

Note n° **17** — **La politique vaccinale en France** — **Juillet 2019**



Résumé

- *L'apport des vaccins en santé publique est indéniable : ils ont permis d'éradiquer la variole, et la poliomyélite est près de l'être. La recherche sur les vaccins doit être encouragée car le VIH, les maladies tropicales et la tuberculose la tiennent en échec.*
- *Pour lutter contre la désinformation, qui contribue à l'hésitation vaccinale, la transparence et une pédagogie exigeante des autorités de santé sont plus que jamais nécessaires. La sécurité des vaccins doit être garantie par une pharmacovigilance renforcée.*
- *En France, une forte résurgence de la rougeole est due à l'hésitation vaccinale et à d'autres facteurs, comme le déclin de l'immunité et, potentiellement, la nature des souches virales circulantes. Les obligations vaccinales ont été étendues en 2018 pour améliorer la couverture vaccinale contre ce virus et sept autres agents pathogènes.*
- *La recherche sur les stratégies vaccinales suggère que des obligations ciblées pourraient diminuer l'incidence de la grippe, qui a fait près de dix mille victimes durant l'hiver 2018-2019.*

M. Jean-François Eliaou, Député, M. Cédric Villani, Député, Premier vice-président, et Mme Florence Lassarade, Sénatrice

Parmi les maladies à prévention vaccinale qui sévissaient encore ces dernières années, la rougeole est emblématique car 90 % de ceux qui la contractent ne sont pas, ou mal, vaccinés. Alors que la couverture des vaccins obligatoires est haute, d'autres, comme celle du vaccin contre la rougeole, ne sont pas suffisantes pour enrayer la propagation du virus, c'est pourquoi la liste des vaccins obligatoires a été portée de 3 à 11, fin 2017⁽¹⁾. L'hésitation vaccinale, correspondant à une inquiétude des citoyens vis-à-vis de la sécurité des vaccins, est marquée en France⁽²⁾.

■ Le développement de la vaccination

• De la variolisation à la vaccination

La « variolisation », déjà pratiquée en Asie au X^e siècle pour combattre la variole, consistait à inoculer du pus de malade à des personnes saines, ce qui préparait leur système immunitaire (SI)⁽³⁾ à une éventuelle infection ultérieure et les protégeait de la maladie. La technique était dangereuse car le risque de contracter la variole lors de l'inoculation et d'en mourir était élevé, quoique moindre que lorsque la maladie était contractée naturellement⁽⁴⁾. Edward Jenner l'a rendue plus sûre en 1796 lorsqu'il mit en évidence qu'inoculer la vaccine (« variole des vaches »)⁽⁵⁾, bénigne pour l'homme, protégeait aussi de la variole humaine.

• Les avancées de Pasteur et des pasteuriers

Louis Pasteur et ses élèves ont étendu le principe de la vaccination à d'autres maladies (rage, etc.⁽⁶⁾). Leur travail a notamment visé à atténuer la virulence des virus et bactéries⁽⁷⁾, pour permettre de les inoculer aux patients sans qu'une infection se déclenche. Aujourd'hui, les agents pathogènes atténués sont plus rarement utilisés⁽⁸⁾ au profit d'une version inerte, d'une toxine inactivée ou bien d'un seul constituant, tel qu'une protéine de surface. Dans ce dernier cas, on parle d'antigènes, naturels ou synthétiques.

• L'avènement des biotechnologies

Les biotechnologies permettent de synthétiser ces antigènes par des levures ou des bactéries génétiquement modifiées en culture, plutôt que de les extraire directement des agents infectieux. L'inoculation vaccinale de ces composés élimine les risques dus à l'injection d'un germe entier. Une autre innovation a permis la vaccination des nourrissons contre des bactéries telles que pneumocoques, méningocoques et *Haemophilus influenzae* de type b. Naturellement recouvertes de sucres (polysides)⁽⁹⁾ qui les rendent invisibles au SI des nourrissons⁽⁹⁾, expliquant en partie leur part importante dans la mortalité infantile, le couplage de leurs antigènes osidiques avec des protéines immunogènes (vaccins

conjugués)⁽¹⁰⁾ rend leur détection et leur élimination par le SI possible⁽¹¹⁾.

- **L'apport des adjuvants**

L'inoculation de l'antigène seul ne suffit pas toujours à induire une réponse immunitaire, sans laquelle aucune mémoire vaccinale ne se forme. C'est pour renforcer la réponse immunitaire, et donc l'efficacité du vaccin, que sont utilisés les adjuvants. Découverts dans les années 1920, ils ont été développés de façon empirique ; ainsi, le mécanisme d'action des sels d'aluminium, les adjuvants les plus utilisés, n'est pas complètement compris⁽¹²⁾.

■ Vaccination et santé publique

Au début du XIX^e siècle, alors que sévissaient variole, choléra, tuberculose et diphtérie, l'espérance de vie n'était que de 30 ans⁽¹³⁾. Au siècle suivant, l'amélioration des conditions d'hygiène⁽¹⁴⁾ a permis de diminuer l'incidence de ces maladies. Le développement des antibiotiques, dans les années 1940, et des vaccins, des années 1880 à aujourd'hui, a considérablement réduit les épidémies. La variole a été éradiquée⁽¹⁵⁾ et la poliomyélite pourrait disparaître à l'horizon 2023⁽¹⁶⁾.

La protection offerte contre les maladies infectieuses par la vaccination peut être strictement individuelle – c'est notamment le cas du tétanos – ou individuelle et collective⁽¹⁷⁾. La protection collective (immunité de groupe) repose sur le fait qu'à partir d'un certain seuil de couverture vaccinale⁽¹⁸⁾ de la population, trop peu de personnes contractent la maladie pour qu'elle circule et déclenche une épidémie. Ce seuil est variable : 95 % pour la rougeole, très contagieuse, mais seulement 87 % pour les oreillons, qui le sont moins⁽¹⁹⁾. L'immunité de groupe protège également les personnes dont le SI est défaillant⁽²⁰⁾ ou qui ne peuvent pas être vaccinées (stratégie de *cocooning*⁽²¹⁾ des nouveau-nés contre la coqueluche, par exemple).

■ Les risques associés à la vaccination

Comme pour tous les médicaments, la démonstration de l'innocuité du vaccin au cours d'essais cliniques est requise pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les vaccins sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables dus à une inflammation locale au site d'injection ou à une réaction inflammatoire, entraînant des symptômes locaux ou systémiques tels que douleurs musculaires ou fièvre. Le risque de développer une réaction allergique grave (anaphylaxie) suite à une vaccination est de un sur une centaine de milliers à un sur un million⁽²²⁾.

- **Vaccination et maladies auto-immunes**

Le principe de la vaccination repose sur une sollicitation du SI, or une réaction trop importante de celui-ci peut elle-même entraîner une réaction allergique, voire une maladie auto-immune⁽²³⁾. Un lien entre vaccin anti-HPV (papillomavirus) ou vaccin anti-HBV

(virus de l'hépatite B) et développement de scléroses en plaques a été écarté⁽²⁴⁾. Les suspicions de sclérose en plaques apparues lors des campagnes de vaccination contre le HBV et contre le HPV concernent les jeunes adultes, classe d'âge qui est celle de la survenue naturelle des symptômes de la maladie. Or, concomitance et causalité doivent être bien distinguées⁽²⁵⁾. Si la vaccination HPV était pratiquée chez les jeunes enfants, comme c'est maintenant le cas du vaccin HBV, les suspicions de causalité seraient évitées⁽²⁶⁾.

De rares cas de narcolepsies survenant après vaccination contre le virus H1N1 de la grippe ont été rapportés⁽²⁷⁾. Mais les maladies infectieuses, telles que la grippe, qui sollicitent également le SI, augmentent elles aussi, et plus fortement, le risque de développer des maladies auto-immunes⁽²⁸⁾. Ainsi, une étude a montré qu'aux États-Unis, les personnes vaccinées contre le virus de la grippe H1N1 en 2009 ont moins développé de syndrome de Guillain-Barré⁽²⁹⁾ que les personnes qui ne l'étaient pas⁽³⁰⁾.

- **Controverses liées aux adjuvants**

Des scientifiques ont suggéré que les syndromes auto-immuns associés aux vaccins pourraient être dus aux adjuvants et les ont regroupés sous le terme ASIA pour *autoimmune syndrome induced by adjuvants*⁽³¹⁾. Ils suggèrent que les adjuvants aluminiques, par leur persistance dans l'organisme de certains individus, sont potentiellement toxiques pour le système nerveux⁽³²⁾. Leurs travaux sont cependant critiqués par la communauté scientifique, notamment sur des aspects méthodologiques⁽³³⁾.

La Collaboration Cochrane⁽³⁴⁾, qui promeut une médecine fondée sur la preuve scientifique, réalise actuellement un travail sur la sécurité des adjuvants à base de sels d'aluminium dans les vaccins, en analysant toutes les études cliniques comparant des sujets recevant un vaccin avec et sans adjuvant⁽³⁵⁾.

■ Les origines de l'hésitation vaccinale

La France connaît un fort scepticisme à l'égard des vaccins⁽³⁶⁾. Les raisons de cette méfiance sont multiples et les controverses liées aux risques avérés ou non des vaccins et leur large diffusion en font partie⁽³⁷⁾. En 2016, une étude internationale montrait que la France était le pays européen doutant le plus de la sécurité des vaccins⁽³⁸⁾.

- **La perception des risques**

Certains risques associés à la vaccination sont réels mais très rares ; ils doivent être évalués en regard de ses bénéfices. Du temps de la variolisation (XVIII^e s.), le mathématicien Daniel Bernoulli a ainsi théorisé le rapport bénéfices-risques, la justifiant⁽³⁹⁾.

De nos jours, la vaccination est « victime de son succès » : les maladies évitables par la vaccination sont devenues très peu fréquentes, ce qui contribue à la mauvaise évaluation du rapport bénéfices-risques.

La perception de l'importance du vaccin pour la santé est alors déformée, ce qui peut conduire certains à défendre la préférence pour une immunité naturelle, la croyance en l'importance de certaines maladies pour la construction et le renforcement du SI ou encore le rôle suffisamment préventif de l'hygiène⁽⁴⁰⁾.

De surcroît, les risques à comparer – celui de contracter des maladies évitables et celui d'être victime d'effets indésirables – ne sont pas symétriques, la prise d'un risque de façon active (vaccination) étant psychologiquement plus difficile que l'exposition à des risques de manière passive (non-vaccination)^{ibid}. Par ailleurs, la « peur de l'aiguille » demeure⁽⁴¹⁾.

La gestion des controverses par les pouvoirs publics a aussi joué un rôle dans l'hésitation vaccinale : l'arrêt brutal de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en 1998, suite à des suspicions non avérées, a pu être perçu comme « un aveu de la dangerosité du vaccin »⁽⁴²⁾. Plus généralement, le message pro-vaccin des gouvernements ne convainc pas les personnes qui hésitent, faute de répondre suffisamment à leurs interrogations⁽⁴³⁾.

- **L'information**

Généralement, les citoyens s'estiment mal informés à propos des vaccins⁽⁴⁴⁾. Selon certaines études, les personnes refusant la vaccination cherchent d'ailleurs à s'informer⁽⁴⁵⁾. La question de l'information et de la désinformation apparaît primordiale car les arguments « anti-vaccins » diffusés via les réseaux sociaux peuvent influencer sur la décision de se faire vacciner ou non⁽⁴⁶⁾. Ayant pris conscience qu'ils représentaient des plateformes de désinformation, plusieurs réseaux sociaux se sont engagés à supprimer les contenus « anti-vaccins »⁽⁴⁷⁾.

- **Le corps médical et l'industrie pharmaceutique**

Les réticences d'une fraction du corps médical⁽⁴⁸⁾ participent à l'hésitation vaccinale car l'avis d'un professionnel de santé est un facteur déterminant⁽⁴⁹⁾. Il existe également une méfiance envers l'industrie pharmaceutique. Sont dénoncés les problèmes récurrents d'approvisionnement se traduisant en pénuries de vaccins⁽⁵⁰⁾ et le prix élevé des nouveaux vaccins⁽⁵¹⁾. Les laboratoires ont aussi fait le choix de ne proposer certains vaccins qu'en forme combinée avant l'extension de l'obligation vaccinale, ne permettant pas alors l'inoculation des seuls vaccins obligatoires⁽⁵²⁾.

- **Le caractère imposé de la vaccination**

L'existence d'une méfiance des citoyens à l'égard d'un geste médical qui leur est imposé est ancienne, puisqu'elle est apparue lorsque le projet de loi Liouville a proposé de rendre la vaccination contre la variole obligatoire en France à la fin du XIX^e siècle⁽⁵³⁾.

- **Extension de l'obligation vaccinale**

Fin 2017, scientifiques, médecins et sociologues se sont divisés sur l'extension de l'obligation vaccinale :

certaines l'ont critiquée, craignant une radicalisation de la position anti-vaccinale⁽⁵⁴⁾, tandis que d'autres, très majoritaires, ont salué cette décision⁽⁵⁵⁾.

La décision législative⁽⁵⁶⁾ d'étendre temporairement⁽⁵⁷⁾ l'obligation vaccinale à huit vaccins supplémentaires⁽¹⁾ a clarifié le doute instauré par le statut « recommandé » des autres vaccins, sur lequel la Cour des comptes, notamment, avait alerté⁽⁵⁸⁾. Cette différence de statut apparaissait d'autant moins légitime que les huit agents infectieux contre lesquels les nouveaux vaccins obligatoires protègent sont responsables de plus de cas que diphtérie, poliomyélite et tétanos, seules maladies concernées par une obligation vaccinale jusqu'à 2018.

Saisi de la question d'une entrave à la liberté individuelle par la vaccination obligatoire, le Conseil constitutionnel a affirmé en 2015 que la protection collective prévalait⁽⁵⁹⁾. En ce sens, la loi prévoit qu'un enfant non vacciné ne pourra intégrer une collectivité (crèche, école)⁽⁶⁰⁾.

Un an après l'extension de l'obligation vaccinale, les résultats apparaissent positifs : la couverture de certains vaccins s'est améliorée (même chez les enfants non concernés par l'obligation), de même que l'opinion des parents à l'égard de la vaccination⁽⁶¹⁾. La fréquence des effets indésirables n'a pas augmenté par rapport à la période 2012-2017⁽⁶²⁾.

- **Les nouveaux enjeux autour des vaccins**

- **Les avancées de la science en appui du choix de la stratégie vaccinale**

En fonction de la dangerosité, de la contagiosité et de la probabilité de résurgence de maladies, la stratégie vaccinale définit quels vaccins doivent être réalisés, le calendrier vaccinal et le public ciblé.

Dans le cas de la grippe, la France privilégie à la fois une protection individuelle en vaccinant les personnes âgées et atteintes de pathologie chronique, et une protection collective via la vaccination des personnels de santé. D'autres pays recommandent la vaccination des enfants⁽⁶³⁾ car ils constituent le principal foyer de transmission de la grippe ; l'efficacité de cette stratégie a été démontrée⁽⁶⁴⁾.

Pour enrayer la propagation des virus HPV, la logique de l'immunité de groupe suppose que non seulement les filles mais aussi les garçons soient vaccinés. Ceci conférerait une protection individuelle aux hommes qui peuvent développer aussi des cancers dus à ce type de virus⁽⁶⁵⁾.

Dans les années 2000, le problème de l'hétérogénéité de la réponse immunitaire de la population à la vaccination a été soulevé. Le vaccin contre la grippe, par exemple, serait moins efficace chez les personnes obèses⁽⁶⁶⁾. Il pourrait aussi exister une hétérogénéité due au sexe⁽⁶⁷⁾ et il a été montré que des infections latentes pouvaient également moduler la réponse immunitaire à d'autres germes⁽⁶⁸⁾. L'intensité de la

réponse immunitaire post-vaccinale pourrait dépendre de facteurs génétiques⁽⁶⁹⁾. Par ailleurs, certains travaux suggèrent que les maladies auto-immunes pourraient aussi dépendre de susceptibilités génétiques propres à chaque individu⁽⁷⁰⁾. Si elles étaient corroborées, ces différences mettraient en exergue les limites d'un système conçu pour le plus grand nombre et poseraient la question, à long terme, d'une personnalisation de la stratégie vaccinale⁽⁷¹⁾.

- **La résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques tend à se développer dans le monde entier, avec le risque d'une absence de solution thérapeutique pour certaines infections bactériennes. Dans ce contexte, la vaccination est un outil pour prévenir les infections et limiter la prescription d'antibiotiques et l'apparition des résistances⁽⁷²⁾.

■ Les défis de la recherche en vaccinologie

De nouveaux types d'adjuvants sont en développement, certains déjà utilisés, tels que des molécules proches d'antigènes bactériens, susceptibles de déclencher une réaction immunitaire⁽⁷³⁾. Cependant, ces nouveaux adjuvants ne présentent pas un aussi bon rapport bénéfices-risques que les adjuvants aluminiques⁽⁷⁴⁾. Ils pourraient toutefois constituer une solution à la mauvaise réponse vaccinale du système immunitaire sénescence de l'individu âgé⁽⁷⁵⁾.

Certains agents infectieux, comme les virus de la dengue et de la grippe, entraînent une réponse vaccinale complexe, notamment du fait de l'existence d'une grande variabilité génétique entre les souches circulantes, ce qui constitue un défi en recherche, pour le développement d'un vaccin universel⁽⁷⁶⁾, et en santé publique. Ainsi, il n'existe pas de solution vaccinale totalement satisfaisante pour la dengue⁽⁷⁷⁾, la tuberculose ou encore pour la grippe, le vaccin n'étant efficace qu'une saison et uniquement contre quatre souches⁽⁷⁸⁾. Les recherches demeurent en cours pour élaborer un vaccin contre le VIH et le paludisme⁽⁷⁹⁾, pour lesquels le besoin est manifeste.

Enfin, tous les facteurs concourant à la propagation des maladies, comme la vie des enfants en communauté à un très jeune âge, doivent être pris en considération pour établir la stratégie vaccinale⁽⁸⁰⁾.

■ Conclusions et recommandations

Certaines mesures pourraient contribuer à améliorer la stratégie de santé publique et à diminuer la réticence des citoyens vis-à-vis des vaccins.

- **Instaurer une évaluation annuelle de la politique vaccinale**

La surveillance continue des menaces infectieuses et des avancées scientifiques doit conduire à optimiser et adapter la stratégie vaccinale⁽⁸¹⁾. En l'absence de

calendrier fixé par les autorités pour le réexamen des obligations, la stratégie vaccinale pourrait être réévaluée annuellement par une autorité de santé indépendante⁽⁸²⁾. Ce serait l'occasion d'une concertation avec les laboratoires pharmaceutiques et l'OMS pour, le cas échéant, faire évoluer certains vaccins⁽⁸³⁾.

- **Étudier la pertinence de nouvelles obligations et élargir le remboursement**

L'efficacité de la vaccination des enfants contre la grippe, constatée à l'étranger, justifierait que son intérêt soit examiné. L'obligation vaccinale des personnels médicaux et paramédicaux contre la grippe pourrait être réinstaurée⁽⁸⁴⁾, ainsi que son extension à la rougeole et à la coqueluche, selon un avis récent de l'Académie nationale de pharmacie⁽⁸⁵⁾. La vaccination anti-HPV devrait être remboursée par la sécurité sociale pour les garçons également⁽⁸⁶⁾.

- **Renforcer la pharmacovigilance**

Les effets indésirables consécutifs à l'injection d'un vaccin n'étant rapportés que faiblement, le dispositif de surveillance, qui repose sur les déclarations des médecins et des patients, doit être renforcé pour détecter tout effet indésirable⁽⁸⁷⁾, par exemple avec un suivi actif par les autorités de santé de grandes cohortes de patients vaccinés⁽⁸⁸⁾.

- **Renforcer la transparence**

Un risque connu étant mieux accepté qu'une incertitude liée à un danger supposé⁽⁸⁹⁾, les autorités de santé devraient adopter un discours clair, transparent et pédagogique. L'Académie nationale de médecine a demandé plus de transparence et de communication de la part des autorités de santé⁽⁹⁰⁾. Des sociétés savantes européennes ont proposé que le caractère non optimal de certains vaccins, en termes d'efficacité et de sûreté, soit reconnu⁽⁹¹⁾. Un effort de pédagogie sur les bénéfices de la vaccination est encore nécessaire pour une estimation plus juste du rapport bénéfices-risques.

- **Améliorer le suivi**

Pour un meilleur suivi des vaccinations, un carnet de vaccinations numérique pourrait être instauré, comme le préconisait la concertation citoyenne sur la vaccination⁽⁹²⁾. Compte tenu de la suppression de la sanction pénale prévue pour un refus de vaccination, il importe que le statut vaccinal d'un enfant puisse être vérifié à son entrée en crèche ou à l'école, de façon à ne pas mettre en danger les enfants qui ne peuvent pas être vaccinés pour raison médicale.

Sites Internet de l'OPECST :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecest-index.asp>
<http://www.senat.fr/opecest/>

Personnes consultées*

- Mme Sophie Ugolini, directrice de recherche Inserm, centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), membre du Conseil scientifique de l'Office
- Mme Ève Dubé, chercheuse en anthropologie au centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval et dans le Groupe scientifique en immunisation de l'Institut national de santé publique du Québec
- M. Alain Fischer, professeur des universités en immunologie pédiatrique et chercheur, Inserm et Institut Pasteur, membre de l'Académie nationale de médecine, président du comité d'orientation de la Concertation citoyenne sur la vaccination
- M. Romain Gherardi, professeur des universités, spécialiste du système neuromusculaire, chercheur à l'Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB), Inserm, CHU Henri Mondor (Créteil)
- M. Eric Jeziorski, médecin pédiatre au CHU de Montpellier, responsable de l'équipe Pédiatrie générale, infectiologie et immunologie clinique
- Mme Odile Launay, professeur des universités en maladies infectieuses et tropicales, coordinatrice du Centre d'investigation clinique en vaccinologie Cochin-Pasteur (Inserm), coordinatrice du réseau I-REIVAC et ancienne Vice-Présidente du Comité technique des vaccinations du Haut Conseil de santé publique
- M. Jean-Daniel Lelièvre, professeur des universités, spécialiste en immunologie, chef de service au CHU Henri Mondor (Créteil), chercheur à l'Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB), Inserm, membre de la commission technique des vaccinations de la HAS et de l'Immunization and vaccines related implementation research advisory committee (IVIR-AC) de l'OMS
- M. Daniel Lévy-Bruhl, médecin épidémiologiste, responsable d'unité, direction des maladies infectieuses, agence Santé publique France
- M. Didier Raoult, professeur des universités et directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée infection (Marseille)
- M. Jocelyn Raude, psychologue social, maître de conférences à l'École des hautes études en santé publique (EHESP), chercheur à l'Unité des virus émergents (Aix-Marseille Université – IRD 190 – Inserm 1207 – IHU Méditerranée Infection)
- M. Jean Sarlangue, pédiatre référent en infectiologie à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux
- M. Yehuda Shoenfeld, professeur à l'université de Tel-Aviv (Israël), Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases
- M. Pierre Verger, Directeur de l'Observatoire régional de la santé PACA, chercheur dans l'unité mixte VITROME "Vecteurs – Infections Tropicales et Méditerranéennes", IRD, Aix-Marseille Université (Marseille), membre du réseau I-REIVAC (réseau d'excellence pour la recherche clinique en vaccinologie)

* NB : Les personnes consultées ont, dans certains cas, exprimé des opinions divergentes sur un ou plusieurs aspects de la note.

Coordination scientifique de Mme Mathilde Lecompte, conseillère scientifique

Ouvrages de référence consultés :

- « Immunisés ? Un nouveau regard sur les vaccins » L. Barnéoud, Premier Parallèle
- « Le guide des vaccins » Science & Vie, hors-série n°77, décembre 2016
- « Les vaccinations » Actualité et dossier en santé publique n°71, juin 2010

Références

(1) En plus des vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite qui étaient déjà obligatoires, les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 doivent être vaccinés contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la coqueluche, l'hépatite B, les infections à méningocoques, à pneumocoques et à *Haemophilus influenzae* de type b.

(2) Cf la Concertation citoyenne sur la vaccination de 2016, présidée par le Pr Alain Fischer et Mme Claude Rambaud, commandée par la ministre des Affaires sociales et de la Santé.

(3) Le système immunitaire (SI) agit notamment par le biais d'anticorps, dont le rôle est de reconnaître les agents pathogènes susceptibles de provoquer une infection – les virus, les bactéries ou les parasites – et de les neutraliser. Une infection active une mémoire : les anticorps qui reconnaissent spécifiquement l'agent pathogène seront disponibles en quantité suffisante pour le neutraliser s'il réapparaît ; c'est sur ce principe que repose la vaccination.

(4) Le risque de mourir de la variole suite à la variolisation était de 1/50 à 1/250 ; il restait néanmoins moindre que celui de contracter la variole naturellement et d'en mourir (1/5). Dires du Dr Françoise Salvadori, sur France Culture (émission La méthode scientifique du 28 mars 2019).

(5) *Variolæ vaccinae*, dont le terme vaccin est issu.

(6) Pasteur a également développé des vaccins contre des maladies animales telles que le choléra des poules, la maladie du charbon ou le rouget des porcs.

(7) L'atténuation s'effectuait par chauffage (dénaturation), culture dans des conditions non optimales (exposition à l'oxygène de l'air) ou dilution.

(8) Hormis les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, qui sont les seuls vaccins atténués parmi les vaccins obligatoires.

(9) Les polysides sont des sucres complexes. Leur reconnaissance par le système immunitaire s'effectue par les lymphocytes B, immatures chez le nourrisson.

(10) Les polysides sont conjugués à des protéines immunogènes, c'est-à-dire exogènes et susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire car elles sont détectées par d'autres cellules, les lymphocytes T ; des versions inactivées (anatoxine) de la toxine tétanique ou de la toxine diphtérique sont classiquement utilisées. Pichichero (2013). "Protein carriers of conjugate vaccines." *Hum. Vaccin. Immunother.* 9, 2505–2523.

(11) De Gregorio et al. (2014). "From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development". *Nature Reviews Immunology* 14, 505–514.

(12) L'adsorption des antigènes sur les sels d'aluminium, c'est-à-dire la fixation des antigènes à la surface des particules de sels d'aluminium, augmenterait l'efficacité de l'immunisation en améliorant la prise en charge des antigènes par les cellules du système immunitaire. De Gregorio et al. (2014). "From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development". *Nature Reviews Immunology* 14, 505–514.

(13) Site internet de l'INED consulté le 3 avril 2019 : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/graphiques-cartes/graphiques-interpretes/esperance-vie-france/>.

(14) L'amélioration des conditions d'hygiène a consisté en l'évacuation des eaux usées (le « péril fécal » étant une grande source de contamination) et en l'accès à une nourriture, une eau et un habitat sains.

(15) Greenwood (2014). "The contribution of vaccination to global health: past, present and future." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369, 20130433. Et dires du Pr Arnaud Fontanet, sur France Culture (émission La méthode scientifique du 8 février 2019). L'espérance de vie a quasiment doublé au cours du XX^e siècle⁽¹³⁾.

(16) L'OMS ne comptait qu'une trentaine de cas de poliomyélite en 2018. Déclaration commune des comités de l'initiative globale pour l'éradication de la poliomyélite de l'OMS, de janvier 2019 : <http://polioeradication.org/news-post/to-succeed-by-2023-extraordinary-joint-statement-to-polio-eradicators/> consulté le 19 février 2019.

(17) Parmi les vaccins obligatoires, seul le vaccin contre le tétanos n'offre qu'une protection individuelle car la maladie ne se transmet pas d'un individu à un autre. Le tétanos est en effet dû à un germe présent dans le sol qu'il est impossible d'éradiquer. Les vaccins contre la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques et dans une moindre mesure, la dengue, n'apportent pas de protection de type « immunité de groupe » car des animaux sauvages constituent aussi un foyer pour l'agent infectieux.

(18) La couverture vaccinale est le pourcentage de personnes vaccinées dans une population.

(19) En moyenne, une personne ayant contracté la rougeole en contamine 16 autres, tandis qu'une personne malade des oreillons en contamine 8. Santé publique France. (2017). Vaccination : la protection collective - Dossier pédagogique.

(20) L'immunodéficiences concerne les individus fragiles (nourrisson, personnes âgées) et peut être la conséquence d'une maladie (leucémie, infection au VIH, etc.).

(21) La stratégie de *cocooning* consiste à faire vacciner les parents d'un nouveau-né contre la coqueluche ou contre la rougeole, pour protéger le nourrisson qui ne peut pas encore être vacciné et pour qui la maladie est dangereuse. La stratégie de *cocooning* vaut également pour les personnes immunodéprimées. La vaccination contre la rubéole est une vaccination dont l'objectif est quasiment uniquement collectif, et non individuel : le virus est bénin pour l'adulte mais très grave pour le fœtus en développement.

(22) Radice et al. (2019). "Allergic reactions after vaccination: translating guidelines into clinical practice." *Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol.* 51, 51–61.

(23) Une maladie auto-immune est un trouble du système immunitaire, caractérisé par une reconnaissance erronée de cellules de l'organisme comme éléments à combattre.

(24) Rapport de l'ANSM. « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. » 2 septembre 2015 et Mailand et al. (2017). "Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review." *J. Neurol.* 264, 1035–1050.

(25) Genovese et al. (2018). "HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature." *J. Prev. Med. Hyg.* 59, E194–E199.

(26) Toutefois, actuellement, les vaccins Cervarix® et Gardasil9® ne font l'objet d'une indication que pour les sujets âgés de plus de 9 ans. De plus, le recul sur l'efficacité du vaccin est assez faible. Une méta-analyse de l'Institut Cochrane a montré une diminution de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes femmes : Arbyn et al. (2018). *Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.* *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

(27) Parmi les risques de maladie auto-immune avérés, il a été montré que le vaccin contre la grippe A Pandemrix® pouvait entraîner une narcolepsie par un mécanisme auto-immun. Chez certaines personnes, les anticorps produits suite à la vaccination reconnaissent aussi les récepteurs de l'orexine (hormone de l'éveil), empêchant sa détection par le système de maintien de l'éveil, dans le cerveau. Point d'information de l'ANSM : « Vaccins pandémiques grippe A (H1N1) et narcolepsie : Résultats de l'étude européenne et de l'étude cas-

témoins française » et Ahmed *et al.* (2015). "Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2." *Science Translational Medicine* 7, 294.

Une étude de pharmacoépidémiologie française montrait en 2015 que le vaccin anti-HPV quadruplaît la possibilité de développer un syndrome de Guillain-Barré, ce qui n'a cependant pas été montré dans les études qui ont suivi. Rapport de l'ANSM. « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. » 2 septembre 2015. Mouchet *et al.* (2018). *Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases—A systematic review and meta-analysis. Pharmacological Research* 132, 108–118 ; Andrews *et al.* (2017). *No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. Vaccine* 35, 1729–1732 ; Angelo *et al.* (2014). *Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 23, 466–479 ; Grimaldi-Bensouda *et al.* (2017). *Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. Journal of Autoimmunity* 79, 84–90.

(28) C'est notamment le cas de la thrombopénie auto-immune (baisse de la quantité de plaquettes dans le sang) : le risque de développer la maladie suite à une rougeole est six fois plus important que celui de la développer après une vaccination contre la rougeole. Wraith *et al.* (2003). "Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?" *The Lancet* 362, 1659–1666.

Plusieurs infections, telle que les infections à *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* ou aux virus de la grippe, de la dengue ou Zika peuvent également augmenter la probabilité de développer un syndrome de Guillain-Barré. Willison *et al.* (2016). "Guillain-Barré syndrome." *The Lancet* 388, 717–727 ; Cao-Lormeau *et al.* (2016). "Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study." *The Lancet* 387, 1531–1539 ; Carod-Artal *et al.* (2013). "Neurological complications of dengue virus infection." *The Lancet Neurology* 12, 906–919 ; Mori *et al.* (2000). *Haemophilus influenzae infection and Guillain-Barré syndrome. Brain* 123, 2171–2178.

(29) Le syndrome de Guillain-Barré est caractérisé par une atteinte des nerfs périphériques d'origine auto-immune : la gaine de myéline qui recouvre les nerfs est attaquée par le système immunitaire, entraînant des symptômes, d'intensité variable, allant de simples fourmillements à la paralysie d'un membre. Ce syndrome est fréquemment précédé d'une infection. Il évolue favorablement sans séquelles neurologiques dans la grande majorité des cas (90 à 100 % des cas chez l'enfant et l'adolescent).

(30) Vellozzi *et al.* (2014). *Cumulative Risk of Guillain-Barré Syndrome Among Vaccinated and Unvaccinated Populations During the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. Am J Public Health* 104, 696–701.

(31) Le terme ASIA regroupe des symptômes comme celui de la fatigue chronique, des douleurs musculaires et articulaires, mais aussi des symptômes neurologiques comme de la fièvre et des maladies démyélinisantes, telles que la sclérose en plaques, qui consiste en une atteinte de la gaine de myéline qui protège les neurones par le système immunitaire. Watad *et al.* (2018). "The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry." *Clin. Rheumatol.* 37, 483–493. Ces thèses sont défendues, à l'international, notamment par le Pr Shoenfeld en Israël, le Pr Exley au Royaume-Uni et le Pr Shaw au Canada.

(32) La persistance des particules d'aluminium peut s'observer jusqu'à plusieurs années après la vaccination, selon les profils. Le Pr Romain Gherardi, de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, a été entendu par l'Office lors d'une audition publique « Les adjuvants vaccinaux: une question controversée », le 29 janvier 2015. Plusieurs travaux de l'équipe « Biologie du système neuro-musculaire » à l'hôpital Henri Mondor vont dans ce sens : Khan *et al.* (2013). "Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain." *BMC Medicine* 11, 99 ; Gherardi *et al.* (2015). "Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines." *Front. Neurol.* 6, 4 ; Crépeaux *et al.* (2017). "Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: selective low dose neurotoxicity." *Toxicology* 375:48-57 ; Crépeaux *et al.* (2018). "ASIA, chronic fatigue syndrome, and selective low dose neurotoxicity of aluminum adjuvants." *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 707 Masson *et al.* (2018) "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants." *J Inorg Biochem* 181:87–95 et Gherardi *et al.* (2019). *Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. Autoimmun Rev.* Note : il est connu que l'aluminium est un neurotoxique, mais à des doses bien supérieures aux doses reçues par les vaccins.

(33) Les études réalisées sont des études de cas, c'est-à-dire une description des symptômes de personnes souffrant d'une pathologie, comparées à un groupe témoin. Ce type d'étude ne permet pas d'estimer l'incidence de la maladie dans la population générale, contrairement à une étude de cohorte. En 2013, un rapport du Haut Conseil de la santé publique « Aluminium et vaccins » examinait les études publiées sur la potentielle toxicité des adjuvants aluminiques ainsi que les connaissances disponibles sur le syndrome de myofasciite à macrophages. Le HCSP jugeait qu'il n'y avait pas de preuve suffisante pour conclure à une toxicité des adjuvants aluminiques, pointant notamment l'incohérence épidémiologique du syndrome de myofasciite à macrophages : « Pourquoi une maladie pour laquelle plus de 1 000 patients identifiés en quelques années en France est-elle si rare dans les autres pays ? ». Mais appelait tout de même à plus de recherches pour évaluer cette éventuelle toxicité : « L'étape la plus récente vise à démontrer le mode de migration et de pénétration de l'aluminium dans le cerveau par le mécanisme du « cheval de Troie » faisant intervenir les monocytes qui phagocyteraient les nanoparticules d'aluminium et les transporteraient dans divers organes dont le cerveau en leur faisant franchir la barrière hémato-méningée. Ces hypothèses s'appuient sur une étude expérimentale chez la souris qui nécessite confirmation ». L'équipe « Biologie du système neuromusculaire » de l'hôpital Henri Mondor a, par la suite, développé une nouvelle technique de détection des particules d'aluminium (Eidi *et al.* (2015). *Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition. BMC Med* 13, 144) et observe, chez la souris, des effets comportementaux liés à l'injection d'aluminium à faible dose (Crépeaux *et al.* (2017). *Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. Toxicology* 375, 48–57).

Aucun consensus n'a été atteint à ce jour pour reconnaître ou réfuter l'existence du syndrome ASIA et l'association causale entre myofasciite à macrophages et symptômes neurologiques tels que dans le syndrome de fatigue chronique n'est pas démontrée chez l'homme. La question de la sécurité des adjuvants aluminiques dans les vaccins est une question vivement débattue dans la communauté scientifique (lire, d'un côté : Hawkes *et al.*, 2015 ; Ameratunga *et al.*, 2017 ; Hawkes *et al.*, 2017 ; de l'autre : Blasco, 2018 ; Crépeaux *et al.*, 2018 a et b ; Gherardi *et al.*, 2019), et est l'objet de régulières accusations de conflit d'intérêt. À ce propos, le Pr Yehuda Shoenfeld,

également auditionné par l'Office le 29 janvier 2015, regrettait de faire l'objet de critiques non scientifiques (Bragazzi et al. (2017). *Debate on vaccines and autoimmunity: Do not attack the author, yet discuss it methodologically*. *Vaccine* 35, 5522–5526).

Hawkes et al. (2017). "Response to: HPV vaccine and autoimmunity Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study." *J. Intern. Med.* 281, 530–531

Ameratunga et al. (2017). "Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)." *J Allergy Clin Immunol Pract.* 5, 1551-1555.e1

Hawkes et al. (2015). "Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)." *Journal of Autoimmunity* 59, 77–84

Blasco. (2018). *Refutation is a strong word for partial evidence in ASIA*. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6:707-708

Crépeaux et al. (2018). *ASIA, chronic fatigue syndrome, and selective low dose neurotoxicity of aluminum adjuvants*. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6:70 et Crépeaux et al. (2018). *Letter To Editor. Toxicology.* 1;410:166-167

Gherardi et al. (2019). *Animal studies are mandatory to investigate the poorly understood fate and effects of aluminum adjuvants administered to billions of humans and animals worldwide*. *Autoimmun Rev.* 17:735

(34) La Collaboration Cochrane est une institution internationale composée de scientifiques et de médecins, rassemblés par la volonté de promouvoir une science fondée sur les preuves scientifiques. En ce sens, elle produit des méta-analyses critiques de la littérature.

(35) Le protocole de cette étude a été dévoilé dans un souci de transparence : Djuricic et al. (2017). "Aluminium adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention." *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

(36) Le refus vaccinal prend ses origines dans la tentative de rendre obligatoire la vaccination contre la variole, en France et dans d'autres pays d'Europe, à la fin du XIX^e siècle. Aujourd'hui, la France se démarque des autres pays européens par une plus grande prévalence du refus vaccinal, comme illustré dans l'Eurobaromètre de mars 2019. Les points sur lesquels il existe de grandes divergences d'opinion entre les Français et les Européens (étude sur 27 524 Européens, dont 1 013 Français) sont :

- À la question « À quel niveau pensez-vous que les programmes de vaccination devraient être coordonnés ? » : 15 % des Français répondent « il ne devrait pas y avoir de programmes de vaccination, c'est un choix personnel » - seulement 9 % des Européens choisissent cette réponse ;
- Avec l'affirmation « Ne pas se faire vacciner peut entraîner de graves problèmes de santé », 23 % des Français sont en désaccord, contre 15 % des Européens ;
- Avec l'affirmation « Il est important que tout le monde se fasse vacciner systématiquement », 30 % des Français sont en désaccord, contre 15 % des Européens ;
- A la question « Pourquoi n'avez-vous pas été vacciné au cours des 5 dernières années ? », 22 % des Français répondent que « les vaccins ne sont pas sûrs et qu'ils peuvent avoir des effets secondaires », contre 9 % des Européens.

(37) On peut mentionner les suspicions de cas d'autisme lié au vaccin ROR (affaire Wakefield), les suspicions de sclérose en plaques (vaccins anti-HPB et anti-HBV), les suspicions de mort subite du nourrisson, etc.

Affaire Wakefield : en 1998, Andrew Wakefield et ses collègues publiaient une étude sur 12 enfants atteints d'autisme, dont les 2/3 avaient été vaccinés (ROR rougeole – oreillons – rubéole), suspectant un lien de cause à effet (Wakefield et al. (1998). "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children." *The Lancet* 351, 637–641). Cette étude a eu un grand écho dans la presse. Dans les années qui ont suivi, d'autres laboratoires ont étudié cette hypothèse mais ont conclu à l'absence de lien (notamment l'étude Hviid et al. (2019). "Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study." *Ann. Intern. Med.*). L'étude de Wakefield et al. a été rétractée par le journal *The Lancet* en 2010, la preuve ayant été apportée qu'il s'agissait d'une fraude scientifique. L'affaire a entraîné une chute de 10 % de la couverture vaccinale du ROR, et plus généralement une méfiance accrue du grand public.

(38) En France, 45 % des personnes interrogées n'étaient pas d'accord avec l'affirmation « les vaccins sont sûrs » (1^{er} pays européen), mais moins de 15 % n'étaient pas d'accord avec l'affirmation « il est important que les enfants soient vaccinés » (6^e pays européen). Larson et al. (2016). "The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey." *EBioMedicine* 12, 295–301.

(39) Daniel Bernoulli a montré que le nombre de vies sauvées était plus grand que celui de vies perdues, justifiant la variolisation. Bernoulli (1766). « Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole. » Mémoires de mathématique et de physique, présentés à l'Académie royale des sciences.

(40) Dubé et al. (2013). "Vaccine hesitancy." *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9, 1763–1773.

(41) La « peur de l'aiguille » demeure une des raisons de l'hésitation vaccinale ; cependant de récents développements permettraient d'y remédier. Sont actuellement développés des vaccins transcutanés sans aiguille, qui, bien qu'efficaces, ne seraient pas réellement moins douloureux. Des vaccins comestibles et des vaccins sous forme d'aérosol existent également, même s'ils sont surtout étudiés dans le but de les commercialiser dans des pays en développement où le maintien de la chaîne du froid n'est pas toujours envisageable. Ferrari et al. (2011). "Evaluation of the immune response induced by intradermal vaccination by using a needle-less system in comparison with the intramuscular route in conventional pigs." *Research in Veterinary Science* 90, 64–71 ; Shapiro et al. (2019). "Needle-free delivery of influenza vaccine using the Med-Jet® H4 is efficient and elicits the same humoral and cellular responses as standard IM injection: A randomized trial." *Vaccine* 37, 1332–1339 et Lal et al. (2007). "Edible vaccines: current status and future." *Indian J. Med. Microbiol.* 25, 93–102.

(42) Rapport « La résistance aux vaccinations : d'un défi de santé publique à un enjeu de société » de Miviludes (Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires).

(43) Goldenberg (2016). "Public Misunderstanding of Science? Reframing the Problem of Vaccine Hesitancy." *Perspectives on Science* 24, 552–581.

(44) Dans le contexte français précédent l'extension des obligations vaccinales, 47 % des parents interrogés indiquaient ne pas connaître précisément la portée de la mesure, et près d'un tiers s'estimaient mal informés sur les obligations vaccinales. Bulletin de santé publique d'avril 2019 de Santé publique France.

(45) Goldenberg (2016). "Public Misunderstanding of Science? Reframing the Problem of Vaccine Hesitancy." *Perspectives on Science* 24, 552–581. Par ailleurs, en 2017, une étude de Santé publique France (Gautier, Chemlal, Jestin, et le groupe Baromètre santé 2016 – Santé publique France (2017). « Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. » *Bull. Epidémiol. Hebd.* 21, 7) révélait que la méfiance envers les vaccins différait selon la catégorie socio-professionnelle :

- Le niveau d'adhésion au principe global de la vaccination est significativement supérieur chez les personnes dont le niveau d'études et les revenus sont élevés (selon le plus haut diplôme : 73 % d'opinions favorables pour les personnes sans diplôme ou ayant un diplôme inférieur au baccalauréat contre 81 % pour les personnes ayant un niveau bac +4 et plus ; selon le revenu : 73 % d'opinions favorables pour le 1^{er} tercile contre 78 % pour le 3^e tercile) ;
- Une opinion défavorable est associée aux vaccins anti-HPV et anti-HBV en lien avec un niveau d'études et des revenus plus élevés (selon le plus haut diplôme : 7 à 8 % (HPV) et 15 à 17 % (HBV) d'opinions défavorables pour les personnes ayant un niveau bac +2/3 et plus contre 3 à 4 % (HPV) et 7 à 12 % (HBV) pour les personnes sans diplôme ou ayant un diplôme inférieur au baccalauréat ; selon le revenu, pour le vaccin anti-HBV : 10 % d'opinions défavorables pour le 1^{er} tercile contre 5 % pour le 3^e tercile).

(46) Des études montrent un réel effet des messages « anti-vaccin » sur la décision prise (Jolley *et al.*, 2014) ; d'autres suggèrent que la consultation de ces messages instille le doute sans forcément orienter la décision de se faire vacciner (Ward *et al.*, 2017). Jolley *et al.* (2014). "The Effects of Anti-Vaccine Conspiracy Theories on Vaccination Intentions." *PLOS ONE* 9, e89177 ; Ward *et al.* (2017). 'I don't know if I'm making the right decision': French mothers and HPV vaccination in a context of controversy. *Health, Risk & Society* 19, 38–57.

(47) Combatting Vaccine Misinformation | Facebook Newsroom <https://newsroom.fb.com/news/2019/03/combating-vaccine-misinformation/> consulté le 8 avril 2019.

(48) 8 % des médecins interrogés dans cette étude de la DREES ne sont pas confiants vis-à-vis de la vaccination. Collange *et al.* (2015) « Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes », Études et Résultats, n°910, Drees.

(49) Une étude allemande a montré qu'une faible couverture vaccinale, à l'échelle locale, était associée à une attitude plus négative des médecins généralistes à l'égard des vaccins. Weigel *et al.* (2014). "Impact of physicians' attitude to vaccination on local vaccination coverage for pertussis and measles in Germany." *Eur. J. Public Health* 24, 1009–1016.

(50) Pénurie de vaccin BCG et de vaccin DTP – coqueluche – Hib <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#vac> consulté le 8 avril 2019.

(51) C'est le cas du vaccin anti-HPV Gardasil® par exemple, qui est vendu un peu plus de 120 € (remboursé à 65 %) alors que le vaccin DTP Revaxis® est vendu moins de 10 € ; <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> consulté le 11 avril 2019.

(52) La combinaison de vaccins obligatoires avec des vaccins recommandés (comme la combinaison des vaccins DTP et coqueluche, hépatite B et Hib) a répondu à un objectif de santé publique fixé par l'OMS et a permis d'augmenter la couverture de ces vaccins, non obligatoires. Cependant, le vaccin DTP seul n'étant plus disponible, le sentiment que l'industrie pharmaceutique prenait des libertés par rapport aux objectifs fixés par le gouvernement s'est développé.

(53) Création de la Ligue universelle des anti-vaccinateurs par Hubert Boëns en 1880.

(54) Ward *et al.* (2017). "France's risky vaccine mandates." *Science* 358, 458–459.

(55) Plotkin *et al.* (2018). "Vaccine mandates in France will save lives." *Science* 359, 283–284.

(56) Article 49 de la loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018, modifiant l'article L3111-2 du Code de la santé publique. Toute entrée en collectivité (crèche, école) des enfants est soumise à la réalisation des vaccinations obligatoires, sauf contre-indication médicale.

(57) Aucune échéance n'a été annoncée concernant le réexamen des obligations vaccinales. L'article 49 de la loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 précise uniquement qu'« une évaluation de l'impact de l'élargissement des obligations vaccinales est réalisée par le Gouvernement chaque année à compter du dernier trimestre 2019. Elle est rendue publique ».

(58) « La politique vaccinale : un enjeu de santé publique, une confiance à conforter. » Rapport annuel de la Cour des comptes de 2018, 205–235.

(59) Décision n° 2015-458 QPC du 20 mars 2015 du Conseil constitutionnel.

(60) Article L3111-2 du Code de la santé publique.

(61) Pour les enfants concernés par l'extension, on observe une hausse de la couverture vaccinale pour le vaccin contre l'hépatite B (+ 8 points), le méningocoque C (+ 36 points) et le vaccin ROR (+ 3 points). Une meilleure opinion (+ 3,7 points d'opinions favorables) et une meilleure information (+ 4,8 points) des mères sont aussi observées. Bulletin de santé publique d'avril 2019 de Santé publique France, Cohen *et al.* (2019). "Impact of mandatory vaccination extension on infant vaccine coverages: Promising preliminary results." *Med. Mal. Infect.* 49, 34–37.

(62) ANSM. Premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants d'âge compris entre 0 et 23 mois - État des lieux sur la période 2012-2017 précédant l'extension de l'obligation vaccinale et sur les premiers 6 mois de sa mise en œuvre. 26 juin 2019.

(63) En Europe, la vaccination des enfants en bonne santé contre la grippe est recommandée en Autriche, en Pologne et en Estonie sans distinction d'âge. Elle est recommandée pour certaines classes d'âge en Lettonie, en Finlande, en Slovaquie, en Slovénie et au Royaume-Uni ; Principi et al. (2018). "Influenza immunization policies: Which could be the main reasons for differences among countries?" *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 14, 684–692.

(64) L'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière est meilleure et la propagation de la maladie dans la population générale mieux contenue lorsque ce sont les enfants qui sont vaccinés, même si la couverture vaccinale est faible (30 à 63 %) que lorsque les personnels soignants le sont avec une meilleure couverture (51 à 77 %), et que lorsque ce sont les personnes âgées qui sont vaccinées avec une meilleure couverture vaccinale (66 à 70 %). L'OMS recommande toutefois de vacciner systématiquement le personnel soignant pour prévenir l'absentéisme lors d'épidémies et limiter le risque d'épidémies nosocomiales affectant les personnes les plus fragiles. Bamberg et al. (2018). "Influenza Vaccination Strategies Should Target Children." *Public Health Ethics* 11, 221–234 et rapport du groupe de travail SAGE (groupe stratégique consultatif d'experts) de l'OMS "Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization." 2002.

(65) Cancers oropharyngés, de la gorge notamment, et cancer de l'anus. Young et al. (2015). "Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV)." *Oral Oncology* 51, 727–730. En Australie, les garçons et les filles sont vaccinés, ce qui a eu pour résultat de faire baisser de 77 % la prévalence des souches du virus responsables de lésions cancéreuses (<http://www.hpvvaccine.org.au/the-hpv-vaccine/has-the-program-been-successful.aspx>). En France, à la demande du ministère des solidarités et de la santé, la HAS doit rendre un avis sur l'intérêt de recommander la vaccination des garçons courant 2019.

(66) Young et al. (2013). *Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness?* *PLoS ONE* 8, e82779 et Sheridan et al. (2012). *Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans.* *Int J Obes (Lond)* 36, 1072–1077.

(67) Certaines études ont pu observer une réponse immunitaire plus forte chez les femmes, et il a été proposé que cela pourrait être à l'origine d'une observation parfois plus fréquente d'effets indésirables chez les femmes. Klein et al. (2013). *Personalized vaccinology: One size and dose might not fit both sexes.* *Vaccine* 31, 2599–2600 et Engler et al. (2008). *Half- vs Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (2004-2005): Age, Dose, and Sex Effects on Immune Responses.* *Arch. Intern. Med.* 168, 2405–2414.

(68) L'infection des jeunes personnes par le cytomegalovirus, un virus latent qui passe inaperçu chez les personnes non immunodéprimées, entraîne une meilleure immunisation contre la grippe, tandis que cette même infection, chez les personnes âgées, entraîne une moindre immunisation. Furman et al. (2015). *Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza.* *Science Translational Medicine* 7, 281ra43-281ra43.

(69) Il a été observé que certains allèles HLA – très variables d'une personne à l'autre, concernant des gènes essentiels à la réponse immunitaire – sont associés à une faible réponse immunitaire, tandis que d'autres sont associés à une forte réponse. Ces observations ont été faites dans le cadre de la vaccination à la rougeole, à la rubéole et au HBV. Poland et al. (2007). *Heterogeneity in Vaccine Immune Response: The Role of Immunogenetics and the Emerging Field of Vaccinomics.* *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 82, 653–664.

(70) Une hypothèse pour expliquer l'apparition de cas rares de maladies auto-immunes suite à une vaccination, sans que ce soit significatif à l'échelle de la population, pourrait tenir à l'existence d'une susceptibilité à développer un syndrome auto-immun lors d'une stimulation du système immunitaire par une infection ou une vaccination. Parmi les gènes du système HLA (antigènes des leucocytes humain), certains allèles confèreraient une susceptibilité à développer une maladie auto-immune ou une protection. Wraith et al. (2003). "Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?" *The Lancet* 362, 1659–1666 ; Matzaraki et al. (2017). "The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases." *Genome Biology* 18, 76 ; Arango et al. (2017). "HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity." *Immunol Res* 65, 82–98 et Guis et al. (2002). "HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis." *Arthritis & Rheumatism* 46, 2535–2537.

(71) Une vaccinologie prédictive pourrait consister à adapter la vaccination (dose, rappels, etc.) en fonction du sexe ou du poids l'individu, ou de son profil génétique (présence de susceptibilités à présenter une faible – ou forte – réponse immunitaire à la vaccination). Toutefois, cette dernière possibilité nécessitant une analyse génétique, la perspective qu'elle soit mise en œuvre est lointaine.

(72) Les antibiotiques sont des médicaments qui tuent directement les bactéries, à la place ou en complément du système immunitaire. Cependant, les bactéries ont une forte capacité d'adaptation à leur environnement, leur permettant de devenir résistantes aux antibiotiques. Ainsi, des pays comme l'Inde et la Chine font face à de réelles épidémies de bactéries résistantes aux antibiotiques. La (sur)consommation d'antibiotiques est un des facteurs qui mènent à l'apparition de résistances. La vaccination apparaît alors comme une solution pour utiliser moins d'antibiotiques et diminuer l'apparition de résistances : une solution directe car elle limite directement l'utilisation d'antibiotiques par la prévention des infections bactériennes, mais aussi indirecte car la vaccination prévient les maladies virales qui favorisent l'apparition d'infections bactériennes secondaires. Par exemple, les cas de surinfection bactérienne consécutifs à une grippe sont fréquents. Dires du Pr Yves Buisson, de l'Académie nationale de médecine et O'Brien et al. (2000). "Severe Pneumococcal Pneumonia in Previously Healthy Children: The Role of Preceding Influenza Infection." *Clin. Infect. Dis.* 30, 784–789. L'arrivée du vaccin contre les infections invasives à pneumocoque s'est effectivement accompagnée d'une baisse de la prévalence des souches de bactéries résistantes à la pénicilline (Temime et al. (2004). *Short- and Long-Term Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Children on Penicillin Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 2206–2213 ; Dagan and Klugman. (2008). *Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance.* *The Lancet Infectious Diseases* 8, 785–795).

(73) Par exemple, des éléments de la paroi de bactéries ou de la capsid (l'enveloppe externe) des virus, comme l'adjuvant MPL, qui stimule le système immunitaire inné, responsable du déclenchement de la réponse immunitaire. D'autres adjuvants sont des surfactants, des molécules permettant de former des émulsions. Par exemple, l'adjuvant MF59 à base de squalène permet de former des émulsions (gouttelettes huileuses dans un milieu composé d'eau). McKee et al. (2007). "How Do Adjuvants Work? Important Considerations for New Generation Adjuvants." *Immunity* 27, 687–690.

(74) Villa et al. (2013). "Safety of MF59-Adjuvanted Influenza Vaccination in the Elderly: Results of a Comparative Study of MF59-Adjuvanted Vaccine Versus Nonadjuvanted Influenza Vaccine in Northern Italy." *Am. J. Epidemiol.* 178, 1139–1145.

(75) Le système immunitaire sénescence nécessite d'être plus stimulé. Des vaccins contre la grippe contenant des adjuvants sont développés afin de stimuler la réponse immunitaire des personnes âgées, ils sont notamment proposés aux États-Unis, en Allemagne, en Italie ou encore en Espagne, mais ne le sont plus en France. Ciabattini *et al.* (2018). "Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging." *Seminars in Immunology* 40, 83–94.

(76) L'obstacle au développement d'un vaccin universel contre la grippe tient à la difficulté de développer un vaccin qui ciblerait la partie antigénique conservée dans toutes les souches (plus stable), car celle-ci est très peu accessible aux anticorps. La réponse immunitaire complexe rencontrée dans le cas de la dengue et de la grippe repose sur le concept de péché originel antigénique (effet Hoskins) : suite à l'infection par un virus, une mémoire immunitaire est formée ; lors d'une deuxième infection, par un virus légèrement différent, le système immunitaire met plutôt en branle l'immunité acquise pour le combattre, bien qu'elle soit moins efficace pour ce nouveau virus, alors que d'autres mécanismes immuns auraient pu mieux combattre cette nouvelle souche. Le résultat est, pour le virus de la dengue, lorsque la deuxième souche rencontrée est différente de la première, une incidence plus importante de la maladie sur l'organisme.

(77) La dengue provoquerait entre 50 et 100 millions de cas symptomatiques par an et plusieurs milliers de décès. La maladie connaît une progression très rapide : avant 1970, seuls 9 pays connaissaient des épidémies, aujourd'hui, la maladie est endémique dans plus de 100 pays et l'OMS estime qu'il existe une menace de flambée de dengue en Europe. La Réunion connaît une épidémie de dengue : entre janvier et mai 2019, 12 000 cas confirmés ont été recensés et l'Agence régionale de santé Océan Indien estime à plus de 30 000 le nombre de cas en 2019, alors que l'agence comptabilisait seulement un peu plus de 6 000 cas en 2018.

(78) Paules *et al.* (2018). "Chasing Seasonal Influenza — The Need for a Universal Influenza Vaccine." *New England Journal of Medicine* 378, 7–9.

(79) Le paludisme touchait en 2017 plus de 200 millions de personnes et entraîne plus de 400 000 décès par an, selon l'OMS.

(80) Il existe d'autres facteurs, indépendants de la vaccination, qui peuvent favoriser les épidémies, comme la vie en communauté – tel que le gardiennage des nourrissons en crèche avant qu'ils aient réalisé toutes leurs vaccinations – et que l'hygiène demeure une stratégie sanitaire à ne pas négliger. Des études suggèrent à ce propos que le personnel des crèches devrait être vacciné contre la coqueluche et la rougeole, comme stratégie de « cocooning » pour protéger les enfants. Parker *et al.* (2017). "Advocating for Childcare Employee Single-Dose Tdap Vaccination to Combat Infant Pertussis." *Journal of Pediatric Health Care* 31, 241–245. Barker *et al.* (2001). "Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes." *Journal of Applied Microbiology* 91, 7–21.

(81) La veille des menaces infectieuses pourrait conduire à un réexamen des recommandations, dans la mesure où les vaccins contre des maladies qui touchent un grand nombre de personnes, telles que la varicelle, la gastro-entérite à rotavirus et l'hépatite A, ne bénéficient pas d'une recommandation en France.

(82) La Haute Autorité de santé ou le Haut Conseil de santé publique pourraient être en charge de cet examen annuel.

(83) Les vaccins contre le pneumocoque sont si efficaces qu'on assiste à un remplacement des souches ciblées par le vaccin par d'autres, non ciblées. Il apparaît opportun de réévaluer régulièrement l'intérêt du vaccin à protéger contre telle ou telle autre souche. Weinberger *et al.* (2011). "Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination." *The Lancet* 378, 1962–1973. Concernant la rougeole, on assiste à des changements de souches circulantes en France depuis les années 2000, notamment avec les souches B3 et D8, pour lesquelles l'efficacité du vaccin est débattue. Santibanez *et al.* (2002). Rapid replacement of endemic measles virus genotypes. *Journal of General Virology* 83, 2699–2708; Melenotte *et al.* (2018). Measles: is a new vaccine approach needed? *The Lancet Infectious Diseases* 18, 1060–1061 et Fatemi Nasab *et al.* (2016). Comparison of neutralizing antibody titers against outbreak-associated measles genotypes (D4, H1 and B3) in Iran. *Pathog Dis* 74. Cependant, certains travaux attestent de la capacité du vaccin à protéger contre ces souches. Holzmann *et al.* (2016). Eradication of measles: remaining challenges. *Med Microbiol Immunol* 205, 201–208.

(84) Une obligation vaccinale avait été émise dans la loi pour les personnels soignants au même titre que la vaccination contre l'hépatite B (loi n° 2005-1579 du 19 décembre 2005 de financement de la sécurité sociale pour 2006). Cette obligation a été levée par le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 (pris en application de l'article L. 3111-1 du code de la santé publique et relatif à l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels mentionnés à l'article L. 3111-4 du même code).

(85) Recommandations adoptées par l'Académie nationale de pharmacie le 21 mars 2019 « Vaccination des professionnels de santé ».

(86) Le vaccin anti-HPV est remboursé par la Sécurité sociale pour les filles entre 11 et 14 ans, avec un rattrapage possible entre 15 et 19 ans.

(87) Propos de Virginie Belle, au cours de l'audition publique consacrée aux adjuvants aluminiques, organisée par l'Office en 2014. La non-déclaration des effets indésirables consécutifs à la prise d'un produit de santé serait de l'ordre de 80 à 95 % (Hazell and Shakir. (2006). *Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. Drug-Safety* 29, 385–396).

(88) Des enquêtes de pharmacoépidémiologie telles que l'étude « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. » (2015) menée par l'ANSM et la CNAM pourraient être entreprises. Une communication de membres de l'Académie nationale de médecine, en 2016, plaide pour un renforcement de la pharmacovigilance. Montastruc *et al.* (2016). "Which pharmacovigilance for vaccines?" *Bull. Acad. Natl. Med.* 200, 241–250.

(89) Blaisdell *et al.* (2016). "Unknown Risks: Parental Hesitation about Vaccination." *Med Decis Making* 36, 479–489 et Morris (1997). "Risk, uncertainty and hidden information." *Theory and Decision* 42, 235–269.

(90) Montastruc *et al.* (2016). "Which pharmacovigilance for vaccines?" *Bull. Acad. Natl. Med.* 200, 241–250. L'ouverture du site vaccination-info-service.fr par Santé publique France, qui a déjà reçu plus de 6 millions de visiteurs, va dans ce sens.

(91) Vaccination in Europe – an EASAC/FEAM Commentary on the EC Roadmap "Strengthened cooperation against vaccine preventable diseases", <https://www.feam.eu/wp-content/uploads/EASAC-FEAM-Statement-on-vaccines-April-2018-FINAL.pdf>.

(92) Le caractère dématérialisé du carnet de vaccination permettrait une meilleure conservation du carnet de santé et sa consultation par l'école ou la crèche afin de vérifier que l'enfant est à jour de ses vaccinations. Le comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination a également préconisé une vaccination à l'école, par la médecine scolaire, telle qu'elle est réalisée au Royaume-Uni et en Europe du Nord. Rapport sur la vaccination du comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, 30 novembre 2016 <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>.

maladie	nom du vaccin	forme du pathogène ⁽¹⁾	disponible associé à	adjuvant ⁽²⁾	obligation vaccinale	population cible	rappels nécessaires	nombre de cas/an approx ⁽³⁾	nombre de décès/an approx ⁽³⁾	immunité de groupe	couverture vaccinale		vaccin disponible depuis	effets secondaires démontrés	spécificités et controverses
											critique ⁽⁴⁾	effective ⁽⁵⁾			
Tuberculose	BCG (Bacilles de Calmette-Guérin)	atténué	uniquement seul	pas d'adjuvants	non	enfants à risque (Ile-de-France, Guyane, Mayotte)		près de 5000 en 2015	150 ⁽²⁴⁾	oui		39,3 % (2016, enfants de 9 mois nés en Ile-de-France)	1921	réactions allergiques douleurs locales	- faible efficacité - rupture de stock dans un contexte d'augmentation du nombre de cas de tuberculose en Ile-de-France ⁽²⁵⁾
Infections à papillomavirus humain (HPV)	Gardasil9® et Cervarix®	antigène	uniquement seul	hydroxyphosphate d'aluminium (Gardasil9®) - hydroxyde d'aluminium (Cervarix®) - AS04 ⁽⁴⁵⁾ (Cervarix®)	non	adolescentes	1	> 6000 cancers, dont 3000 cancers du col de l'utérus ⁽²⁶⁾	1000 décès de cancer du col de l'utérus	oui		21,4 % des jeunes filles de 16 ans en 2017 ⁽²⁷⁾	2006	réactions allergiques douleurs locales	- maladies auto-immunes (une étant avérée dans une étude, les autres non) ⁽²⁸⁾ - prix élevé
Grippe	Influvac tetra®, Fluantetra®, Vaxigrip Tetra®	antigène	uniquement seul	pas d'adjuvants	non ⁽²⁹⁾	personnes âgées et malades chroniques		> 2 millions	excès de mortalité : 10 000 à 15 000 ⁽³⁰⁾	oui		21 à 45 % ⁽³¹⁾ 50,8 % (2015-2016, 65 ans et plus)	1944	réactions allergiques douleurs locales	- faible efficacité - durée de validité : une saison ⁽⁴⁶⁾
Varicelle et zona	Varivax®, Varivax®, Zostavax® Shingrix® prochainement disponible	atténué Shingrix® : antigène	uniquement seul	Singrix® : AS01B ⁽³²⁾	non	- adolescents non immunisés non naturellement (Varicelle) - personnes âgées (zona)	1	700 000 ⁽³³⁾	ca. 20 ⁽³³⁾	oui		> 90 % ⁽³⁾	1974	réactions allergiques douleurs locales	- vaccin contre le zona : efficacité moyenne. Shingrix® est plus efficace - une recommandation de la vaccination contre la varicelle de tous les enfants pourrait augmenter l'incidence du zona dans la population et déplacer l'âge de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte, alors que la maladie est plus dangereuse chez l'adulte ⁽³⁴⁾
Gastro-entérite à rotavirus	Rotarix®, Rotateq®	atténué	uniquement seul	pas d'adjuvants	non	non recommandé (pratiquer chez le nourrisson)		> 180 000 chez les enfants	ca. 15	oui			1998	Invasions intestinales aiguës réactions allergiques douleurs locales	- pertinence de le recommander vu l'incidence de la maladie - problème d'effets indésirables graves ⁽³⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾

maladie	nom du vaccin	forme du pathogène ⁽¹⁾	disponible associé à	adjuvant ⁽²⁾	obligation vaccinale	population cible	rappels nécessaires	nombre de cas/an approx ⁽³⁾	nombre de décès/an approx ⁽³⁾	immunité de groupe	couverture vaccinale		vaccin disponible depuis	effets secondaires démontrés	spécificités et controverses
											critique ⁽⁴⁾	effective ⁽⁵⁾			
Fièvre jaune	Stamari [®]	atténué	uniquement seul	pas d'adjuvants	oui, en Guyane	résidents et voyageurs, pays de la zone intertropicale	< 1 en Guyane > 200 000 cas dans le monde	30 000 dans le monde	non ⁽³⁶⁾	n.a.	95 % en Guyane ⁽³⁷⁾	1967	réactions allergiques douleurs locales		
Dengue	Dengvaxia [®]	antigènes du virus de la dengue portés par le virus de la fièvre jaune, atténué	uniquement seul	pas d'adjuvants	non	- non recommandé en France - uniquement pour les personnes ayant déjà contracté la dengue	2	près de 7000 cas en 2018 et 12 000 cas confirmés en 2019, à La Réunion ⁽³⁸⁾	3 décès en 2018 et 4 en 2019, à La Réunion ⁽³⁸⁾	non ⁽³⁶⁾	n.a.	2016	réactions sérologiques au moment de la vaccination ⁽³⁹⁾	- vaccin pouvant s'avérer dangereux pour les personnes n'ayant pas déjà contracté la dengue ⁽³⁾ - uniquement pour zones d'endémie (non recommandé en France d'outre-mer)	
Encéphalite à tiques	Encepur [®] , Ticovac [®]	inactivé	uniquement seul	hydroxyde d'aluminium	non	voyageurs à destination de zones endémiques ⁽⁴⁰⁾	2	> 2500 cas en Europe ⁽⁴¹⁾	10 décès en Europe 50 cas de complications neurologiques ⁽⁴²⁾	non ⁽³⁶⁾	n.a.	2006	réactions allergiques douleurs locales		
Fièvre typhoïde	Typhim Vi [®] , Tyavax [®]	antigène	- seul - avec hépatite A	hydroxyde d'aluminium (Tyavax [®])	non	voyageurs à destination de zones endémiques ⁽⁴³⁾		117 en 2014 (83 % de cas importés)		oui		2003	réactions allergiques douleurs locales	effet protecteur du vaccin court : 3 ans	

-
- (1) Pathogène atténué ou inactivé, antigène, antigène conjugué, anatoxine (antigène : peut être issu d'une purification à partir du pathogène inactivé ou d'une production par des levures).
- (2) Sources : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> et <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> sites consultés entre janvier et mai 2019.
- (3) Sauf indication contraire, données issues des sites <https://vaccination-info-service.fr/> et <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/>, ou des données épidémiologiques publiées par Santé publique France (<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/>) ; sites consultés entre janvier et mai 2019.
- (4) Seuil d'immunité grégaire nécessaire à l'interruption de la circulation du pathogène (dans les faits, est à pondérer par l'efficacité du vaccin).
- (5) Sauf si indication contraire, couvertures vaccinales issues des données traitées par Santé publique France <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees>, site consulté entre janvier et mai 2019.
- (6) Anatoxine = forme inactive de la toxine.
- (7) Vaccin obligatoire et remboursé par la Sécurité sociale.
- (8) 2 rappels obligatoires ; des réimmunisations sont conseillées par la suite.
- (9) Plans-Rubió. (2012). *Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. Hum. Vaccin. Immunother.* 8, 184–188.
- (10) Toutefois, en 2013, le virus sauvage de la poliomyélite a été retrouvé en Israël, il existe donc toujours une menace, notamment par l'importation du virus par un voyageur non immunisé. La diphtérie sévit toujours dans l'Est de l'Europe et au Maghreb.
- (11) Meffre *et al.* (2005). Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004. Institut de veille sanitaire.
- (12) Péquignot *et al.* (2008). Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001, *Bull. Epidemiol. Hebd.* 27, 237–240.
- (13) « Le vaccin contre l'hépatite B. Une vaccination générale faute de mieux » Sciences & Vie, hors-série n°77 « Le guide des vaccins », décembre 2016. > 60 % des cas d'hépatites B aiguës résultent d'expositions à risque (Brouard *et al.* (2016). Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France, 2012-2014. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 13-14, 237–243).
- (14) Le vaccin contre la souche C obligatoire et remboursé par la Sécurité sociale.
- (15) Trotter *et al.* (2005). *Dynamic Models of Meningococcal Carriage, Disease, and the Impact of Serogroup C Conjugate Vaccination. Am. J. Epidemiol.* 162, 89–100.
- (16) Expertise collective de l'INSERM « Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention », 1996.
- (17) Vaccin très efficace : baisse de l'incidence des infections même lorsque la couverture vaccinale est faible (< 50 %). Moulton *et al.* (2000). *Estimation of the indirect effect of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in an American Indian population. Int. J. Epidemiol.* 29, 753–756.
- (18) Cas pédiatriques confirmés de coqueluche entre 1996 et 2015 (ayant nécessité une hospitalisation), registre Renacoq : invs.santepubliquefrance.fr/content/download/31036/158086/version/8/file/Figure_cas_coqueluche_1996-2015.pdf.
- (19) Beaufils *et al.* (2016). Coqueluche : où en est-on en France 10 ans après la mise en place de la stratégie vaccinale du cocooning ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 44, 591–597.
- (20) Chiappini *et al.* (2013). *Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. BMC Infectious Diseases* 13, 151 et Baron *et al.* (2001). Épidémiologie de la coqueluche en France. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 31, 12–19.
- (21) Rougeole. Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 19 décembre 2018, Santé publique France : invs.santepubliquefrance.fr/content/download/152247/555071/version/31/file/Bulletin_rougeole_S50.pdf.
- (22) Vygen *et al.* (2016). *Warning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. Euro. Surveill.* 21, 30156.
- (23) IVG : interruption volontaire de grossesse.
- (24) Base des causes médicales de décès CépiDc, pour années 2013 à 2015 : <http://cepidc-data.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>, consultée le 27 mai 2019.
- (25) Toutefois, l'augmentation du nombre de cas de tuberculose en Ile-de-France entre 2016 et 2017 concerne les étrangers primo-arrivants (hommes nés en Afrique du Nord ou Afrique subsaharienne, donc non soumis aux obligations vaccinales au BCG) vivant dans des conditions de précarité et de promiscuité. Mathieu *et al.* (2019). Épidémiologie de la tuberculose en Île-de-France : une augmentation des cas déclarés en 2016 et en 2017. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 14, 256–262.

-
- (26) Chiffres de l'INCa, comprenant également des cancers de l'anus (1000, <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-canal-anal-le-point-sur-une-maladie-meconnue>) et des cancers oropharyngés.
- (27) Bulletin de santé publique d'avril 2019 de Santé publique France : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/155267/569471/version/4/file/BSP_Nat_Vaccination_180419.pdf.
- (28) Rapport de l'ANSM. « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. » 2 septembre 2015.
- (29) Vaccin remboursé par la Sécurité sociale pour les personnes à risque. N'est plus obligatoire pour les personnels soignants depuis 2006.
- (30) Santé publique France. (2017). Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 22, 466–75.
- (31) Biggerstaff et al. (2014). *Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. BMC Infect. Dis.* 14 et Chowell et al. (2008). *Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. Epidemiology & Infection* 136, 852–864.
- (32) L'adjuvant AS01B comprend notamment les composés MPL (composant de bactérie) et QS-21 (émulsifiant).
- (33) Point d'actualité sur la varicelle de Santé publique France en mars 2017 <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Varicelle-Sante-publique-France-publie-un-point-d-actualite-au-27-mars-2017>.
- (34) Bonmarin et al. (2008). Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 56, 323–33.
- (35) Un risque d'invaginations intestinales aiguës accru dans la semaine suivant la vaccination a été démontré (<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/>).
- (36) Dans la mesure où la maladie touche aussi des espèces animales, telles que primates ou rongeurs, elle constitue un foyer de la maladie.
- (37) Dires de Jacques Cartiaux, directeur de l'Agence régionale de santé de Guyane en août 2018, dans la presse.
- (38) Données communiquées par l'Agence régionale de santé Océan Indien.
- (39) Point de l'OMS sur l'innocuité des vaccins contre la dengue. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/dengue/Dec_2017/fr/ consulté le 15 avril 2019.
- (40) Europe du nord, de l'est et centrale, nord de la Chine, Japon, nord de l'Asie centrale. Période : printemps à automne.
- (41) *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2018). Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2016: http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-TBE.pdf.*
- (42) Beauté et al. (2018). *Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. Eurosurveillance* 23, 1800201.
- (43) Asie, Afrique, Amérique du Sud.
- (44) L'affaire Wakefield est décrite en note de fin du corps de texte principal n°38.
- (45) L'adjuvant AS04 comprend notamment le composé MPL (composant de bactérie) et de l'hydroxyde d'aluminium.
- (46) Les recommandations vaccinales aux États-Unis et au Royaume-Uni diffèrent sensiblement des recommandations françaises notamment dans quatre cas :
- le vaccin contre les infections à pneumocoque est recommandé dans ces deux pays pour les personnes âgées ;
 - le vaccin contre la grippe est recommandé dès l'âge de 6 mois et ce durant toute la vie, aux États-Unis ; il est recommandé de 2 à 9 ans au Royaume-Uni ;
 - le vaccin contre la varicelle est recommandé pour les enfants, dans les deux pays ;
 - le vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus est recommandé pour les nourrissons dans les deux pays.