, elle augmente néanmoins la méfiance de ceux qui hésitent à se faire vacciner (58) (59).

3.3.2.2.4.2 Point de vue légal

D'abord, une question importante est de définir si l'OMS[42] peut ou non contraindre les états membres à la vaccination obligatoire.

Dans l'Article 19 de sa constitution, il est précisé que " *L'Assemblée de la Santé a autorité pour adopter des conventions ou accords se rapportant à toute question entrant dans la compétence de l'Organisation. La majorité des deux tiers de l'Assemblée de la Santé sera nécessaire pour l'adoption de ces conventions ou accords, lesquels entreront en vigueur au regard de chaque État Membre lorsque ce dernier les aura acceptés conformément à ses règles constitutionnelles"* (60).

En fait, bien que l'OMS ait vraisemblablement la possibilité de contraindre ses états membres à une vaccination obligatoire, ce sont en réalité ces derniers qui auront toujours le dernier mot. En d'autres termes, un état membre peut ratifier un texte, sans obligatoirement l'appliquer.

En pratique, L'OMS préfère obtenir des consensus pour l'adoption de ses lois et ses recommandations. Celle-ci ne propose aucun texte, si au moment de sa soumission au vote, il n'y a pas de consensus. L'OMS ne peut donc pas contraindre les pays membres à appliquer une politique de santé si ceux-ci ne le souhaitent pas. La force de l'OMS réside finalement dans le fait d'apporter des preuves scientifiques puissantes

[42] Organisation Mondiale de la Santé

pour convaincre les états membres, mais chaque état étant souverain, c'est à celui-ci qu'incombe le choix de rendre ou non un vaccin obligatoire.

En France, le Code de la Santé Publique et notamment son article L1111-4 mentionne que "*Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement*" ou encore "*Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre[43] et éclairé[44] de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment*".

Cet article est largement cité comme argument contre l'obligation vaccinale, la suite de ce même article indique cependant que "*la disposition du présent article s'applique sans préjudice des dispositions particulières relatives au consentement de la personne pour certaines catégories de soins ou d'interventions*".

La question est alors de définir si les vaccins font partie ou non de cette catégorie de soins. La réponse à cette question se trouve au niveau de la convention Européenne des Droits de l'Homme établissant que des ingérences sont possibles de la part de l'autorité publique à condition que ce soit prévu par la loi et que cela réponde à un but légitime de protection de la santé publique (61).

Il s'agit donc ensuite de définir ce qu'est un but légitime de protection de la santé publique. En 2019, le conseil constitutionnel en France, dans le cadre de l'élargissement de la liste de vaccins obligatoires en France, conclut que l'obligation vaccinale est conforme à la constitution car le législateur avait bien "*apporté au droit, au respect de la vie privée, une restriction justifiée par la protection de la santé publique*". La Cour Européenne des droits de l'homme a également établi, dans son arrêté du 08 Avril 2021 que "*si la vaccination obligatoire des enfants était une ingérence dans la vie privée, celle-ci était nécessaire dans une société démocratique au nom de la solidarité sociale*".

Il semble donc que sur le plan juridique l'obligation vaccinale est acceptable, et que c'est le débat scientifique qui peut établir si l'obligation répond bien à un but légitime et proportionnel au risque.

[43] Un consentement libre ne doit pas être obtenu sous la contrainte, il doit être renouvelé pour tout nouvel acte de soin (112).
[44] Un consentement éclairé implique que le patient est informé des traitement qu'il recevra ainsi que des risques fréquents ou graves, normalement prévisibles, et des conséquences éventuelles qui peuvent en découler (112).

3.3.2.2.4.3 Obligation et Incitation vaccinale

3.3.2.2.4.3.1 Obligation vaccinale

Le caractère obligatoire d'une disposition implique la notion de loi. C'est donc par exemple une loi votée au parlement "qui représente le pouvoir législatif" qui a autorité à rendre une vaccination obligatoire. Le passe sanitaire, instauré par décret "donc par l'exécutif" afin de gérer la crise sanitaire du COVID-19 et largement mis en place dans plusieurs pays, revêt également un caractère contraignant, ce dernier créant d'ailleurs une incompréhension et une indignation auprès du pouvoir législatif et de l'ensemble de la population.

En France, les articles L3111-1 à L3111-11 du code de la santé publique instaurent un caractère obligatoire, sauf contre-indication, pour une liste de vaccins[45], citant la responsabilité des professionnels de santé qui doivent, dans le cadre de leurs missions, veiller à la mise en place et au respect des dispositions de cette politique de santé, mais également la responsabilité des parents dans l'exécution de cette obligation pour leurs enfants avant toute admission dans une garderie ou école. Ces articles prévoient également une vaccination obligatoire pour certaines catégories de personnes, ceux-ci étant à risque de contact privilégié avec des agents infectieux (62).

L'obligation vaccinale existe en France depuis les débuts de la vaccination antivariolique dès 1902, mais en réalité il est possible de modifier la liste des vaccins obligatoires.

A la suite de la résurgence de plusieurs maladies infectieuses comme la rougeole et l'augmentation de la mortalité qui s'en suivit, un rapport du comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination dénonça une insuffisance de la couverture vaccinale et une loi fut votée au parlement n°2017-1836 du 30 décembre 2017 - art. 49 (V). Celle-ci a modifié le code de la santé publique dans ses articles L3111 relatifs à la vaccination afin de faire passer la liste des vaccins obligatoires de 3 à 11, rendant ainsi obligatoires 8 vaccins additionnels. Ce textes furent l'objet de recours auprès du Conseil d'Etat par la Ligue nationale pour la liberté des vaccinations (63) (64).

[45] Vaccins Antidiphtérique, Antitétanique, Antipoliomyélitique, Contre la coqueluche, Contre les infections invasives à Haemophilus influenzae de type b, Contre le virus de l'hépatite B, Contre les infections invasives à pneumocoque, Contre le méningocoque de sérogroupe C, Contre la rougeole, Contre les oreillons, Contre la rubéole.

Les débats engendrés par cette loi soulèveront plusieurs questionnements car le conseil constitutionnel ainsi que la Cour Européenne des droits de l'Homme, garants des libertés individuelles, imposent justement à l'individu une restriction de ses droits en rendant obligatoire les 8 vaccins additionnels à partir du 1er juin 2018. Les différents arguments avancés contre cette loi invoquent entre autres les Articles 8[46] et 9[47] de la "Convention Européenne de sauvegarde des Droits de l'Homme et des libertés fondamentales (65)".

Devant la cours, le juge a estimé que le but recherché était bien légitime, justifié et proportionné afin d'atteindre le seuil nécessaire d'immunité de groupe protégeant ainsi l'individu ainsi que la population générale. Il estima également que contrairement à d'autre pays Européens, la simple recommandation des 8 vaccins en France n'aura pas permis d'atteindre ce seuil nécessaire pour faire reculer certaines maladies infectieuses. Certains patients et praticiens en France ayant considéré à tort que seuls les vaccins obligatoires étaient importants.

L'impact sur le droit à la santé et à l'instruction des enfants est ici très important, car afin de protéger l'ensemble des enfants, ceux-ci sont admis dans un établissement scolaire uniquement s'ils sont vaccinés. Il fut donc rappelé qu'une réglementation était bien nécessaire afin de permettre le droit à l'instruction, celle-ci pouvant imposer des conditions de scolarisation incluant une vaccination.

En France les parents refusant de vacciner leurs en enfants sont passibles de poursuites pénales au nom de l'article L 227-17 du code pénal : "*le fait, par le père ou la mère, de se soustraire, sans motif légitime, à ses obligations légales au point de compromettre la santé, la sécurité, la moralité ou l'éducation de son enfant mineur*" et est puni de "*deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende"* (66). En 2016 une décision du tribunal correctionnel d'Auxerre a condamné à deux mois de prison avec sursis, des parents ayant refusé de faire vacciner leurs deux enfants contre la Diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (67).

Un autre exemple de sanction, cette fois-ci indirecte, concerne les questions de licenciements d'employés refusant de se faire vacciner contre la Covid-19.

[46] Art. 8 : Droit au respect de la vie privée et familiale
[47] Liberté de pensée, de conscience et de religion

Le Sénat Français n'ayant pas validé la clause de licenciement pour cause d'absence du passe sanitaire, comme prévu à l'origine, il est interdit de licencier un salarié qui refuse de se conformer à l'obligation vaccinale contre la Covid-19, et ce même si ce dernier exerce une profession soumise à l'obligation vaccinale. En revanche, il est possible de suspendre le contrat de travail du salarié et de et ne plus lui verser de salaire, l'employé n'ayant d'ailleurs pas droit aux allocations chômage dans ce cas (68). Il s'agit en réalité d'une sanction indirecte car l'individu sans entrées financières, ne pourra plus subvenir à ses besoins, et se verra de fait exclu de la société.

Il est à noter enfin, que l'obligation vaccinale n'est pas à sens unique. C'est la crise de confiance des populations et son impact sur les taux de vaccination qui constitue un facteur déterminant dans les décisions d'établir et/ou élargir l'obligation vaccinale (69) :

- Devant le succès des campagnes vaccinales antivariolique, le gouvernement Français leva l'obligation de ce vaccin en 1984 du fait de l'éradication de cette maladie.
- A partir des années 1970s les autorités Françaises ont également, dans une stratégie de promotion de l'autonomie des patients, levé le caractère obligatoire de plusieurs vaccins les rendant ainsi "recommandés", seul le vaccin DTP restait alors obligatoire à l'époque.

3.3.2.2.4.3.2 Incitation vaccinale

Dans le cadre de la lutte contre la Covid-19 par exemple, plusieurs pays ont mis en place des mesures d'incitation vaccinale via des agences de santé, des mairies ou des municipalités incluant des intéressements financiers, des tombolas, des frais d'autoroutes etc.

De ces incitations découle un débat d'éthique avec d'un côté une vision qualifiant ces mesures de non-morales car les intéressements ou motivations "impures" inciteraient à une vaccination par intérêt et non par conviction réfléchie ; et de l'autre, une vision plus pragmatique selon laquelle la mise en place de ces mesures incitatives serait éthique puisque le but est d'améliorer les taux de vaccination et ainsi de protéger la population.

Le succès de ces mesures reste toutefois relatif car d'une part, il dépend de la confiance accordée par la population ciblée au contexte de l'initiative, pouvant même se révéler contreproductif si ces mesures sont perçues comme une "carotte agitée par

des autorités dont on se défile", et d'autre part, si ces mesures modifient le comportement d'individus indécis, cela ne change en rien leur acceptation vis-à-vis de la vaccination en général (59) (70 p. 12).

3.3.2.2.4.4 Suspicions de conflits d'intérêts

Lorsqu'il s'agit de vaccination obligatoire, Il existe également une méfiance vis-à-vis des sociétés pharmaceutiques qui seraient de connivence avec les gouvernements pour améliorer leurs profits (36 p. 5). Une distribution inégale des vaccins parmi les différents pays peut par exemple amener les individus à se questionner quant aux réelles motivations des laboratoires pharmaceutiques (41).

Une méfiance similaire peut se manifester à l'égard des professionnels de santé rémunérés sur l'acte vaccinal puisque leur impartialité quant au conseil de se faire vacciner est mise en cause (71). Dans les années 1970s, à la suite d'apparition de rapports mentionnant un risque de lésions cérébrales permanentes qui seraient dues au vaccin contre la coqueluche l'impact sur les taux de vaccination au Royaume Uni et aux Pays-Bas fut très différent.

Au Royaume Uni, le taux de vaccination chuta de 70-80% à 40%. Aux Pays-Bas, bien que l'information fût également bien connue dans les sphères scientifiques, il n'y eut aucun impact sur la perception et la confiance du public, le taux de vaccination fut maintenu autour de 95%. Dans les deux pays la vaccination contre la coqueluche était libre et volontaire. L'une des explications proposées alors afin d'expliquer cette différence majeure est dite "organisationnelle" car si aux Pays-Bas les enfants étaient vaccinés dans des "centres de protection de l'enfance", au Royaume uni c'était le médecin généraliste qui assurait la vaccination, les conseils de celui-ci étant suspect aux yeux de certains parents du fait que celui-ci est rémunéré sur l'acte vaccinal (54 p. 629).

3.3.2.3 Vaccin et vaccination :

3.3.2.3.1 Les adjuvants

Aujourd'hui des craintes existent par rapport aux antigènes et adjuvants constituant le vaccin, qui sont perçus comme étant trop immunogènes et parfois toxiques. (72). Un vaccin serait nuisible à l'immunité naturelle car il introduirait dans le corps de nombreuses "toxines" (71). Les vaccins acellulaires contiennent en effet deux

composants principaux[48], les antigènes qui sont des sous-unités dérivées des pathogènes contre lesquels la réponse immunitaire est souhaitée, et les adjuvants[49] qui sont ajoutés lors de la fabrication des vaccins afin de stimuler et d'améliorer la magnitude ainsi que la durabilité de la réponse immune (73).

Depuis l'avènement des vaccins, des avancées majeures ont été réalisées, d'abord, des vaccins contenant le pathogène entier atténué[50] ou inactivé[51] voient le jour et sont communément administrés aux patients, aujourd'hui encore.

Cependant certains de ces vaccins ont présenté par le passé une réactogénicité[52] trop importante, ou encore se sont révélés inefficaces. D'autres ont causé des cas de maladies par un processus de "retour à la virulence" des souches vivantes atténuées ou encore à cause d'une inactivation incomplète des souches utilisées.

C'est au début du 20ème siècle, que de grandes avancées en termes d'hygiène, de médecine, d'accès aux soins de santé, et notamment grâce à la vaccination. Les taux de mortalité[53] et de morbidité[54] des pathologies infectieuses décroit alors considérablement. Certains effets indésirables causés par les vaccins n'étant plus jugés acceptables par la population générale, la communauté scientifique développe alors une nouvelle approche, il s'agit de vaccins contenant des antigènes purifiés, ceux-ci permettent d'induire une réponse immunitaire tout en réduisant les effets indésirables du vaccin.

Si le vaccin antigénique présente un profil de sécurité supérieur, la durée de son immunogénicité semble cependant moindre, nécessitant l'administration de plusieurs doses supplémentaires dites "doses booster[55]". L'amélioration de l'efficacité de

[48] Il est possible de retrouver des agents stabilisateurs également dans la formulation des vaccins, mais aussi, des traces de protéines d'œuf, d'antibiotiques ou de formaldéhyde, utilisés lors de la fabrication (4).
[49] Du latin *Adjuvare* qui veut dire aider (113).
[50] L'atténuation du pathogène est obtenue par dessication ou encore par passages répétés en milieu de culture afin de réduire voire supprimer sa virulence, le pathogène est cependant vivant (4).
[51] Les formulations à pathogène entier contiennent le pathogène inactivé à la suite d'exposition à haute température (4).
[52] Il s'agit des manifestations physiques de la réponse inflammatoire à la suite d'une vaccination, incluant des symptômes de douleur, de rougeur, d'induration, ou encore des symptômes systémiques comme la fièvre, la myalgie ou le mal de tête. La réactogénicité est à différencier du profil de sécurité du vaccin qui comprend tous les effets indésirables pouvant apparaitre à la suite de l'administration du vaccin, parmi lesquels certains sont graves comme les chocs anaphylactiques, les réactions auto-immunes etc. (115)
[53] Il s'agit du nombre de décès parmi un groupe donné, durant une période donnée (117)
[54] La morbidité d'une pathologie fait référence au nombre de personnes ayant contracté cette maladie parmi une population donnée (118).
[55] Il s'agit d'une dose additionnelle de vaccin administrée de manière périodique afin de stimuler le système immunitaire. Les vaccins antitétanique et antidiphtériques par exemple nécessitent chez l'adulte des doses "booster" avec une périodicité de 10 ans (116).

l'immunisation tout en réduisant les potentiels effets indésirables est l'objectif à atteindre et plusieurs vaccins antigéniques seront développés incluant un ou plusieurs adjuvants (4).

C'est en 1920 que le vétérinaire Français Gaston Ramon travaillant à l'institut Pasteur, découvre que les chevaux vaccinés contre la Diphtérie sont mieux protégés lorsque ceux-ci développent une réponse inflammatoire forte. Il a également démontré que le fait d'ajouter des substances telles que " de la chapelure" ou "de l'amidon" augmente la réponse inflammatoire au site d'injection.

Au même moment, l'immunologue Alexander Thomas Glenny au "Wellcomme Physiological Research Laboratory" à Londres essaie de purifier la toxine Diphtérique en utilisant des sulfates de potassium et d'aluminium pour développer un vaccin. Il résulte de sa recherche que la réponse immunitaire des vaccins contenant des sels d'aluminium est meilleure que celle des vaccins utilisant la toxine soluble, découvrant par la même occasion les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium (4).

Ces découvertes majeures mèneront à l'introduction de sels d'aluminium[56] en tant qu'adjuvants dans nos vaccins. D'autres adjuvants seront ensuite découverts et introduits dans la formulation des vaccins.

[56] Depuis leur introduction dans la formulation des vaccins en 1920, les sels d'aluminium sont considérés des adjuvants de choix grâce à leur efficacité et leur sécurité évaluée sur plus d'un siècle et des centaines de millions de doses administrées (114).

Adjuvant	Composition			Major Immune Effects
(vaccines where used)	Component	Origin	Other Uses	
Aluminum (D, T, pertussis, IPV, hepatitis A & B, HPV, meningococcal and pneumococcal)	Aluminum as salts mixed with antigen (adsorption)	Naturally occurring present in soil, water, air	Medicines, cosmetics, food industry	Increases local inflammation, improves antigen update by APCs. Acts to increase antibody production
Virosomes (Hepatitis and influenza)	Vesicles where influenza antigens in aqueous volume are enclosed within a standard phospholipid cell membrane bilayer	Natural phospholipids, Seasonal influenza glycoproteins	None	Increases uptake by APCs. May interact with B cells leading to T-cell activation.
AS04 (Hepatitis B, HPV)	(3-deacyl-monophosphoryl lipid A) derived from LPS from *Salmonella Minnesota*, *Aluminum salts*	Natural exposure to LPS from Gram-negative bacteria occurs frequently	None	Directly stimulates TLR-4 increasing APC maturation and Th1 responses.
MF59* (Influenza-seasonal and pandemic)	Squalene	Animal source (shark liver oil). Found naturally in human tissues: adipose tissues, skin, arterial walls, skeleton, muscles, lymph nodes	Cosmetics, moisturizers	Increases APC recruitment and activation. Promotes antigen uptake and migration of cells to lymph nodes.
AS03 (Influenza-pandemic)	• Vitamin E (α-Tocopherol) • Surfactant polysorbate 80 • Squalene	• Naturally occurring in humans. • Surfactant and emulsifier • Animal source (shark liver oil). See above	• Vitamin • Used in foods, eye drops & intravenous injections • Naturally occurring. See above	Promotes local production of cytokines and recruitment of innate cells.
Thermo-reversible oil-in-water (Influenza-pandemic)	Squalene	Animal source (shark liver oil). See above	Naturally occurring. See above	Not reported
ISA51 (therapeutic vaccine NSCLC)	Mineral oil DRAKEOL 6 VR Surfactant mannide-mono-oleate	Refined mineral oil of vegetable origin	Food industry	Strongly immunogenic

D = diphtheria, T = tetanus, IPV = inactivated poliomyelitis vaccine, HPV = human papilloma virus, LPS = lipopolysaccharide, APC = antigen presenting cells, TLR = toll-like receptor, NSCLC = non-small cell lung cancer, MPL = monophosphoryl lipid A.

Figure 13 : Principales caractéristiques des adjuvants utilisés dans les vaccins

Si l'intérêt des adjuvants est clairement compris, de nombreux questionnements subsistent concernant leur sécurité d'emploi. Il est donc nécessaire de rappeler que les différents composants du vaccin sont testés individuellement lors des phases précliniques, mais surtout que la sécurité de l'adjuvant est principalement évaluée dans le contexte du produit fini "le vaccin".

Le ratio bénéfice/risque du vaccin est d'abord évalué pour permettre sa mise sur le marché par l'obtention d'une AMM[57]. Ce ratio est de plus constamment réévalué, aussi longtemps que le vaccin est commercialisé.

En améliorant l'efficacité de l'immunisation, l'adjuvant augmente également la probabilité de réaction locale parmi lesquelles des symptômes de douleur, de rougeur, de gonflement au niveau du site d'injection ou encore des effets systémiques de fatigue, de myalgie ou de fièvre. Les études menées sur des vaccins avec et sans adjuvants montrent que l'adjuvant augmente effectivement la réactogenicité (4).

Les craintes des populations vis-à-vis des adjuvants ne concernent cependant pas uniquement les effets indésirables cités ci-dessus, mais surtout de "potentielles maladies" plus graves qui seraient causées par les adjuvants notamment des maladies

[57] Autorisation de mise sur le marché

à médiation immunitaire. Nous pouvons citer les exemples suivants d'adjuvants ou d'agent conservateur ayant suscité une grande crainte parmi la population générale :

L'aluminium en tant qu'élément n'est pas un composant naturel dans le corps humain, sa présence chez un individu est toujours d'origine exogène que cela soit par voie alimentaire, médicamenteuse ou à la suite d'un accident professionnel. Cependant il faut préciser que la toxicité neurologique de l'aluminium a été observée dans des cas d'intoxications massives aigues, de consommations chroniques à forte dose, chez certains patients dialysés ou encore chez des nourrissons prématurés ayant reçu une alimentation parentérale. Aucune preuve de toxicité neurologique par l'aluminium n'a été observée à la suite d'une alimentation normale ou d'administration de vaccin contenant des sels d'aluminium comme adjuvant (74).

3.3.2.3.1.1 Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) - Adjuvant AS03

Il s'agit d'une maladie rare qui se manifeste par une attaque du système immunitaire contre le système nerveux causant une faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie. La plupart des malades guérissent de cette pathologie mais certains développeront une forme irréversible de la maladie. Bien que les causes de cette maladie ne soient pas bien établies, il semble que le syndrome apparait le plus souvent à la suite d'une infection bactérienne ou virale (75).

La crainte voit le jour à la suite d'une campagne vaccinale contre la grippe porcine en 1976 aux USA. 45 millions de personnes reçoivent le vaccin et une brève augmentation dans l'avènement de ce syndrome est remarquée. Plusieurs études seront menées durant les vaccinations suivantes pour évaluer le risque.

En 2009 lorsqu'une vaccination de masse est prévue en Europe contre la pandémie H1N1, une étude cas-témoins parmi lesquels 303 patients souffrant de ce syndrome est réalisée en couvrant 5 pays Européens ; elle permet d'estimer le risque relatif du syndrome à la suite de l'administration du vaccin anti grippal H1N1 concluant qu'il n'existe pas d'augmentation statistiquement significative à la suite de la vaccination, puisque l'augmentation du risque passe chez la population vaccinée de "1" à "3" cas sur 1 million. (76).

3.3.2.3.1.2 Narcolepsie – Adjuvants AS03 et MF59

Lors de la pandémie H1N1 aussi appelée grippe porcine, qui débuta en 2009, au Mexique et aux Etats Unis avant de se répandre dans le monde. Plusieurs vaccins furent utilisés, parmi lesquels certains ne contenaient pas d'adjuvant, d'autres en revanche contenaient le MF59 et ou encore le AS03.

En 2010 puis en 2013 des études rapportent une augmentation notable des cas de narcolepsie à la suite de l'administration en Europe de vaccins contenant des adjuvants, concluant qu'il existe un lien de causalité entre la narcolepsie et la vaccination contre le virus H1N1.

La narcolepsie est une pathologie neurologique chronique d'origine auto-immune qui se caractérise par l'incapacité du cerveau à réguler les cycles de sommeil de façon normale, causant des endormissements incontrôlés chez les sujets pendant la journée. Les causes les plus citées influant sur cette pathologie sont d'ordres génétiques et environnementaux notamment à la suite d'infections.

Plusieurs études suivront et auront des résultats ambigus, puisque certaines observeront une augmentation de l'incidence[58] et d'autres non. (77).

3.3.2.3.1.3 Le syndrome de la guerre du Golfe (GWS) – Adjuvant Squalène

Ce syndrome consiste en une multitude de symptômes observés chez des soldats Américains, Anglais et Australiens ayant participé à la guerre du Golfe en 1991. Les symptômes cliniques sont très variés mais les plus fréquemment observés sont des états de fatigue, des maux de tête, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées, des essoufflement, des troubles du sommeil, des difficultés de concentration et des oublis (78).

L'association est d'abord faite entre ces symptômes et la présence d'anticorps anti-Squalène (ASA) dans une étude réalisée sur des militaires vaccinés dans le cadre de la guerre du Golfe. Des anticorps ASA sont retrouvés chez tous les militaires de l'étude présentant les symptômes GWS, déployés ou non. En revanche, il fut noté que ceux ne présentant pas de symptôme clinique n'ont pas non plus d'anticorps ASA (79).

[58] Il s'agit du nombre de nouveaux cas d'une pathologie, observés pendant une période donnée (123).

Un lien de cause à effet avec le vaccin contre l'Anthrax est proposé car celui-ci contiendrait le squalène comme adjuvant mais un grand nombre d'incohérences relatives à la méthodologie de l'étude incriminant le squalène furent cependant révélées. Quelque années plus tard, des études plus rigoureuses sont menées et démontrent que les anticorps ASA sont naturellement présents chez l'Homme et qu'il n'existe pas de lien avec le vaccin contre l'Anthrax, ni avec un autre vaccin contenant le squalène comme adjuvant.

Si l'étiologie du syndrome de la guerre du Golfe reste toujours inconnue, nous savons cependant que les ASA ne sont pas liés à ces symptômes car les données cliniques disponibles ont démontré que le squalène est peu immunogène, que les ASA sont naturellement détectés chez le sujet sain en faible concentration, mais aussi que la présence ou non des ASA chez l'Homme ainsi que leur concentration ne sont pas impactés par l'administration d'un vaccin contenant du Squalène comme adjuvant.

L'OMS conclut en 2006 que la crainte de retrouver un état pathologique d'anticorps anti-squalène à la suite de vaccin contenant du squalène est infondée (4). La controverse suscitée concernant le squalène du vaccin anti-anthrax fut également transposée aux vaccins antigrippaux contenant du squalène comme adjuvant.

3.3.2.3.1.4 Myofasciite et sels d'aluminiums

Lorsqu'en 1998 en France, des biopsies sont menées au niveau du muscle deltoïde de patients présentant des symptômes de fatigue et de myalgie, elles montrèrent des lésions dites "myofasciites à macrophages".

Il s'agit d'infiltration de macrophages au niveau des fibres musculaires avec présence de traces de sels d'aluminium. Les lésions étant visibles au niveau de sites usuels de vaccination, ce symptôme fut relié à l'administration de vaccins contenant des sels d'aluminium.

Il s'avère que ces lésions sont effectivement dues à l'utilisation de sels d'aluminium en tant qu'adjuvant. Des études sont alors menées démontrant que les lésions représentent des "tatouages vaccinaux ou marqueurs de vaccinations antérieurs" ; la présence d'aluminium ainsi qu'une inflammation microscopique pouvant persister au long terme au niveau du site d'injection.

L’hypothèse selon laquelle les observations histologiques peuvent être associées à des symptômes cliniques dits "MFM-maladie" ou "syndrome de fatigue chronique" comprenant la myalgie, la fatigue persistante, l’arthralgie ainsi que les troubles cognitifs fut formulée alors par une équipe de chercheurs du CHU de Créteil en France (74).

Aujourd’hui aucune donnée scientifique ne permet de lier les observations histologiques aux symptômes cliniques décrits. Il est à noter que le nombre de patients chez lesquels le MFM est visible est très faible en comparaison avec les millions de patients chez lesquels des vaccins contenant des sels d’aluminium sont administrés. Il est également à noter que les symptômes de fatigue et de myalgie sont très communs chez la population générale et qu’il existe une grande variabilité concernant les délais d’apparition des symptômes cliniques et l’acte vaccinal.

Une étude menée sur le singe montrera également qu’il n’existe aucune corrélation entre la persistance de MFM au site d’injection et un éventuel symptôme clinique. L’OMS conclut en 2008 qu’il n’existe aucune donnée scientifique à l’encontre de l’utilisation de sels d’aluminium dans les vaccins (4). En France, l’Afssaps en 2004, l’Académie de Médecine en 2012, le Haut Conseil de la Santé en 2016 ainsi que l’Académie de Pharmacie en 2016 ont également conclu qu’il n’existait pas de lien de causalité entre les signes cliniques et les observation histologiques de MFM.

Une hypothèse subsiste, selon laquelle il existe de très rares cas d’individus ayant une capacité réduite d’élimination de l’aluminium, menant ce dernier à migrer vers le cerveau et à causer les symptômes cliniques décrit. Si cela se confirme, il est néanmoins peu probable que le ratio bénéfice/risque de vaccins contenant des sels d’aluminium comme adjuvant soit impacté en vue de la grande importance de cet adjuvant.

3.3.2.3.2 Agent de conservation "L’Ethylmercure composant du thimérosal"

Le thimérosal est utilisé lors du processus de fabrication des vaccins afin d’inactiver les microorganismes. Il peut également être ajouté ensuite en tant qu’agent de conservation en particulier dans les flacons multidoses. Ce composant a été retiré de nombreux vaccins car il contient de l’Ethylmercure, et ce, bien qu’il n’existe aucune preuve de sa toxicité. Les risques liés au Thimérosal sont purement théoriques, et

certaines recommandations à retirer ce conservateur des vaccins ont uniquement pour objectif de rétablir la confiance des patients dans le vaccin.

Le mercure en grande concentration ou lorsque l'exposition y est prolongée est neurotoxique dans sa forme organique "methylmercure" et néphrotoxique dans sa forme inorganique "sels de mercure". Les craintes au sujet du methylmercure sont justifiées car celui-ci représente un danger avéré pour la santé humaine. D'ailleurs, presque toutes les études portant sur la toxicité du mercure sont réalisées sur le methylmercure car il s'agit d'un contaminant environnemental important.

La situation est cependant différente en ce qui concerne l'Ethylmercure. De nombreuses études pharmacologiques ont démontré que ce dernier ainsi que le methylmercure subissent des transformations très différentes dans l'organisme et que la toxicité du methylmercure ne peut pas être extrapolée à l'ethylmercure puisque l'élimination de ce dernier est beaucoup plus rapide avec une demi-vie de 8,6 jours contre 21,5 jours pour le methylmercure. D'après les études, Il n'existe d'ailleurs pas d'effet d'accumulation avec l'Ethylmercure contrairement au methylmercure. Enfin, les concentrations de mercure qui se retrouvent dans le cerveau à la suite de l'administration de l'Ethylmercure dans le sang sont plus faibles comparativement à l'administration de methylmercure (80).

Des réactions d'hypersensibilité sont par ailleurs décrites lors d'expositions locales à l'Ethylemercure mais les quantités utilisées par le biais du thimérosal sont trop faibles pour constituer un danger pour l'être humain, particulièrement sous forme de vaccin.

3.3.2.3.3 Accessibilité

Le manque d'accès au service de vaccination peut constituer un frein à celle-ci. Plusieurs paramètres sont intriqués et parmi lesquels : l'extrême pauvreté, l'activité professionnelle contraignante de certains ou encore le temps que ceux-ci peuvent dédier à leurs soins, l'insécurité, l'éloignement géographique, la logistique peu adéquate des centres de vaccination, les ressources limitées ou une réception inadéquate au niveau des centres de vaccination sont autant de paramètres qui peuvent influencer l'accessibilité et ainsi le taux de vaccination (81) (82).

Dans certains cas, une morbidité élevée due à d'autres pathologies présentes ou à l'inverse une faible morbidité due à l'épidémie font que la vaccination n'est pas jugée prioritaire (83).

Le mode de prestation de service a également un impact sur l'hésitation vaccinale. Le choix d'utiliser des cliniques mobiles ou fixes ou d'avoir recours à des services de santé tiers, doivent concorder avec les attentes particulières des populations ; les préférences peuvent grandement varier en fonction des sensibilités locales (83). Certaines populations auront par exemple des sensibilités différentes en relation avec le genre et la mixité (84).

La coexistence de plusieurs vaccins dans un contexte particulier peut provoquer une confusion et une méfiance chez une partie de la population, notamment lorsque les profils de sécurité des vaccins sont différents ou lorsque les exigences en termes de modes d'administration et de protocoles sont différentes (85).

A cette confusion s'ajoute celle engendrée par le manque d'efficacité d'un vaccin, car aucun vaccin ne peut être efficace à 100%, et les cas d'individus vaccinés et pourtant infectés impactent grandement l'hésitation vaccinale (86).

Le manque d'accès à une information suffisante concernant le vaccin ou une incapacité des professionnels de santé à fournir des réponses adéquates aux questionnements de la population peuvent aussi encourager l'hésitation vaccinale. Le choix du vaccin proposé parmi ceux disponibles au niveau mondial, les raisons pour lesquelles un certain nombre de doses est nécessaire sont autant de questionnements que le patient peut se poser et auxquels une réponse appropriée doit être fournie (9).

Enfin, un individu qui n'a pas de médecin régulier n'aura par conséquent, pas de relation de confiance avec le système de santé dans sa globalité et aucun accès à une source fiable d'information médicale (41).

3.3.2.3.4 Biais de perception des risques

La vaccination consiste en un acte invasif sur un sujet non-malade, et qui risque donc de développer des effets indésirables, déjà bien décrits depuis la fin du 19ème siècle avec le premier vaccin antivariolique. La crainte relative aux effets indésirables est d'autant plus présente dans le cas des vaccins que les sujets ne sont pas malades, certains ont donc naturellement une difficulté à percevoir le bénéfice de la vaccination car leur état initial n'est pas préoccupant.

De nombreux exemples existent quant aux biais de perception des risques. Le risque de contracter d'autres pathologies infectieuses comme la syphilis ou les hépatites (3

p. 4) lors des vaccinations est par exemple décrit dès l'avènement du vaccin ; il est aujourd'hui évident que la transmission d'autres pathogènes est uniquement due à de mauvaises conditions d'hygiène. S'il était raisonnable de craindre ce risque il y a quelques décennies, il est aujourd'hui incontestable que l'usage de seringues à usage unique pour l'inoculation des vaccins élimine de fait le risque de transmission d'autres maladies.

Aussi, les parents qui sont les protecteurs naturels et les garants de la sécurité de leurs enfants peuvent aborder la question de la vaccination de leurs enfants de deux façons diamétralement opposées. En réalité, la majorité des parents procède à la vaccination de ses enfants selon le calendrier vaccinal établi par leurs autorités sanitaires locales, cet acte étant vécu chez cette majorité de parents comme étant une nécessité évidente afin de protéger leur progéniture contre des pathologies graves pouvant menacer le pronostic vital de leurs enfants. Aux USA, plus de 90% des enfants de 24 mois sont vaccinés contre plusieurs agents infectieux dont la rougeole, les oreillons et la rubéole, plus de 93% ont reçu au moins 3 des 4 doses recommandées du vaccin anti-poliomyélite et 95% des enfants à la maternelle sont compliants au calendrier vaccinal de 2019-2020 (87). Certains parents cependant, se basant sur leurs recherches et sur des reportages pseudo-scientifiques deviennent convaincus de la "futilité et du danger de la vaccination et ne peuvent plus consentir à ces "rites" de vaccination" (54 p. 629).

Il semble également que les pathologies affectant les adultes comme la poliomyélite ou la méningite évoquent plus de crainte au niveau de l'opinion publique que les pathologies affectant d'avantage les enfants comme la rougeole ou la coqueluche, et ce bien que ces dernières aient causé plus de décès au début du 20ème siècle. Durant les décennies passées, une partie de la communauté médicale présenta même les symptômes de la coqueluche comme étant une "sorte de toux prolongée, qui met plus longtemps à se rétablir, durant plus longtemps que d'habitude, survenant plutôt la nuit et quelque fois associée à des vomissements" allégeant la perception du risque de cette pathologie. Certaines maladies sont aujourd'hui encore perçues comme étant naturelles chez l'enfant.

L'individu est susceptible d'hésiter à se faire vacciner du fait de sa perception des risques. L'incertitude nait souvent d'une perception amoindrie du risque que constitue la maladie mais aussi, d'une perception exacerbée concernant le risque lié à la

vaccination. Cette erreur d'appréciation est aussi bien due à la diffusion de fausses informations et l'existence de controverses autour des vaccins qu'à la méconnaissance de l'environnement réglementaire et sanitaire mis en place pour assurer la sécurité des patients.

La méconnaissance des processus réglementaires et des principes sanitaires relatifs à la gestion des risques et des effets indésirables constitue un point crucial. Les questionnements suscités dès qu'un effet indésirable est relayé par les médias ou par les réseaux sociaux doivent trouver une réponse satisfaisante et correcte au moment opportun, c'est-à-dire dès que ces questionnements apparaissent, pour cela les individus souhaitant vérifier ou compléter l'information reçue, doivent d'abord situer leur questionnement afin de pouvoir y répondre, il est donc crucial que ceux-ci aient connaissance des notions élémentaires relatives aux effets indésirables.

3.3.2.3.4.1 Environnement réglementaire et sanitaire

Au même titre que pour tous les autres médicaments, le vaccin est susceptible de provoquer un effet indésirable. La célèbre phrase d'Hippocrate "*primum non nocere*" ou "en premier ne pas nuire" suggère que les effets indésirables étaient alors déjà bien connus à l'époque.

3.3.2.3.4.1.1 Le ratio bénéfice/risque

De cette notion décrite par Hippocrate découlera le principe fondamental aujourd'hui adopté selon lequel il faut un rapport bénéfice/risque satisfaisant pour octroyer une AMM. Le bénéfice/risque est d'abord évalué sur la base des études cliniques de phases I, II et III. Lorsque le médicament est sur le marché, ce rapport est réévalué de manière permanente ; il s'agit de la phase IV ou Pharmacovigilance. Pendant toute la durée de vie du médicament, tout événement susceptible d'influer sur ce rapport est déclaré aux autorités compétentes et est évalué par celles-ci.

Ainsi, le médicament obtient une AMM sur la base, entre autres, de données d'efficacité et de sécurité recueillies lors des études cliniques. Puis une fois sur le marché, il est utilisé chez une population amplement plus importante que celle évaluée lors des essais cliniques. Cette augmentation du nombre de sujets chez lesquels le médicament est administré permet la détection d'effets indésirables très rares, difficiles à détecter lors des essais cliniques. Il faut également ajouter les différentes situations de polymédication, de polypathologies, d'utilisation chez les individus en bas âge ou

la femme enceinte, qui nous renseignent plus sur le médicament. De nombreux effets indésirables ne seront détectés que lors de cette surveillance post-AMM.

Lorsque cela est nécessaire, les autorités de santé peuvent, après la mise sur le marché du médicament, obliger le titulaire d'AMM à effectuer des études spécifiques relatives à la sécurité de son médicament afin de cibler spécifiquement des informations nécessitant la prise du médicament par un nombre élargi de patients.

La notion de bénéfice/risque implique que l'effet indésirable n'est pas évalué indépendamment du bénéfice qu'apporte celui-ci ; un rapport bénéfice/risque satisfaisant implique que les risques liés à l'administration du médicament sont acceptables en vue des bénéfices obtenus. Un effet indésirable en particulier ne sera pas accepté si le médicament est destiné à soulager une douleur de faible intensité ou une congestion nasale ; ce même effet indésirable pourra cependant être envisagé et accepté si le médicament est destiné pour une utilisation impliquant le pronostic vital du patient, dans le cadre de traitements anticancéreux à titre d'exemple.

Il existe de nombreux termes utilisés : effet secondaire[59], effet indésirable[60], événement indésirable médicamenteux[61], effet indésirable médicamenteux[62]. Le terme "effet indésirable" utilisé ici, se rapporte à la définition d'un "Effet indésirable médicamenteux" (88).

3.3.2.3.4.1.2 Imputabilité de l'effet indésirable

Tout au long de la vie d'un médicament, la Pharmacovigilance[63] permettra un processus de remontée d'information notamment des effets indésirables, à la suite duquel le ratio bénéfice/risque est réévalué.

[59] Effet secondaire : Effet connu, autre que celui principalement recherché, en rapport avec les propriétés pharmacologiques d'un médicament (88).

[60] Effet indésirable : Dommage inattendu résultant d'un acte justifié pour lequel la procédure appliquée était correcte dans le contexte où le médicament a été utilisé (88).

[61] Evènement indésirable médicamenteux : : événement indésirable impliquant un médicament, évitable (par exemple, le résultat d'une erreur) ou non (par exemple, une réaction allergique inattendue chez un patient qui prend un médicament pour la première fois) (88).

[62] Effet indésirable médicamenteux : toute réponse nocive et non voulue à un médicament. Cette définition de l'OMS inclut les dommages considérés comme provoqués par le médicament mais exclut les dommages liés aux médicaments consécutifs à une erreur (88).

[63] Pharmacovigilance : la science ainsi que les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème possible lié au médicament (105)

Il existe plusieurs méthodes afin d'évaluer une remontée d'information. En France par exemple, la méthode d'imputabilité de Bégaud (89) définit les critères suivants pour évaluer chaque survenue d'effet indésirable :

L'imputabilité intrinsèque grâce à des critères

- Chronologiques : le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse, pouvant être très suggestif, compatible ou incompatible ; l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament pouvant être suggestive c'est-à-dire régresse lorsque le traitement médicamenteux est arrêté, non suggestive lorsqu'il n'y a pas de régression à l'arrêt ou lorsqu'il y a régression bien que le traitement soit poursuivi, et enfin non-concluante dans les cas de régression retardée ou d'évolution inconnue ; L'évolution à la suite d'une nouvelle administration du médicament pouvant être positive lorsque l'événement indésirable se reproduit avec la nouvelle administration, négative lorsque l'effet indésirable ne réapparait pas avec la nouvelle prise, ou encore non faite lorsqu'une nouvelle prise n'est pas possible ou non nécessaire.
- Sémiologiques : incluant des explications pharmacodynamiques, une évaluation d'autres facteurs favorisants, une possibilité ou non de réaliser des diagnostiques différentiels ou des examens complémentaires prouvant la cause médicamenteuse.

L'imputabilité extrinsèque est définie par la recherche de cas similaires dans la littérature ; il s'agit d'une recherche bibliographique grâce à laquelle on recherche si l'effet indésirable est décrit ou non dans des ouvrages de référence et publié ou non pour des médicaments semblables.

3.3.2.3.4.1.3 Classification de l'effet indésirable

Un autre paramètre nécessaire à l'évaluation du risque lié à l'administration du médicament est la classification des effets indésirables(90). Plusieurs types de classifications existent, parmi lesquelles des classifications basées sur :

La fréquence de survenue : il s'agit de classer l'effet indésirable en fonction de sa fréquence, celui-ci pouvant être Fréquent : entre 1 et 10% ; Peu fréquent : entre 0,1% et 1% ; Rare : entre 0,01 et 0,1% ; ou Très rare : <0,01%.

Le mécanisme de survenue : L'effet indésirable est dit de Type A "Augmented" lorsqu'il est lié à l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il est généralement connu dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché, et est généralement fréquent ; le Type B "Bizarre" se dit notamment lorsque l'effet indésirable est imprévisible. La prévision de ce type d'effet indésirable étant presque impossible avant autorisation de mise sur le marché, il est généralement rare, et la survenue de celui-ci peut provoquer le retrait du médicament du le marché ; le Type C "Continuous" se dit lorsque le mécanisme de survenue de l'effet indésirable est inconnu, son délai de survenue est retardé et peut être lié à une toxicité cumulative, une accumulation insidieuse ou des réactions mutagènes ou oncogènes. L'effet indésirable peut être rare voire très rare. La survenue de ce type d'EI aboutit souvent au retrait du médicament ; le Type D "Delayed" décrit un effet indésirable qui n'est pas dose-dépendant et qui se déclare tardivement ; le Type E "End of Use" est un effet indésirable dû à un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt du médicament ; le Type F "Failure" se dit lorsqu'il y-a absence d'efficacité thérapeutique ; Et enfin le Type G "Gentic/Genomic" en rapport avec la susceptibilité individuelle à développer l'effet indésirable.

La prévisibilité : L'effet indésirable est dit "attendu ou prévisible" lorsqu'il est donc décrit dans le résumé des caractéristiques du produit. Il peut être la conséquence du mécanisme d'action du médicament, par exemple le risque de saignement digestif est toujours décrit pour un médicament anti inflammatoire non stéroïdien, il peut également être l'expression d'une des propriétés pharmacologiques du médicament ; L'effet indésirable est dit "inattendu ou imprévisible" lorsque sa nature, sa gravité ou sa fréquence ne concordent pas avec le résumé des caractéristiques du produit ou lorsqu'il ne peut pas être justifié par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament.

La gravité de l'effet indésirable : L'effet indésirable est dit grave s'il est à l'origine de décès de l'individu ou de mise en jeu de son pronostic vital, à l'origine de son hospitalisation ou de la prolongation de celle-ci, à l'origine de séquelles ou d'incapacité[64] notable et durable chez l'individu, d'anomalie congénitale ou d'atteinte périnatale, ou encore de toute autre situation jugée grave par le médecin traitant qui a déclaré le cas.

[64] L'incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante (90).

Il est également possible de classer les effets indésirables selon leur nature, notamment en relation avec une spécificité d'organe ou non, ils peuvent également être aigus, subaigus ou chroniques, précoces ou tardifs, il existe aussi une classification selon la notion d'évitabilité afin de dénombrer les effets indésirables pouvant être prévenus et permettre de diminuer le risque médicamenteux.

Lorsqu'un nouvel effet indésirable est avéré, des mesures sont mises en place afin d'améliorer l'utilisation du médicament, allant de la mise à jour des mentions légales à la mise en place d'un Plan de Gestion du Risque[65]. À tout moment, si le ratio bénéfice/risque n'est plus favorable il y-a retrait du médicament du marché.

3.3.2.3.4.2 Effets indésirables et controverses

Il existe des controverses et des "scandales" qui ont accompagné l'Histoire de la vaccination, créant chez la plupart d'entre nous des questionnements et des incompréhensions quant à la sécurité "réelle" des vaccins. Ces informations incomplètes ou fausses, influent grandement sur l'hésitation vaccinale.

Ce n'est en réalité pas tant la publication de ces controverses qui pose problème, mais leur diffusion erronée et incomplète. Il existe de nombreux risques décrits d'effets indésirables allégués durant les décennies précédentes, mais qui ont encore aujourd'hui des répercussions dans la conscience générale.

3.3.2.3.4.2.1 Vaccin antivariolique – Débuts du 19ème siècle

Avec le vaccin antivariolique, un effet indésirable en particulier, dit "grave" est décrit et suscite la crainte, il s'agit du risque d'encéphalopathie, pouvant causer le décès du sujet mais aussi des séquelles nerveuses importantes. Bien que le risque de développer une encéphalopathie post vaccinale a été évalué à 1 cas sur 1 million de vaccinés, les cas étant fatals dans 1 cas sur 2 ou 3 (3 p. 4), il n'en demeure pas moins que la crainte a eu un impact conséquent sur l'acceptation du vaccin.

Le risque de ne pas se faire vacciner contre la variole est lui sans équivoque car le vaccin apparait alors que la variole causait le décès d'une personne sur neuf à douze chez la population générale, et beaucoup de ceux qui survivaient gardaient des

[65] PGR : une description détaillée des activités et interventions mises en place pour identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques relatifs au médicament (106).

séquelles à vie dont des défigurations impactant de façon tragique leur qualité de vie et les isolant de la société.

D'autres chiffres permettent d'évaluer clairement le bénéfice de se faire vacciner en reliant le nombre de vaccinations effectuées au nombre de décès dus à la variole. En France par exemple, le nombre de vaccinations passe de 150 000 en 1806 à 750 000 en 1812, impactant directement le nombre de décès, puisque ces derniers ont régressé de 50 000 - 80 000 à 2000 (91 p. 2).

Il apparait clairement que le rapport bénéfice/risque du vaccin est nettement favorable à la vaccination. Cependant, comme ce que nous vivons aujourd'hui avec la réticence aux vaccins contre la COVID-19, l'acceptation ne s'est pas faite sans difficulté, et de nombreuses études ont été nécessaires afin de prouver que le maintien du vaccin fut la bonne décision.

3.3.2.3.4.2.2 Vaccin anti-coqueluche - années 1970's

La controverse relative au vaccin contre la coqueluche dans les années 1970s est souvent décrite comme étant le recul le plus important pour la cause de la vaccination depuis celle du vaccin anti variolique durant le siècle précédent (55 p. 4008).

La réaction du public à l'encontre du vaccin a été si grande que des épidémies ont eu lieu dans plusieurs pays Européens, au Japon et en Australie. Le Royaume Uni a joué un rôle majeur dans la controverse et son exportation vers les autres régions du monde. Il est à noter qu'au Royaume Uni depuis le 19ème siècle et les lois de vaccination obligatoire, une culture de suspicion à l'égard des vaccins, que ce soit dans le débat public ou auprès de la communauté médicale.

Dans les années 1940s au Royaume Uni, la coqueluche touche entre 60 et 70% des enfants et cause plus de 9000 décès ; ce taux de mortalité est à ce moment-là le plus haut parmi les pathologies infectieuses touchant les enfants. Un vaccin existait et consistait en une formulation à cellule entière causant quelques effets indésirables dont des fièvres fréquentes. Entre 1948 et 1960 des rapports préoccupent déjà la communauté médicale et décrivent de possibles atteintes neurologiques permanentes, instaurant au Royaume Uni des doutes quant à la sécurité du vaccin.

En 1957, le Royaume Uni introduit un programme d'immunisation faisant chuter le taux d'infections et rendant la maladie peu répandue. Une importante et rigoureuse étude

clinique est également menée par le "British Medical Research Council MRC" sur 36.000 enfants et ne rapporte aucun cas d'encéphalopathie. Une grande partie de la communauté scientifique fut alors rassurée quant à l'intérêt du vaccin mais un certain nombre de médecins questionnent cependant la nécessité de continuer à l'administrer.

C'est en Janvier 1974, qu'une étude de cas du "Hospital of Sick Children" à Londres sur 36 enfants présentant une maladie neurologique et hospitalisés durant les 11 dernières années, décrit des complications neurologiques sévères à la suite d'une vaccination DTP[66]. Ces complications seraient apparues pour la plupart dans les 24h après l'inoculation du vaccin (figure 14), suggérant un lien de cause à effet. L'étude recommandera que le vaccin DTP soit contre indiqué[67] pour un certain nombre de patients. Les complications observées étant proches de celles de la Diphtérie, il fut établi que les encéphalopathies sont liées à la composante antidiphtérique du vaccin (92).

	Interval			
	0–24 hr	1–7 dy	1–2 wk	Total
Reaction to:				
1st DPT	10	2	1	13
2nd DPT	7	6	1	14
3rd DPT	5	1	—	6
Booster DPT	2	—	1	3
Total	24	9	3	36

DPT, combined diphtheria, pertussis, and tetanus vaccine.

Figure 14 : Intervalle en nombre de jours entre l'inoculation du vaccin et l'apparition des complications neurologiques

Parmi les 36 enfants souffrant de complications, 32 ont presenté des convulsions et autres symptomes cliniques similaires (figure 15). Cependant, il n'existe pas de données d'analyses sanguines complémentaires car les enfants ont été recu à l'hopital afin de traiter les compliactions de sequelles dont ils souffraient des mois voire des années après leurs episodes aigus.

[66] Vaccin combiné, contre la Diphtérie, le Tétanos et la Coqueluche "diphtheria–tetanus–pertussis"

[67] Patients présentant des symptômes de convulsion ou des antécédents familiaux de convulsions, ayant présenté des réactions à une première administration, ou récemment été infectés, ou encore présentant des déficits neurologiques.

Clinical features in 32 infants who convulsed

Clinical abnormality	Interval		
	0–24 hr	1–7 dy	1–2 wk
Convulsions	23	7	2
Infantile spasms	3	1	—
Screaming and irritability	5	1	1
Vomiting	—	4	—
Continuing unconsciousness	5	3	1
Coincident infection	1	1	2

Figure 15 : Délai de déclenchement des caractéristiques cliniques chez les 32 enfants ayant convulsé à la suite de l'acte vaccinal

Bien que l'étude recommande que ses résultats ne soient pas utilisés pour débattre de la continuation du programme vaccinal ou non, la suite des événements divisera la communauté scientifique.

Lorsqu'un documentaire télévisé reprend les résultats du "National Hospital for Sick Children", les médias de masse au Royaume Uni s'intéressent également à la sécurité du vaccin DTP. La mise en lumière des drames que constitue le lourd handicap vécu par des familles mènera à l'effondrement de l'acceptation de ce vaccin. En 1977, dans un climat d'incertitude, et bien que le JCVI[68] affirme sa confiance en la vaccination DTP, aucune campagne d'information ne sera menée par le gouvernement, et le taux de couverture vaccinale contre la coqueluche chutera passant de 77% à 33% (voire 9% dans certains quartiers).

Des parents d'enfants handicapés se regroupent et forment alors l'association de parents d'enfant handicapés pour cause vaccinale qui jouera un rôle majeur chez l'opinion publique. Les médias ont souvent été mis en cause car ceux-ci exagèrent les risques liés au vaccin DTP en négligeant les dangers de la pathologie elle-même. Mais il ne s'agit pas du seul facteur car c'est surtout la division de la communauté médicale quant à la sécurité et l'efficacité du vaccin, et sa perception biaisée des risques, qui semble aujourd'hui expliquer le mieux les raisons de l'effondrement du taux de vaccination. Trois épisodes d'épidémies majeures suivront rapidement rapportant un nombre de cas de coqueluche au Royaume Uni plus jamais atteint depuis l'instauration du programme de vaccination en 1957 (figure 16).

[68] JCVI: Joint Commity on Vaccination and Immunization

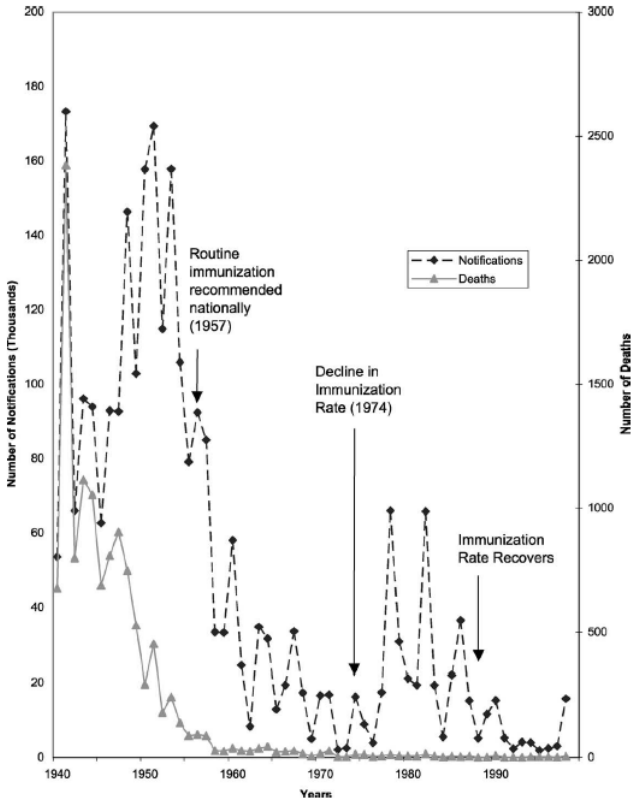

Fig. 1. Whooping cough notifications and mortality—England and Wales, 1940–1998. *Sources*: Department of Health and Social Security. Whooping Cough: Reports from the Committee on Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunization. London: HMSO; 1981. p. 172. Post-1980 data: Notifications of Infectious Diseases, Public Health Laboratory Service (www.phls.co.uk/facts/immunisation).

Figure 16 : Nombre de cas notifiés et nombre de décès dus à la coqueluche au Royaume Uni entre 1940 et 1998

Une vive opposition voit le jour entre le JCVI qui continue de recommander le vaccin et certains médecins praticiens qui doivent l'administrer à leurs patients. Une étude réalisée en 1977 rapporte que 47 médecins parmi les 97 questionnés, ne recommandent pas le vaccin s'il n'est pas expressément demandé par les parents.

Dans un climat d'incertitude chez les médecins, il y eu en réalité une interprétation exagérée des contre-indications recommandées par l'étude du "Hospital of Sick Children" de 1974, excluant plusieurs de leurs patients qui présentaient par exemple une pathologie fébrile ou des antécédents familiaux d'épilepsie ou d'allergie.

Les divisions de la communauté scientifique éclatent dans la presse spécialisée comme dans la presse populaire ; l'un des membres même du JCVI critiquera la décision prise par sa commission d'approuver le vaccin, alimentant ainsi la controverse.

Le gouvernement jugera alors la situation comme étant critique, et décidera de mener des investigations sur le vaccin DTP. Une grande étude est mise en place pour

répondre à la controverse. L'étude NCES[69] inclura tout enfant entre 2 et 36 mois hospitalisé en Angleterre, en Ecosse et aux Pays de Galles pour une pathologie neurologique aigue, afin d'évaluer si une vaccination récente a eu lieu et si cela constitue un facteur de risque.

En 1981 l'étude conclut que le risque est très faible[70]. C'est seulement lorsque ces données furent disponible qu'une campagne massive de vaccination est mise en place avec cette fois-ci une communication claire ciblant la population générale. Si l'étude NCES a permis de soulager les inquiétudes de la communauté médicale au sujet de la sécurité du vaccin, elle ne répondit cependant pas aux groupes de parents d'enfants handicapés qui continue de soutenir le lien de l'hadicap avec la vaccination.

En 1982, bien que le taux de vaccination s'améliore et que l'opinion de la communauté médicale se regroupe, la controverse ne s'arrête pas et un nouveau volet s'ouvre dans les tribunaux. Un processus jugé extrêmement lent, qui se terminera en 1988 lorsqu'un jugement établira que sur les 9 cas de lourd handicap suivis, aucun n'avait de symptômes dans les 48h suivant l'inoculation du vaccin. C'est alors seulement en 1991 que l'on retrouvera un taux de vaccination semblable à ceux d'avant 1974.

Les controverses relatives au vaccin contre la coqueluche durant les années 1970s et 1980s auront eu des effets néfastes dans plusieurs pays. Au Japon, le gouvernement suspend la vaccination des enfants à la suite de deux décès survenus en 1975. Il y'aura une épidémie majeure impliquant 13 000 cas dont 40 décès en 1979. Le Japon développera et mettra rapidement sur le matché plusieurs vaccins acellulaires dès 1981 évitant ainsi une probable seconde épidémie (55 p. 4008).

Aux USA la situation fut différente car la controverse a bien été évitée jusqu'en 1982 lorsqu'un documentaire "DPT : Vaccine Roulette" créera la polémique et mènera à la formation de groupes antivaccins semblables à ceux du Royaume Uni, avec également l'appui de certains médecins. Cependant, à la différence du Royaume Uni, la communauté scientifique Américaine restera soudée sur la nécessité de la vaccination DTP et répondra à la publicité néfaste suscitée par le documentaire. Si les taux de vaccination n'ont pas subi de baisse significative, il y aura cependant une augmentation significative des litiges, ce qui menacera la disponibilité des vaccins aux

[69] NCES : the National Childhood Encephalopathy Study

[70] le risque absolu de développer une pathologie neurologique dans les 72 heures après vaccination DTP est de 1 sur 111.000, le risque d'affection neurologique permanente est de 1 sur 310.000.

USA. Le gouvernement mis alors en place un programme de compensation "No-fault compensation program for probable vaccine injuries", la législation Américaine réussira finalement à terminer la crise des litiges bien avant l'introduction de vaccins acellulaires en 1996.

Au Royaume Uni, l'intensité de la crise s'explique bien entendu par la grande médiatisation des débats dans la presse populaire car pour se vendre ceux-ci doivent proposer un contenu "sensationnel", il s'agit de traduire des données médicales en histoires humaines. Mais, bien que, dans tous les pays, il existe des scientifiques et des membres de la communauté médicale qui sympathisent et œuvrent avec différents groupes antivaccins, ceux-ci ont été bien plus actifs au Royaume Uni, incluant des figures académiques et des représentants du gouvernement, dont les publications ne se limitaient pas à la presse populaire mais se faisaient également dans les journaux scientifiques. Il y-a également les professionnels de santé au Royaume Uni responsables de l'acte vaccinal, qui ont montré une grande ambiguïté quant à l'interprétation des contre-indications au vaccin.

Les groupes antivaccin ont également joué un rôle majeur, non pas manipulé par les médias mais en tant qu'acteurs. Les parents d'enfants de l'"Association of Parents of Vaccine-Damaged Children" ont ainsi continuellement fourni et alimenté les médias, encouragé à ce que la décision de vacciner ou non soit prise au niveau du médecin uniquement, agi dans les tribunaux, défendu la loi de dédommagement au niveau du parlement. Cela a largement contribué à l'attention des médias sur le sujet mettant en lumière de façon continue les dangers de la vaccination, biaisant par la même occasion la perception du risque chez la population générale.

Plusieurs groupes de parents victimes insistèrent que leur objectif fût alors d'obtenir une compensation et non d'interdire la vaccination.

L'expérience aux Etats Unis montre que la mise en place de loi de compensation a finalement aidé à amoindrir les allégations des médias, cela contraste avec la situation au Royaume Uni car il semble aujourd'hui que la décision en 1979 au Royaume Uni de ne pas permettre de compensation ait en réalité beaucoup influé dans le prolongement de la crise.

3.3.2.3.4.2.3 Vaccin ROR et Autisme – Années 1990s

La controverse du vaccin ROR[71] pendant les années 1990s présente deux spécificités notables. D'abord, les groupes antivaccins seront cette fois beaucoup plus actifs grâce à internet, ce qui implique une exportation de la controverse de façon beaucoup plus rapide et spectaculaire dans le monde. Ensuite, des conflits d'intérêts financiers majeurs ont été mis en lumière, suggérant qu'il s'agit ici de désinformation de la part du médecin ayant créé la controverse par son étude de 1998, publiée dans "the Lancet" puis retirée[72] quelques années plus tard. Le caractère malhonnête des résultats de l'étude étant vraisemblable dans cette controverse dont les conséquences sont aujourd'hui encore très présentes.

En 1998 Andrew Wakefield publie une étude dans la revue "the lancet" qui lui vaudra d'être radié du registre des médecins du Royaume Uni pour faute professionnelle 12 ans plus tard. L'étude "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children" propose l'hypothèse selon laquelle la vaccination ROR pourrait causer l'Autisme par un mécanisme impliquant l'induction de désordres intestinaux. "L'entérocolite chronique identifiée pourrait être liée aux troubles neuropsychiatriques observés, le début des symptômes apparaissant à la suite de la vaccination/immunisation dans la plupart des cas" (93).

Il est à noter que lier des maladies inflammatoires de l'intestin à une origine virale correspond à une observation vérifiée selon laquelle certains virus produisent en effet des maladies chroniques pouvant être spécifiques à un organe/tissu. Par ailleurs, plusieurs études ayant déjà décrit les dysfonctionnements intestinaux dans le cadre de maladies du spectre Autistique, la nouvelle étude du Dr Wakefield constate une uniformité des symptômes et "suggère" que la connexion reflète un processus pathologique de cause à effet.

La publication de l'étude propulsera le Dr Wakefield au 1er rang chez les mouvements antivaccins et ce au niveau mondial, et fait chuter par la même occasion le taux de vaccination nécessaire (95%) pour éliminer le virus de la Rougeole dans plusieurs

[71] Vaccin contre la rougeole, les Oreillons et la Rubéole

[72] La revue "The Lancet" rétractera cette étude en Février 2010, soit 12 ans après sa publication, admettant que plusieurs éléments de l'étude sont incorrects.

pays, et aura un effet dévastateur puisqu'il mènera à des épisodes épidémiques de la maladie des dizaines d'années plus tard.

L'étude reçoit en effet une grande publicité dans les pays anglosaxons dans lesquels il y'aura un effet dévastateur sur le taux de vaccination. Les parents paniqués ne voulant plus faire vacciner leurs enfants. En 1999, 148 personnes ont eu la rougeole en Irlande, et en 2000 il y en aura 1603 dont 3 enfants qui décéderont alors que la maladie était alors presque éradiquée (94). Au milieu des années 2000 la couverture vaccinale au Royaume Uni baisse à 80% (95).

La même année, afin d'évaluer l'impact de l'étude du Dr Wakefield sur le taux de vaccination, une étude a été réalisée dans le pays de Galles avec une cohorte d'enfants nés sur une période de 3 mois. Le taux de primo-vaccination ROR des 15-17 mois ainsi que celui des 24-26 mois a été évalué au 31 mars 1998, période pendant laquelle les parents ont pu être influencés par la controverse. Ce taux de vaccination des quelques années précédentes est rapporté afin permettre une comparaison mais également une prévision du taux de vaccination de l'année 1999.

Le taux de vaccination est en baisse depuis 1995 mais celui-ci s'accentue en 1998. Le calcul du taux de primo-vaccination prévu pour l'année 1999 est de 85%, largement en dessous du taux nécessaire afin d'éliminer le virus de la Rougeole étant donné sa grande contagiosité (figure 17). Cette année-là il y'aura comme prévu une augmentation des cas de Rougeole. La baisse fut également plus marquée dans une région dans laquelle l'étude avait été médiatisée par une revue locale passant de 83.1% en 1997 à 69.6 % en 1998 (96).

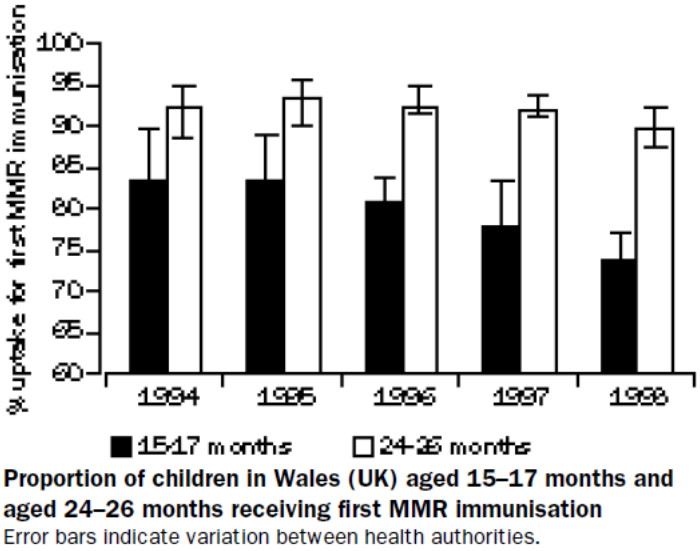

Figure 17 : Baisse du taux de primovaccination chez les enfants de 15-17 mois et des 24-26 mois au Pays de Galles

La vaccination contre la Rubéole, combinée dans le vaccin ROR, est une protection vaccinale dite altruiste dont l'objectif est uniquement de protéger la femme enceinte car le virus de la Rubéole passe la barrière placentaire causant des complications graves au fœtus. Si le taux de vaccination baisse à 80%, il n'y-a plus de bénéfice à vacciner tous les enfants en bas âge par rapport à une vaccination des jeunes filles de 12 ans uniquement. La stratégie vaccinale de la Rubéole est donc également compromise.

L'étude concerne 12 enfants referrés à un service de gastroentérologie pédiatrique car présentant des entérocolites chroniques. Ceux-ci sont présentés comme ayant développé leurs symptômes comportementaux à la suite du vaccin ROR, à une infection au virus de la Rougeole, ou encore après un épisode d'otite moyenne (figure 18).

Child	Behavioural diagnosis	Exposure identified by parents or doctor	Interval from exposure to first behavioural symptom	Features associated with exposure	Age at onset of first symptom	
					Behaviour	Bowel
1	Autism	MMR	1 week	Fever/delirium	12 months	Not known
2	Autism	MMR	2 weeks	Self injury	13 months	20 months
3	Autism	MMR	48 h	Rash and fever	14 months	Not known
4	Autism? Disintegrative disorder?	MMR	Measles vaccine at 15 months followed by slowing in development. Dramatic deterioration in behaviour immediately after MMR at 4·5 years	Repetitive behaviour, self injury, loss of self-help	4·5 years	18 months
5	Autism	None—MMR at 16 months	Self-injurious behaviour started at 18 months		4 years	
6	Autism	MMR	1 week	Rash & convulsion; gaze avoidance & self injury	15 months	18 months
7	Autism	MMR	24 h	Convulsion, gaze avoidance	21 months	2 years
8	Post-vaccinial encephalitis?	MMR	2 weeks	Fever, convulsion, rash & diarrhoea	19 months	19 months
9	Autistic spectrum disorder	Recurrent otitis media	1 week (MMR 2 months previously)	Disinterest; lack of play	18 months	2·5 years
10	Post-viral encephalitis?	Measles (previously vaccinated with MMR)	24 h	Fever, rash & vomiting	15 months	Not known
11	Autism	MMR	1 week	Recurrent "viral pneumonia" for 8 weeks following MMR	15 months	Not known
12	Autism	None—MMR at 15 months	Loss of speech development and deterioration in language skills noted at 16 months			Not known

MMR=measles, mumps, and rubella vaccine.

Table 2: **Neuropsychiatric diagnosis**

Figure 18 : Diagnostic neuropsychiatrique des 12 enfants inclus dans l'étude "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children"

L'étude mentionne bien que le lien entre le vaccin ROR et les syndromes décrits n'a pas été prouvé et que des investigations supplémentaires sont nécessaires pour conclure à un lien avec le vaccin. Il n'y-a donc pas d'affirmation directe dans cette étude accusant le vaccin de causer l'autisme chez ces enfants. Cependant les nombreuses suggestions de l'article ainsi que les sorties médiatiques du Dr Wakefield créent assez de doute quant à un lien entre l'autisme et le vaccin ROR.

Dans les mois qui suivirent, plusieurs études seront menées afin de rétablir la vérité (97). Notamment dans la même revue "The Lancet" précisant que :

- Les cas d'autisme sont en constante augmentation depuis 1979 et l'introduction en 1988 au Royaume Uni de la vaccination ROR n'eut pas d'augmentation importante sur l'évolution du nombre de cas d'autisme.
- L'âge de diagnostic de l'autisme est similaire chez tous les enfants atteints, que ceux-ci aient reçu le vaccin avant ou après l'âge de 18 mois, et même lorsqu'ils n'ont pas été vaccinés du tout, impliquant que la vaccination n'a pas d'impact sur l'âge de diagnostic ni sur une expression plus précoce des symptômes qui serait due à la vaccination.

- La couverture vaccinale à l'âge de 2 ans chez les enfants présentant des troubles du spectre autistique est similaire à celle de l'ensemble des enfants, impliquant qu'il n'existe pas de lien entre la vaccination et les troubles du spectre autistique.
- En évaluant l'incidence de l'autisme à différentes périodes prédéfinies à la suite de la vaccination, il fut prouvé qu'il n'y-a aucun impact à 1 an ni à 2 ans de la vaccination sur le début de l'autisme. La régression du développement chez les enfants n'est donc pas limitée aux mois suivant la vaccination.
- Il n'y a pas de lien de cause à effet entre la vaccination et l'Autisme ni entre la vaccination et la maladie inflammatoire de l'intestin.
- Le mécanisme proposé pour expliquer le début de l'Autisme est mis à mal car les méthodes utilisées n'ont pas permis de trouver de l'ADN du virus de la Rougeole dans les prélèvements d'intestins des patients de l'étude (98).

Il faut noter que dans certains cas l'autisme a une forte composante génétique due à un défaut neurologique apparaissant dans les stades de développement embryonnaire, ceci implique que l'enfant est atteint à la naissance et ce bien que la maladie ne soit diagnostiquée que plus tard lorsque des retards en termes de communication et de comportement sont apparents. Il semble donc peu probable que la vaccination ait un lien avec cette pathologie. Dans de rares cas cependant un enfant se comportant normalement régresse et développe des symptômes du spectre autistique. Pour ce dernier cas, les études menées par la communauté scientifique prouvent bien qu'il n'y a pas de lien entre la vaccination et le début de la régression chez l'enfant.

Il est également à noter que l'autisme est diagnostiqué à l'âge ou l'on procède à la vaccination ROR. La vaccination de l'enfant étant d'ailleurs souvent soupçonnée dans des maladies pour lesquelles nous n'arrivons pas encore à définir l'étiologie.

Enfin, l'étude du Dr Wakefield se trouve également empreinte d'irrégularités étiques et méthodologiques, mais aussi de conflits d'intérêts financiers (99).

Il semble que le Dr Wakefield avait pour but de prouver un lien entre les maladies intestinales et le vaccin ROR bien avant la publication de l'étude controversée de 1998, il avait en effet publié une étude en 1995 dans la même revue, affirmant qu'il existe un lien entre le vaccin contre la Rougeole et les maladies inflammatoires de l'intestin. Cette étude fut longuement critiquée par les autorités de santé au Royaume Uni et aux

USA, ainsi que par de nombreuses autres expertises car plusieurs problèmes apparaissaient quant à la méthodologie de l'étude et les interprétations qui avaient été faites. En effet il s'agissait alors de comparer l'incidence de la maladie chez deux groupes indépendants d'enfants, le 1er avant introduction du vaccin et le second concerne des enfants déjà vaccinés. Mais les deux groupes n'avaient pas été sélectionnés et suivis selon les mêmes méthodes et étaient de populations différentes. Cette étude avait également écorché la confiance des parents et suscité la réticence de ceux-ci à vacciner leurs enfants. Les autorités Anglaises ont alors dû publier une circulaire à destination de tous les médecins généralistes les informant que l'étude reliant le vaccin contre la Rougeole et les maladies inflammatoires de l'intestin était "sans fondement".

En 2004, 10 des 12 co-auteurs ayant rédigé l'étude avec le Dr Wakefield se rétractent dans la même revue "The Lancet" affirmant qu'aucun lien n'a pu être établi entre la vaccination ROR et l'autisme. La revue accusera également le Dr Wakefield de conflits d'intérêts car celui-ci était financé par un groupe d'avocats préparant un dossier dans le but de poursuivre les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les vaccins. En 2010 The Lancet rétracte complètement l'étude admettant que plusieurs éléments étaient incorrects. Ils reprochent alors aux auteurs de l'étude des violations éthiques dues aux investigations invasives sur les enfants sans obtention des autorisations nécessaires ainsi qu'une mauvaise interprétation scientifique du fait d'échantillonnages sélectifs et de falsification des faits par l'utilisation des données qui arrangeaient leurs conclusions.

L'effort scientifique fut énorme afin de réfuter les résultats de l'étude et de mettre en lumière la fraude du Dr Wakefield. Et bien que les conclusions de la communauté scientifique soient robustes, claires et démontrent qu'il n'existe aucun lien entre la vaccination ROR et les troubles du spectre autistique, la controverse continue encore aujourd'hui, certains médias populaires analysant les études scientifiques qui paraissent, et partageant leurs conclusions erronées à une opinion publique largement alarmée par la controverse (98).

Des parents à travers le monde continuent de croire aux résultats frauduleux de l'étude Wakefield, ne vaccinant pas leurs enfants et les exposants aux risques de maladies graves que nous pourrions facilement éradiquer comme ce fut le cas pour le virus de la Variole. Il faut rappeler qu'avant l'introduction des vaccins en 1963 et leur

généralisation, les épidémies de rougeole causaient la mort de 2,6 millions de personnes chaque année. Entre 2000 et 2018, on estime que la vaccination contre la rougeole a permis d'éviter environ 23,2 millions de décès (100).

Conclusion

Il semble aujourd'hui difficile pour une personne convaincue de l'intérêt de la vaccination d'accepter l'étendue de l'hésitation vaccinale dans nos sociétés. Lorsque nous relisons l'Histoire des maladies infectieuses et l'ampleur des catastrophes sanitaires que l'Humanité a enduré jusqu'à l'avènement de la vaccination, il ne fait aucun doute que cette dernière constitue l'une des plus grandes avancées médicales de notre ère.

L'hésitation vaccinale est en réalité un sujet d'actualité intemporel, né en même temps que la vaccination, et qui semble l'accompagner de façon continue, amenant quelquefois des questionnements nouveaux, mais aussi, reprenant à travers les siècles, les mêmes arguments concernant le fond à l'encontre de l'acte vaccinal ou encore concernant la forme et le refus de l'obligation vaccinale.

Il est important d'apprécier différemment les questionnements relatifs au refus de l'acte vaccinal de ceux concernant le refus de l'obligation vaccinale.

Les premiers doivent en effet avoir pour réponse des arguments scientifiques capables de corriger les incompréhensions ou de mettre en évidence les biais de perception des risques chez la population générale. Il arrive notamment qu'un effet indésirable grave associé à un vaccin, bien que de fréquence très rare, soit capable de créer une crainte disproportionnée parmi la population générale biaisant la capacité de cette dernière à estimer convenablement le rapport bénéfice/risque du vaccin. Il est évidement légitime alors de déployer des efforts scientifiques considérables supplémentaires, nécessaires afin de rétablir la confiance de l'opinion publique et de retrouver des taux de vaccination satisfaisants.

Si les questionnements qui naissent de l'obligation vaccinale doivent également être évalués et répondus de façon scientifique, il est cependant important que ces arguments rappellent le contexte, car il s'agit d'une ingérence "nécessaire" dans la sacralité du corps de chacun. La Loi prévoit une telle "intrusion" dans les libertés individuelles avec des sanctions quelquefois pénales pour ceux qui ne s'y conforment pas, car il s'agit bien ici d'un but légitime de protection de la santé publique. C'est en effet la compréhension du contexte dans lequel une obligation vaccinale est instaurée, qui peut en favoriser l'acceptation. Il est néanmoins important de rappeler que la vaccination obligatoire, ainsi que les autres mesures incitatives, peuvent effectivement

améliorer le taux de vaccination, mais cela n'est pas corrélé à l'hésitation vaccinale car la population générale se conformera le plus souvent à cette obligation pour ne pas en subir les conséquences légales, ne pas être exclue de la société et retrouver sa liberté.

Il est également important de ne pas percevoir la diffusion de fausses informations comme étant l'unique facteur influençant l'hésitation vaccinale. Il existe en effet une multitude de facteurs individuels, contextuels mais également spécifiques au vaccin en question qui peuvent expliquer l'hésitation d'un individu à se faire vacciner.

De nombreuses incompréhensions peuvent également apparaitre lorsque les débats scientifiques, communément partagés dans les revues scientifiques spécialisées, sont discutés et continuellement évalués par des médias populaires. Ces derniers ayant pour objectif d'avoir une meilleure audience parmi la population générale, se verront contraints à dramatiser les faits et de transformer ainsi des données objectives en histoires "plus humaines", participant ainsi au biais de perception chez la population générale. L'hésitation vaccinale en est d'autant plus affectée lorsqu'une figure scientifique et médicale reconnue refuse la vaccination ou tient des propos contre celle-ci.

Enfin, il semble que l'objectif d'améliorer l'acceptation vaccinale nécessite effectivement l'inoculation d'informations "vraies" au public. Néanmoins, il ne faudrait pas uniquement répondre aux fausses informations qui circulent, mais essentiellement, prendre en compte les nombreux autres facteurs influençant l'hésitation vaccinale, incluant les perceptions personnelles et sociales ; les influences contextuelles ; et en apportant des réponses satisfaisantes concernant les caractéristiques et les limitations de chaque vaccin.

Table des Figures

Figure 1 : Variole, illustration Chinoise ancienne....16
Figure 2 : Lady Mary Wortley Montagu. Epouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople....18
Figure 3 : Main de Sarah Nelms. Ttrailleuse de lait présentant des lésions fraiches après avoir contracté une maladie des vaches "la vaccine" 20
Figure 4 : Louis Pasteur, chimiste et microbiologiste Français, notamment connu pour ses découvertes des principes de la vaccination....22
Figure 5 : Evénements marquants de la Grippe au cours du siècle précédent....28
Figure 6 : Implication de l'immunité innée dans la réponse immunitaire adaptative ..34
Figure 7 : Implication des L_T et des L_B dans l'élimination des virus 35
Figure 8 : Bénéfices et limitations par type de vaccin....46
Figure 9 : Status de l'expansion de l'ACA par Etat, majoritairement non appliqué dans les états du sud où se concentre la population Afro-Américaine 53
Figure 10 : Mortalité maternelle pour cause liée à la grossesse en fonction des origines ethniques 54
Figure 11 : Mortalité infantile en fonction de l'ethnie....54
Figure 12 : Evolution de la richesse moyenne des ménages en fonction de l'ethnie.55
Figure 13 : Principales caractéristiques des adjuvants utilisés dans les vaccins....71
Figure 14 : Intervalle en nombre de jours entre l'inoculation du vaccin et apparition des complications neurologiques....85
Figure 15 : Délai de déclenchement des caractéristiques cliniques chez les 32 enfants ayant convulsé à la suite de l'acte vaccinal 86
Figure 16 : Nombre de cas notifiés et nombre de décès dus à la coqueluche au Royaume Uni entre 1940 et 1998....87
Figure 17 : Baisse du taux de primovaccination chez les enfants de 15-17 mois et des 24-26 mois au Pays de Galles 92
Figure 18 : Diagnostic neuropsychiatrique des 12 enfants inclus dans l'étude "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children" 93

Bibliographie

1. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Riedel, Stefan. 2005, Baylor university medical center proceedings.

2. recherche, La. La variolisation ou les prémices de la vaccination. [Online] Mars 2020. https://www.larecherche.fr/sant%C3%A9-vaccins/1-la-variolisation-ou-les-pr%C3%A9mices-de-la-vaccination.

3. Bazin, Hervé. Histoire des refus vaccinaux – Académie nationale de médecine. 2010.

4. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. Alberta Di Pasquale, Scott Preiss, , Fernanda Tavares Da Silva and Nathalie Garçon. 2015, www.mdpi.com/journal/vaccines.

5. History and principles of vaccination. Canouï, E. and Launay, O. 2018, Elsevier.

6. Philadelphia, Children's hospital of. Vaccine History: Developments by Year. [Online] Mars 2021. https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-history/developments-by-year.

7. Louis Pasteur, the Father of Immunology? Smith, Kendall A. 2012, Frontiers in immunology.

8. Markel, Dr Howard. Louis Pasteur’s risky move to save a boy from almost certain death. [Online] Juillet 2016.

9. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. Volker Vetter, Gülhan Denizer, Leonard R. Friedland, Jyothsna Krishnan & Marla Shapiro. 2018, ANNALS OF MEDICINE VOL. 50, NO. 2, 110–120.

10. Montpelier, CHU de. La Diphtérie . [Online] https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-diphterie.

11. —. Le Tétanos. [Online] https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-tetanos.

12. Pasteur, Institut. Coqueluche. [Online] Février 2021. https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche.

13. Pertussis: History of the Disease and Current Prevention Failure. E. Kuchar, M. Karlikowska-Skwarnik, S. Han & A. Nitsch-Osuch. 2016, Advances in Experimental Medicine and Biology, p. volume 934.

14. History of polio vaccination. Baicus, Anda. 2012, World J Virol.

15. group, Intellectual property expert. Jonas Salk , inventor of the polio vaccine, “Could You Patent The Sun?”. [Online] 2022. https://www.ipeg.com/jonas-salk-inventor-of-the-polio-vaccine-could-you-patent-the-sun/.

16. Prevention, Centers for Disease Control and. History of measles . [Online] https://www.cdc.gov/measles/about/history.html.

17. GAVI, Maya Prabhu -. Mumps: The story of the second fastest vaccine ever developed. [Online] Avirl 2022. https://www.gavi.org/vaccineswork/mumps-story-

second-fastest-vaccine-ever-developed?gclid=EAIaIQobChMI05rDsur_-AIVmgCLCh2RkgkBEAAYASAAEgJoc_D_BwE.

18. Bloudoff-Indelicato, CNBC Mollie. The 87-year-old doctor who invented the rubella vaccine now working to fight the coronavirus. [Online] https://www.cnbc.com/2020/04/09/doctor-who-invented-rubella-vaccine-working-to-fight-the-coronavirus.html.

19. ELSEVIER. Rubella Virus (German Measles). [Online] https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/rubella-vaccine.

20. Institution, Smithsonian. Measles, Mumps, and Rubella Vaccines. [Online] https://www.si.edu/spotlight/antibody-initiative/mmr.

21. Prevention, Center of Disease Control and. Influenza Milestones 1917 – 2009 Timeline. [Online] Mars 2019. https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/milestone-infographic.htm.

22. Prevention, Centers for Disease Control and. Influenza Historic Timeline. [Online] Janvier 2019. https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm.

23. vaccines, History of. Influenza. [Online] https://historyofvaccines.org/diseases/influenza.

24. Dr Nicolas Crochette - Centre de Prévention, Vaccination et dépistage de la Sarthe. Les différents types de vaccins. [Online] Mai 2021. http://medqual.fr/images/PRO_2018/FORMATIONS/MARDIS_DE_LA_VACCINATION/SEV2021/Les-differents-types-de-vaccins-SEV2021.pdf.

25. Organization, WHO - World Health. How are vaccines developped. [Online] Dec 2020. https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed.

26. PHILADELPHIA, THE COLLEGE OF PHYSICIANS OF. The Human Immune System and Infectious Disease. [Online] https://historyofvaccines.org/vaccines-101/what-do-vaccines-do/human-immune-system-and-infectious-disease.

27. Innate immunity. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. 2002, Molecular Biology of the Cell. 4th edition.

28. Immune.org. The immunie system and immunisation. [Online] Janvier 2020. https://www.immune.org.nz/immunisation/immune-system-vaccination.

29. The Adaptive Immune System. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. 2002, Molecular Biology of the Cell. 4th edition, p. Chapitre 24.

30. Control, European Centre for Disease Prevention and. European Vaccination Information Portal - How vaccines work. [Online] 2022. https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/how-vaccines-work.

31. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. Ann J. Barbier, Allen Yujie Jiang, Peng Zhang, Richard Wooster & Daniel G. Anderson. 2022, Nature biotechnology, pp. 840-854.

32. L’exploration de l’immunogénicité vaccinale. Jessica Denis, Marie Mura, Aurélie Trignol et Jean-Nicolas Tournier. 2022, Rev Francoph Lab.

33. Giustranti, Céline. COMMENT SE SCELLE LE DESTIN DES LYMPHOCYTES T ? [Online] Janvier 2018. https://curie.fr/actualite/immunotherapie/comment-se-scelle-le-destin-des-lymphocytes-t.

34. pasteur, Institut. Polyomyélite. [Online] https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite.

35. Organization, World Heath. Herd immunity. [Online] https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work.

36. HÉSITATION VACCINALE ET RENFORCEMENT DE LA CONFIANCE DANS LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19. Tabitha Hrynick, Santiago Ripoll, et Megan Schmidt-Sane. 2020, SSHARP Social Science in Humanitarian Action Platform.

37. Inoculating Against Fake News About COVID-19. Sander van der Linden, Jon Roozenbeek and Josh Compton. 2020.

38. l'Europe, Conseil de. Faire face à la propagande, à la désinformation et aux fausses nouvelles. www.coe.int. [Online] 2021. https://www.coe.int/fr/web/campaign-free-to-speak-safe-to-learn/dealing-with-propaganda-misinformation-and-fake-news.

39. Defence, Media. La mésinformation, la désinformation et la malinformation. www.mediadefence.org. [Online] https://www.mediadefence.org/ereader/publications/modules-de-synthese-sur-les-litiges-relatifs-aux-droits-numeriques-et-a-la-liberte-dexpression-en-ligne/fausses-nouvelles-mesinformation-et-propagande/la-mesinformation-la-desinformation-et-la-malinformati.

40. Lawson, Anne. Digital Articles - How peaople read online. Orientation marketing. [Online] Mai 2020. https://www.orientation.agency/insights/how-people-read-online.

41. How misinformation, medical mistrust fuel vaccine hesitancy. Stanford Medicine News Center. [Online] Septembre 2021. https://med.stanford.edu/news/all-news/2021/09/infodemic-covid-19.html.

42. Project, VCP - Vaccine Confidence. vaccineconfidence.org. [Online] https://www.vaccineconfidence.org/vcp-mission.

43. Vaccine misinformation and social media. Burki, Talha. 2019, Thelancet.

44. Foundation, The Century. Racism, Inequality, and Health Care for African Americans. [Online] https://tcf.org/content/report/racism-inequality-health-care-african-americans/?agreed=1.

45. Ebola Virus Disease Survivors Show More Efficient Antibody Immunity than Vaccinees Despite Similar Levels of Circulating Immunoglobulins. Till Koch, Monika Rottstegge, Paula Ruibal, Sergio Gomez-Medina, Emily V. Nelson, Beatriz Escudero-Pérez, Matthias Pillny, My Linh Ly, Fara Raymond Koundouno, Joseph Akoi Bore, N’Faly Magassouba, Christine Dahlke, Stephan Günther, Miles W. Carroll, Maryly. 2020.

46. mesvaccins.net. Immunité naturelle et immunité vaccinale : il y a des différences. [Online] Septembre 2020. https://www.mesvaccins.net/web/news/16388-immunite-naturelle-et-immunite-vaccinale-il-y-a-des-differences.

47. Engagement of Traditional Healers and Birth Attendants as a Controversial Proposal to Extend the HIV Health Workforce. Carolyn M. Audet, PhD, MSc. Erin Hamilton, Leighann Hughart, MA, and Jose Salato. 2015, PMC - HHS Public Access USA.

48. Power, fairness and trust: understanding and engaging with vaccine trial participants and communities in the setting up the EBOVAC-Salone vaccine trial in Sierra Leone. Luisa Enria, Shelley Lees, Elizabeth Smout, Thomas Mooney, Angus F. Tengbeh, Bailah Leigh, Brian Greenwood, Deborah Watson-Jones , Heidi Larson. 2016, BMC Public Health.

49. AHUKA, SIMONE CARTERLINDA MOBULAHADIA SAMAHASTEVE MUNDEKE. Community engagement and vaccinations during the Ebola outbreak in Democratic Republic of Congo. World Bank Blogs. [Online] 2020. https://blogs.worldbank.org/health/community-engagement-and-vaccinations-during-ebola-outbreak-democratic-republic-congo.

50. Compliance with anti-H1N1 vaccine among healthcare workers and general population. F Blasi, S Aliberti, M Mantero, S Centanni. 2012, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

51. Pubic health or public threat ? Polio eradication campaign, Islamic revival and the materialization of state power in Niger. Masquelier, Adeline.

52. The Politics of Fear: Médecins Sans Frontières and the West African Ebola Epidemic. Michiel Hofman and Sokhieng Au. 2017, Oxford University Press, New York, New York, USA.

53. Au, Michiel Hofman and Sokhieng. The politics of fear: Medecin sans frontière and the West African Ebola epidemic. p. 25.

54. Blume, Stuart. Anti-vaccination movements and their interpretations. Department of Sociology and Anthropology, University of Amsterdam, o.z. Achterburgwal 185, 1012 DK Amsterdam, The Netherlands. s.l. : Elsevier Ltd. All rights reserved., 2005.

55. Baker, Jeffrey P. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974–1986. Center for the Study of Medical Ethics and Humanities, Duke University, Box 3040 DUMC, Durham, NC, USA. s.l. : ELSEVIER, 2003.

56. Smallpox in Africa during Colonial Rule. SCHNEIDER, WILLIAM H. 2009, Medical History, 2009, 53: 193–227.

57. Leach, M., & Fairhead, J. (2007). Vaccine Anxieties: Global Science, Child Health and Society. Earthscan. Vaccine Anxieties: Global Science, Child Health and Society. . s.l. : Earthscan, 2007.

58. Heidemarie Holzmann, Ursula Wiedermann. Mandatory vaccination: suited to enhance vaccination coverage in Europe? [Online] 2019. https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900376.

59. Béatrice Bouniol, Anne-Marie Moulin. La Croix - Sciences et éthique. [Online] Juillet 2021. https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Covid-19-incitations-vaccination-sont-elles-ethiques-2021-07-22-1201167407.

60. santé, Organisation mondiale de la. Quarante-huitième édition. 2014.

61. Sideris, Felicia. Des textes de loi interdisent-ils de rendre la vaccination obligatoire ? LCI. [Online] https://www.lci.fr/politique/des-textes-de-loi-interdisent-ils-de-rendre-la-vaccination-obligatoire-2190759.html.

62. L3111-11, Code de la Santé Publique Articles L3111-1 à. Legifrance. [Online] 2022. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171171/.

63. Legrand, André. L'obligation vaccinale devant le juge. Dalloz . [Online] 2019. https://www-dalloz-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/documentation/Document?ctxt=0_YSR0MD1vYmxpZ2F0aW9uIHZhY2NpbmFsZSBjb25zZWlsIGNvbnN0aXR1dGlvbm5lbMKneCRzZj1zaW1wbGUtc2VhcmNo&ctxtl=0_cyRwYWdlTnVtPTHCp3MkdHJpZGF0ZT1GYWxzZcKncyRzb3J0PSNkZWZhdWx0X0R.

64. Peigné, Jérôme. Vaccinations obligatoires * Protection de la santé * Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales * Droit au respect de la vie privée et familiale * Droit à l'instruction * Convention d'Oviedo * Droit au consente. Dalloz. [Online] 2019. https://www-dalloz-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/documentation/Document?ctxt=0_YSR0MD1vYmxpZ2F0aW9uIHZhY2NpbmFsZSBjb25zZWlsIGNvbnN0aXR1dGlvbm5lbMKneCRzZj1zaW1wbGUtc2VhcmNo&ctxtl=0_cyRwYWdlTnVtPTHCp3MkdHJpZGF0ZT1GYWxzZcKncyRzb3J0PSNkZWZhdWx0X0R.

65. 14, Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales telle qu'amendée par les Protocoles n° 11 et n°. Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales telle qu'amendée par les Protocoles n° 11 et n° 14. [Online] 1950. https://rm.coe.int/1680063776#:~:text=Article%208%20%E2%80%93%20Droit%20au%20respect%20de%20la%20vie%20priv%C3%A9e%20et%20familiale&text=Toute%20personne%20a%20droit%20au,domicile%20et%20de%20sa%20correspondance..

66. Code pénal Article 227-17. Légifrance. [Online] https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043409233.

67. Refus de vaccination : un couple de l’Yonne condamné à 2 mois avec sursis. Le quotidien du médecin. [Online] 2016. https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/immunologie/refus-de-vaccination-un-couple-de-lyonne-condamne-2-mois-avec-sursis.

68. Licenciement et pass sanitaire : que dit la loi ? Le figaro. [Online] Juin 2022. https://emploi.lefigaro.fr/fin-de-contrat/guide-de-la-fin-de-contrat/509-licenciement-et-pass-sanitaire-que-dit-la-loi/.

69. LACAZE, JULIE. pourquoi-la-france-impose-la-vaccination-depuis-plus-dun-siecle. National Geographic. [Online]

https://www.nationalgeographic.fr/sciences/pourquoi-la-france-impose-la-vaccination-depuis-plus-dun-siecle.

70. control, European Center for Disease prevention and. Faciliter l'acceptation des vaccins contre la COVID-19 et la couverture vaccinale dans l'UE/EEE. [Online] Octobre 2021. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Facilitating-vaccination-uptake-in-the-EU-EEA-final_FR.pdf.

71. Vaccine Rejection and Hesitancy: A Review and Call to Action. Smith, Tara C. 2017, Open Forum Infectious Diseases.

72. Henrich, Natalie. What the Public Was Saying about the H1N1 Vaccine: Perceptions and Issues Discussed in On-Line Comments during the 2009 H1N1 Pandemic. PLOS ONE. [Online] 2011. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018479.

73. Emerging concepts in the science . Bali Pulendran, Prabhu S. Arunachalam and Derek T. O'Hagan5. 2021, NATURE.

74. MYOFASCIITE À MACROPHAGES. Vaccinationinfoservice.fr. [Online] Avril 2018. https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Myofasciite-a-macrophages.

75. prevention, Center for disease control and. Guillain-Barré Syndrome and Vaccines. [Online] https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html.

76. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines: a multinational self-controlled case series in Europe. Silvana Romio, Daniel Weibel, Jeanne P Dieleman, Henning K Olberg , Corinne S de Vries , Cormac Sammon , Nick Andrews , Henrik Svanström , Ditte Mølgaard-Nielsen , Anders Hviid , Maryse Lapeyre-Mestre , Agnès Sommet , Christel Saussier , Anne Castot , Har. 2014, Pubmed.

77. Adjuvanted AH1N1 influenza vaccine precipitating the appearance of narcolepsy. A. Boquete Castro, J.M. Cortés Mejía. 2021, Elsevier.

78. Murphy, Frances M. Gulf war syndrome. [Online] Janvier 1999.

79. Antibodies to Squalène in Gulf War Syndrome. Pamela B. Asa, Yan Cao and Robert F. Garry. 1999, Experimental and Molecular Pathology .

80. Dre J. Langley (présidente), Dre S. Deeks (secrétaire générale), Dr K. Laupland, Dr S. Dobson, Dr B. Duval, Mme A. Hanrahan, Dre A. McGeer, Dre S. McNeil, Dre M.-N. Primeau, Dr B. Tan, Dre B. Warshawsky. ARCHIVÉ - Thimérosal : nouvelle déclaration. Relevé des maladies transmissibles au Canada. [Online] 2007. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2007-33/thimerosal-nouvelle-declaration.html.

81. Mapping vaccine hesitancy—Country-specific characteristics of a global phenomenon. Eve Dubé, Dominique Gagnon, Emily Nickels, Stanley Jeramd, Melanie Schuster. 2014, Elsevier.

82. REPORT OF THE SAGE WORKING GROUP ON VACCINE HESITANCY . Organization), WHO (World Health. 2014.

83. Feasibility of a preventive mass vaccination campaign with two doses of oral cholera vaccine during a humanitarian emergency in South Sudan. Porta, M. I., Lenglet, A., de Weerdt, S., Crestani, R., Sinke, R., Jo Frawley, M., Van Herp, M., & Zachariah, R. 2014.

84. Rapid behavioral assessment of barriers and opportunities to improve vaccination coverage among displaced Rohingyas in Bangladesh, January 2018. Jalloh, M. F., Bennett, S. D., Alam, D., Kouta, P., Lourenço, D., Alamgir, M., Feldstein, L. R., Ehlman, D. C., Abad, N., Kapil, N., Vandenent, M., Conklin, L., & Wolff, B. 2019, Elsevier .

85. Bardosh, K., Jones, T., & Tulloch, Olivia. Social science and behavioural data compilation (#5),Ebola outbreak eastern DRC, September-November 2019. Social Science in Humanitarian Action (SSHAP). [Online] https://www.socialscienceinaction.org/resources/social-science-behavioural-data-compilation-5-ebola-outbreak-eastern-drc-september-november-2019/.

86. Innovative vaccine delivery strategies in response to a cholera outbreak in the challenging context of Lake Chilwa. A rapid qualitative assessment. Heyerdahl, L. W., Ngwira, B., Demolis, R., Nyirenda, G., Mwesawina, M., Rafael, F., Cavailler, P., Bernard Le Gargasson, J., Mengel, M. A., Gessner, B. D., & Guillermet. 2018, Elsevier .

87. Why Parents Still Hesitate to Vaccinate Their Children Against COVID-19. Melissa Suran, PhD, MSJ. 2021, JAMA.

88. OMS. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_11.pdf. [Online] 2012.

89. Calais, Centre Regional de Pharmacovigilance - Nord Pas de. CRPV Nord-Pas de Calais. [Online] Juillet 2014. https://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/.

90. Les Effets Indésirables : Définition, Classification,. Bouazzi, Omaima El. 2020, European Scientific Journal.

91. Montpellier, CHU. La Variole: les premiers pas vers la vaccination.

92. Neurological complications of pertussis inoculation. M. KULENKAMPFF, J. S. SCHWARTZMAN,t and J. WILSON. 1974, Archives of Disease in Childhood.

93. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith. 1998, The Lancet.

94. HPSC. Epidemiology of measles in Ireland. 2006.

95. The discredited doctor hailed by the anti-vaccine movement. Omer, Saad B. 2020, Nature.

96. Rates of first measles-mumps-rubella immunisation in Wales (UK). D Rh Thomas, R L Salmon, J King. 1998, Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Center (Whales).

97. Negative association between MMR and autism. Frank DeStefano, Robert T Chen. 1999, The Lancet.

98. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. N Chadwick, I J Bruce, S Schepelmann, R E Pounder, A J Wakefield. 1998, Med Virol .

99. Andrade, T. S. Sathyanarayana Rao and Chittaranjan. The MMR vaccine and autism: Sensation, refutation, retraction, and fraud. Indian J Psychiatry. [Online] 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136032/.

100. GAVI. La rougeole est en augmentation dans le monde : pourquoi… et pourquoi c'est un problème. [Online] Juin 2022. https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/rougeole-augmentation-monde-pourquoi-probleme.

101. Vrulence, Genetics of. S Kaur, J Forster. 2013, Brenner's Encyclopedia of Genetics (second edition), pp. 287-289.

102. Larousse. larousse.fr. [Online] https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vitro/44141.

103. Mauricio L Barreto, Maria Glo´ria Teixeira, Eduardo Hage Carmo. J Epidemiol Community Health 2006;60:192–195. doi: 10.1136/jech.2003.011593. Infectious diseases epidemiology . 2006.

104. Vaccine anxieties: global science, child health and society. Fairhead, Melissa Leach & James. 2007, Earthscan London.

105. The Need for Definitions in Pharmacovigilance. Lindquist, Marie. 2007, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Monitoring Centre (UMC), Uppsala, Sweden, pp. Drug Safety 2007; 30 (10): 825-830.

106. EMA. Agence Européenne du Médicament . [Online] https://www.ema.europa.eu/en/glossary/risk-management-plan.

107. OMS. OMS - Constitution. www.who.int. [Online] https://www.who.int/fr/about/governance/constitution.

108. HHS.gov. About the affordable Care Act. [Online] https://www.hhs.gov/healthcare/about-the-aca/index.html.

109. HealthCare.gov. Feredal Poverty Level (FPL). [Online] https://www.healthcare.gov/glossary/federal-poverty-level-fpl/.

110. Medicaid. medicaid.gov. [Online] https://www.medicaid.gov/medicaid/index.html.

111. Kagan, Julian. What is Medicaid. [Online] Mars 2021. https://www.investopedia.com/terms/m/medicaid.asp.

112. prévention, Ministère de la santé et de la. J'exprime mon consentement. [Online] https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-

de-sante-vos-droits/modeles-et-documents/guide-usagers-votre-sante-vos-droits/article/fiche-13-j-exprime-mon-consentement-429226.

113. LAROUSSE. [Online] https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/adjuvant/1116.

114. ANSM. les adjuvants. [Online] https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Vaccins/Les-adjuvants/(offset)/1.

115. The how’s and what’s of vaccine reactogenicity. Caroline Hervé, Béatrice Laupèze, Fernanda Tavares Da Silva. 2019, Nature, p. Septembre.

116. Charles Patrick Davis, MD, PhD. Definition of a booster shot. [Online] https://www.rxlist.com/booster_shot/definition.htm.

117. Mortality. NIH National Cancer Institute. [Online] https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mortality.

118. Cambridre dictionary. [Online] https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/morbidity.

119. Time Trends in Autism and in MMR immunization coverage in California. Loring Dales, Sandra Jo Hammer, Natalie J. Smith. 2001, JAMA.

120. institute, NIH National cancer. [Online] https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phagocyte.

121. Méthodes d'administration des vaccins : Guide canadien d'immunisation. [Online] Fevrier 2022. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-8-methodes-administration-vaccins.html.

122. Protein carriers of conjugate vaccines. Pichichero, Michael E. 2013, Human Vaccines & Immunotherapeutics volume 9.

123. INSEE. Taux d'incidence. [Online] Octobre 2016. https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060.