

Qu'est-ce que la vaccination ? Apports théoriques

Dr Valérie Briend-Godet

Centre de prévention des maladies infectieuses et transmissibles

CHU de Nantes

GÉNÉRALITÉS

Objectifs de la vaccination

- ❑ Certaines vaccinations ne peuvent assurer qu'une prévention individuelle, d'autres peuvent de plus assurer une protection collective :
 - Vaccination « altruiste »
 - L'immunité de groupe permet à des sujets non immunisés d'éviter la contamination si la couverture vaccinale est suffisante (ex de la rougeole : CV requise = 95%)
 - Certains vaccins diminuent le portage bactérien (ex. pneumocoque, Hib), permettant de réduire le risque de contamination des sujets contacts non immunisés

	Contrôle	Elimination	Eradication
Objectifs	réduction de l'incidence et de la prévalence de l'infection, de la mortalité et de la morbidité liées à cette infection à un niveau acceptable	réduction à zéro de l'incidence de l'infection dans une zone géographique définie	disparition mondiale et définitive de la maladie
Maintien des mesures de prévention	OUI pour maintenir cette réduction	OUI pour éviter la recirculation de l'agent infectieux	NON (plus nécessaire)

La politique vaccinale

- ❑ **Calendrier vaccinal = ensemble des vaccinations obligatoires et recommandées, pour la population générale, selon l'âge**

- ❑ **Qui élabore le calendrier vaccinal ?**
 - **Le ministère chargé de la Santé**
 - **Élabore la politique vaccinale sur la base des recommandations vaccinales formulées par la Haute Autorité de santé (HAS)**
 - **Rend public le calendrier des vaccinations**

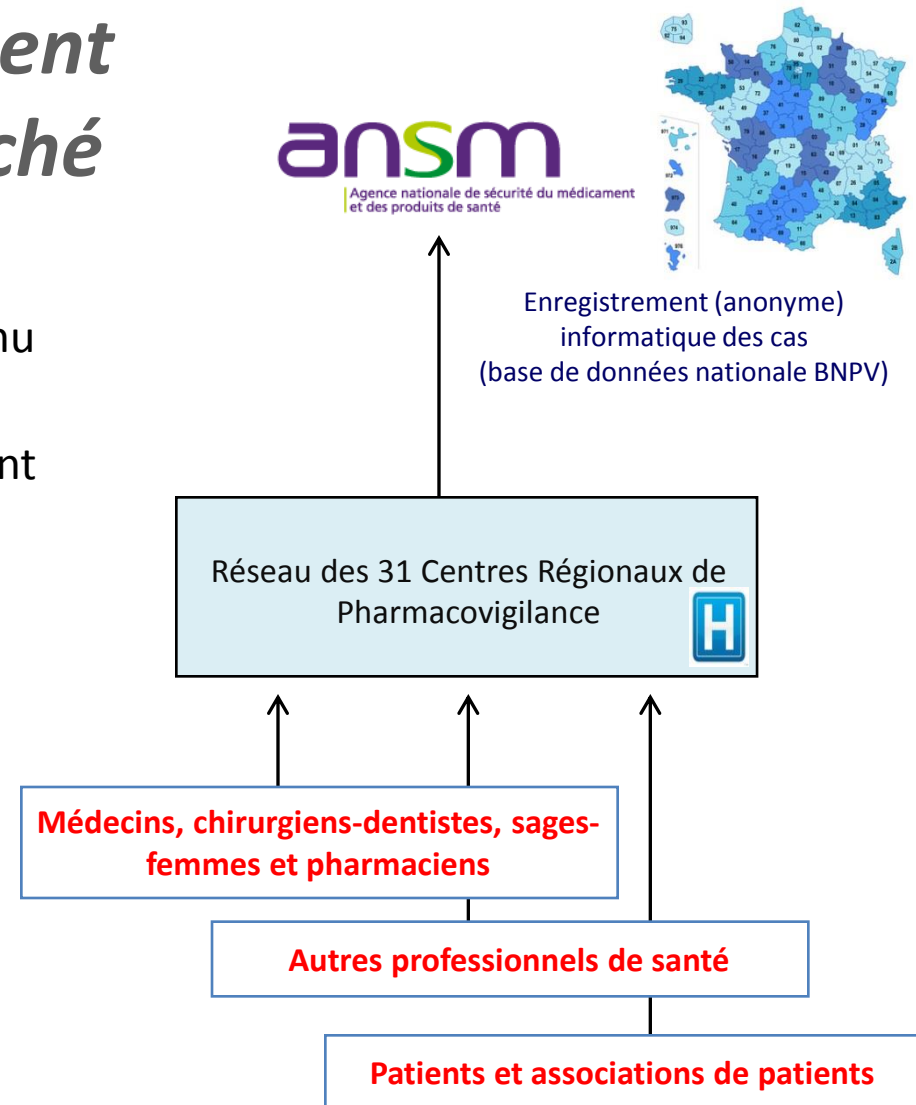
 - **La Haute Autorité de santé (HAS)**
 - Commission spécialisée : la commission technique des vaccinations (CTV)
 - Missions : participer à l'élaboration de la politique vaccinale et émettre des recommandations vaccinales (article 4, loi n°2017-220 du 23/02/2017)
 - Données épidémiologiques, études sur l'efficacité et la tolérance de la vaccination aux niveaux individuel et collectif, études médico-économiques
 - La CTV travaille en articulation étroite avec les commissions de la HAS intervenant déjà dans l'évaluation des produits de santé
 - La commission de la transparence (CT) l'évalue le nouveau vaccin en vue de son inscription sur la liste des médicaments remboursables
 - La commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) rend un avis d'efficience lorsque le vaccin est innovant et susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie

Pharmacovigilance

Surveillance du médicament après sa mise sur le marché

- ❑ Le médicament doit faire l'objet d'une surveillance permanente après avoir obtenu une AMM, afin d'optimiser son bon usage
- ❑ La PV dure donc toute la vie du médicament et concerne une large population dans la «vie réelle»

La Pharmacovigilance repose sur l'**OBLIGATION LEGALE** pour certains professionnels de santé de notifier à un CRPV tout effet indésirable
(Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011)



Ruptures de stocks : les raisons

- ❑ Problème de production (à des niveaux divers de la chaîne de production)
- ❑ Demande mondiale en forte augmentation et réduction du nombre de producteurs
 - Exemple des vaccins combinés pédiatriques intégrant la valence coqueluche acellulaire
- ❑ Processus de production complexe
 - Long (jusqu'à 36 mois pour certains vaccins) dont **70% de temps de contrôle**
 - Nature biologique → variabilité plus grande que médicaments chimiques
 - Combinaison vaccinale = complexité +++
- ❑ Exigences réglementaire et de qualité
 - Augmentation des standards de qualité (lots mis en quarantaine, jetés...)
 - Diversité des réglementations selon les pays (ex : 32 présentations différentes de vaccins combinés contenant Ca distribuées par SPMSD en Europe de l'Ouest)
- ❑ Politique vaccinale non uniforme d'un pays à l'autre (voire d'une région à l'autre)
 - Multiplicités des combinaisons → diminution de la réactivité et de la flexibilité
 - Priorité aux pays où la combinaison représente le vaccin de base pour la vaccination du nourrisson (ex. : vaccins pentavalents vs hexavalents)
- ❑ Fermeture d'usine de fabrication : ex. BCG SSI
- ❑ Arrêt de commercialisation : ex. GENHEVAC B20
- ❑ Accidents divers : inondation, grèves... → retard dans la production

Adjuvants = optimisation de la réaction immunitaire

❑ Définition et modes d'action

- Molécule ou substance qui augmente l'immunogénicité des antigènes (réponse primaire et mémoire)
- Présentation de l'antigène / amplification de la réaction immunitaire
- ≠ excipient

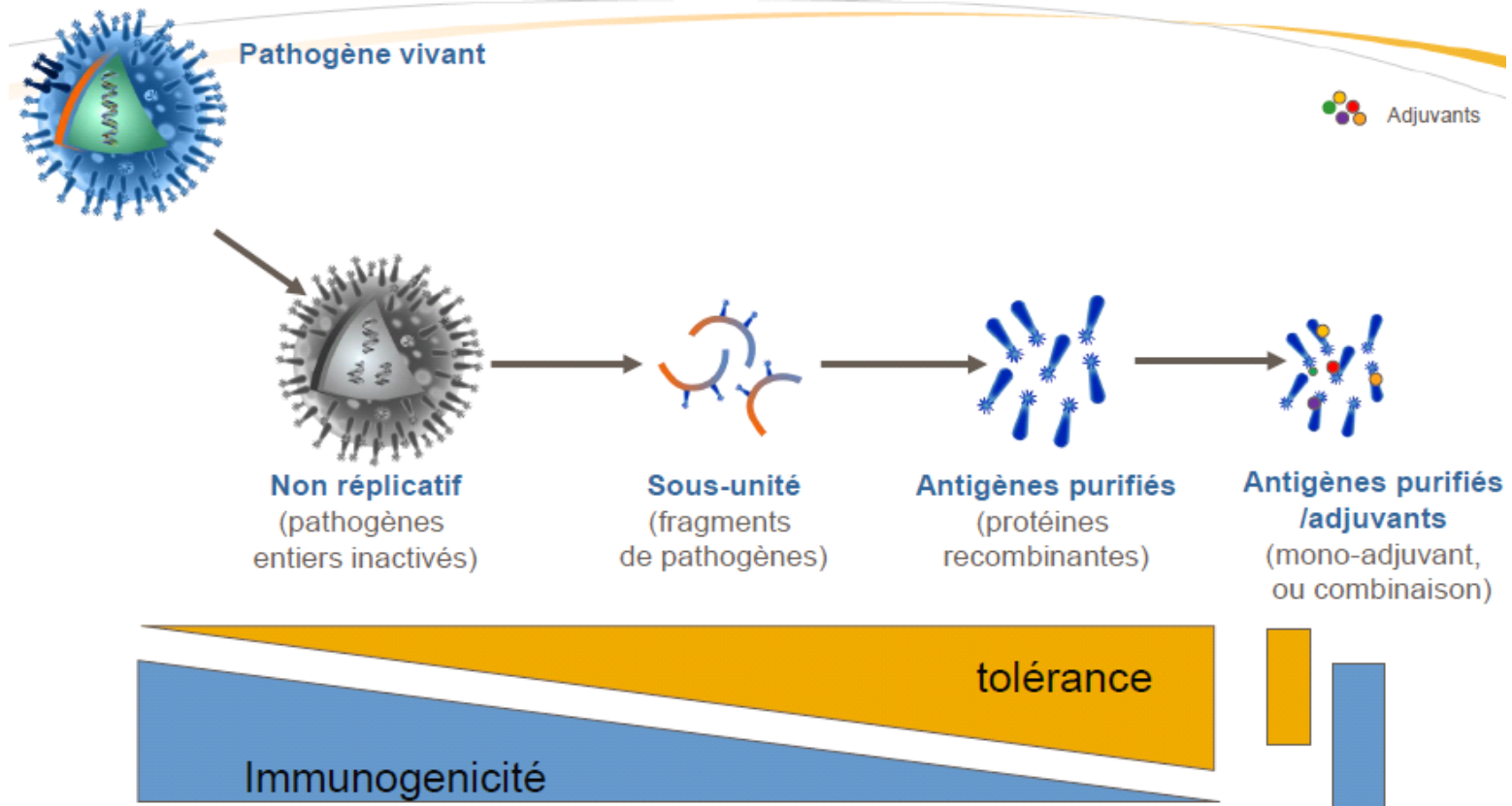
❑ Intérêt vaccinal

- Réduction de la dose d'Ag et/ou du nombre d'injections nécessaires
- Augmentation de l'efficacité des vaccins chez les nouveau-nés, les personnes âgées ou les patients immunodéficients

❑ Inutile pour les vaccins vivants atténués qui sont suffisamment immunogènes (adjuvants naturels intrinsèques)

- Pas d'adjuvants dans les vaccins antigrippaux saisonniers commercialisés en France

Les adjuvants confèrent aux Ag purifiés des attributs des vaccins vivants



EFFETS SECONDAIRES : FAKE NEWS ?

Toxicité de l'aluminium

- ❑ Connue depuis la constatation d'encéphalopathies chez des IRC hémodialysés et chez des personnes travaillant dans l'industrie de l'Al

- ❑ Mais
 - Relation entre l'aluminium et des maladies neurologiques chroniques, en particulier la maladie d'Alzheimer ??? → jamais démontrée
 - Rôle de l'aluminium et MFM
 - Syndrome de MFM décrit en 1998 par l'équipe de Gherardi/Authier → hypothèse d'un lien avec l'aluminium contenu dans les vaccins
 - Syndrome = asthénie, douleur chronique et troubles cognitifs
 - Théorie du « cheval de Troie »/translocation (modèle animaux)
 - Travaux de recherche fondamentale (biopersistence et la neuromigration des adjuvants aluminiques des vaccins et approches génétique et expérimentale)
 - « Lien de causalité probable » entre Al+ des vaccins et lésion histologique de MFM
 - Mais pas de donnée permettant de conclure sur l'association éventuelle entre la lésion histologique et des signes cliniques généraux
 - OMS et autorités scientifiques et médicales françaises (HCSP, Académies des sciences, de médecine et de pharmacie) : si existence d'un risque, risque exceptionnel → balance bénéfique/risque très favorable aux vaccins

Notion n° 1 : Causalité et association statistique

❑ Problème devant une association statistique = savoir si la relation observée entre une association entre un facteur et un événement est causale

- Association due à un biais, à une erreur ou au hasard
- Association inverse
- Association indirecte
- Association due à un facteur de confusion

Il ne faut pas confondre corrélation et relation causale

→ l'existence d'une corrélation, aussi bonne soit elle, n'est jamais la preuve d'une relation de cause à effet

❑ Critères de causalité

- Séquence dans le temps
- Constance de l'association et reproductibilité
- Force de l'association statistique
- Existence d'une relation dose-effet
- Effet d'une intervention supprimant le facteur de risque
- Cohérence avec les connaissances actuelles

→ *Tous ces critères se retrouvent rarement dans une seule étude : c'est la répétition d'études dont les résultats partiels vont dans le même sens et se complètent, qui finalement permettent un consensus en faveur de l'existence d'une relation causale*

→ *Processus long pouvant s'étaler sur plusieurs années*

Notion n° 2 : du lien chronologique au lien de cause à effet...

□ Si à une date donnée, la population générale recevait un placebo, on observerait

(Steven Black, Lancet 2009) :

- Sur 10^6 individus, dans les 6 semaines suivant l'injection :
 - 21 cas de Guillain-Barré
 - 86 cas de névrite optique
 - 6 morts subites inexplicées
- Sur 1×10^6 femmes enceintes :
 - 397 avortements spontanés dans les 24h
 - 16 700 avortements spontanés dans les 6 semaines suivant l'injection

=> La vaccination ne protège pas de la survenue des événements naturels !

Notion n° 3 : Condamnation, indemnisation et lien de causalité

Sclérose en plaque : la justice met en cause le vaccin contre l'hépatite B

Par **Mathilde Debry**

Le tribunal de Bordeaux a condamné le laboratoire Sanofi Pasteur suite à la plainte d'un patient souffrant de sclérose en plaque. Maladie qu'il aurait développée après s'être fait vacciner contre l'hépatite B.

Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques : une étrange décision de justice

Par **Hugo Jalinière** le 28.06.2017 à 08h56

A l'encontre de toutes les données scientifiques, un arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne reconnaît un lien de causalité entre le vaccin contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques.



BELCHONOCK / EPICTURA

Des experts font le lien entre Gardasil et sclérose en plaques

Une jeune fille vaccinée contre le cancer du col de l'utérus en 2010 a porté plainte vendredi 22 novembre.

Par Laetitia Clavreul et Emeline Cazi - Publié le 24 novembre 2013 à 11h31 - Mis à jour le 25 novembre 2013 à 12h09

🕒 Lecture 3 min.



Une boîte de Gardasil, le vaccin préventif contre le cancer du col de l'utérus,



Les plus lus

- 1 Irlande du Nord, journaliste tué à Londonderry, l'impact d'un « événement terroriste »
- 2 Un collectif de femmes accuse Roxana

+ LUS + COMMENTÉS

- Sur Titan, cert plus de 100 mètres de profondeur
- Etats-Unis : un casor
- Un bout de con dans une mété
- Ce qui a pu être Notre-Dame de
- Inquiétudes sur l'écologie des d'Emmanuel M

« A l'époque, les autorités se sont fait avoir par des marchands de peurs et de vaccins », commente ce jeudi 11 avril, son avocat parisien, Charles Joseph-Oudin, qui traite d'autres dossiers pharmaceutiques (**Mediator**, **Depakine**...). « Cette décision est importante à plusieurs égards : en premier lieu, elle confirme le lien de causalité entre le vaccin et la maladie », retient-il.

Notion n° 3 : Condamnation, indemnisation et lien de causalité (2)

❑ Vaccination obligatoire

- Procédure d'indemnisation par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (Oniam), au titre de la solidarité nationale
- Victime ou ayants droit
- Réparation intégrale des préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire
- Possibilité de recours devant le tribunal administratif en parallèle
- En cas de désaccord, le Tribunal administratif peut être saisi

❑ Vaccination recommandée

- Pas de procédure particulière
- Recours possibles
 - Commission de conciliation et d'indemnisation (CCI) : suivant la décision de responsabilité rendue par la commission c'est l'assurance du professionnel qui indemnise la victime ou l'Oniam
 - Tribunal compétent pour un préjudice médical
- Règle relative à la charge de la preuve
- Depuis 2016 (CJUE) : en l'absence de consensus scientifique, le défaut d'un vaccin et le lien de causalité entre celui-ci et une maladie peuvent être prouvés par un faisceau d'indices graves, précis et concordants → décision d'indemnisation au cas par cas par le juge

➔ *Lien juridique ≠ lien de causalité*

Effets indésirables/secondaires mineurs et notifications

❑ Réactions loco-régionales

- Douleurs au point d'injection, infiltration (J1-J3)



- BCG : lésion suppurée + adénite



- Allergie à l'aluminium
 - Ne CI pas les injections ultérieures

❑ Éruptions cutanées

- Vaccin inactivé
- Vaccin rougeole, ROR

❑ Arthralgies, arthrites

- Vaccin rubéole, VHB

❑ Fièvre (1 à 3 jours)

- Vaccins inactivés : J1-J3
- Vaccins vivants (rougeole, fièvre jaune) : J5-J11

❑ Convulsions hyperthermiques

- Vaccin coqueluche
- Vaccin rougeole, ROR

❑ Parotidites, réactions méningées

- Vaccin ourlien, ROR

Effet indésirable ou effet nocebo ?

Table 2. Side Effects Associated with Vaccination.*

SYMPTOM	PLACEBO GROUP	VACCINE GROUP	P VALUE
	<i>percent</i>		
Fever	6.1	6.2	0.96
Tiredness	19.4	18.9	0.93
Feeling “under the weather”	17.5	16.0	0.63
Muscle aches	5.7	6.2	0.84
Headaches	14.4	10.8	0.14
Arm soreness	24.1	63.8	<0.001

*The data represent the proportions of subjects who reported having the symptom during the seven days after the study injection.

Effets indésirables graves

❑ Réactions anaphylactiques (1/100 000 à 1/1 000 000) :

- Dans les minutes suivants l'injection d'un vaccin

❑ Vaccin anti-amaril (fièvre jaune)

- EIG viscérotropes et neurotropes surtout si > 60 ans et immunodépression (thymectomie notamment) (1/200000)

❑ BCGite généralisée :

- BCG chez un patient immunodéprimé

❑ Vaccin anti-coquelucheux (entier +++):

- Syndrome de cris persistants
- Convulsions (1/2 000 à 10 000)

❑ Vaccin anti-poliomyélitique oral :

- Paralysies (1/ 3,2 M. de doses)

⇒ *Restent exceptionnels !!!*

❑ Liens jamais prouvés entre

- SEP et VHB
- Autisme et ROR
- Maladies démyélinisantes et HPV
- Vaccins et allergies
- Vaccins et eczéma...
- Etc...

❑ Sur-risque

- Narcolepsie et PANDEMRIX®
- Guillain-Barré / GARDASIL® ou vaccin grippe
 - Uniquement dans certaines études

EXEMPLE : LA VACCINATION HPV

Sécurité vaccinale et HPV (1)

- ❑ Vaccin HPV = plan de gestion des risques (PGR) / suivi national renforcé de pharmacovigilance
- ❑ Pharmacovigilance dans le monde : > 170 millions de doses et pas d'alerte
- ❑ Depuis la commercialisation en France de Gardasil : > 5,8 millions de doses (*ansm.sante.fr*)
 - ➔ Effets indésirables majoritairement rapportés
 - Douleur au site d'injection
 - Céphalées, vertiges
 - Nausée
 - Fièvre présentent un caractère bénin et transitoire.
 - ➔ Parmi les cas graves : syncopes vaso-vagales d'évolution favorable prédominant
 - ➔ Manifestations auto-immunes rapportées : leur nombre reste faible et inférieur à celui observé dans la population générale de même âge, sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles

Sécurité vaccinale et HPV (2)

- ❑ Syndrome régional douloureux complexe (CRPS) et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS) (*ansm.sante.fr*)
 - 2015 : Evaluation par le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) → Pas de relation cause à effet et pas de modification des recommandations ni du RCP
 - Butts BN, HPV vaccine and postural orthostatic tachycardia syndrome : a review of current literature. J Child Neurol. 2017 Oct ; 32(11) : 956-965 → Pas de mise en évidence de lien (effectifs trop faibles des “case reports” et “case series”)

- ❑ Maladies démyélinisantes (MD) et syndrome de Guillain-Barré (SGB)
 - Pas de sur-risque de MD^{7à10}
 - Pas de sur-risque de MD mais sur-risque de SGB (*4)¹¹
 - Pas de sur-risque de SGB^{7, 9, 12 et 13}

- ❑ Autres
 - Pas de sur-risque d'accident thromboembolique veineux^{8,14}
 - Sur-risque de syncope avec OR : 6 (3,9 – 9,2)¹⁵

Vaccinations HPV : idées reçues

- ❑ L'introduction de la vaccination entraîne une modification de l'épidémiologie des infections à HPV
 - Aucune étude n'a mis en évidence de remplacement génotypique suite à l'introduction des vaccins HPV en population
 - Légères augmentations de la prévalence de génotype non vaccinaux mais résultats non retrouvés dans d'autres études → phénomène de « unmasking » ?
 - Surveillance +++ pour suivre l'évolution de la prévalence des génotypes non vaccinaux chez les femmes vaccinées¹⁷

- ❑ Les femmes vaccinées ne se font pas dépistées
 - Les femmes vaccinées recourent davantage au dépistage (Royaume-Uni et Suède)¹⁸

- ❑ Les femmes vaccinées prennent plus de risque
 - Non, la vaccination HPV n'incite pas aux comportements sexuels à risque¹⁹

¹⁷ Santé Publique France et Institut national du cancer. Information sur l'efficacité et l'impact des vaccinations contre les infections à HPV à partir des données « en vie réelle »

¹⁸ Beer 2014 et Herweijer 2015

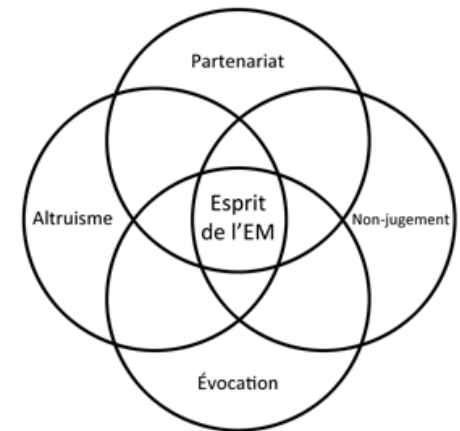
¹⁹ Ogilvie GS. Population-level sexual behaviours in adolescent girls before and after introduction of the human papillomavirus vaccine (2003–2013). CMAJ 2018 (<http://www.cmaj.ca/content/190/41/E1221>)

Conclusion

- ❑ Vaccination = vision collective +++
- ❑ Vaccin → effets secondaires : ne pas confondre relation causale et
 - Lien temporel/coïncidence
 - Décision juridique

❑ Une solution ?

- Ecoute +++ des craintes du patient
- Information claire
- Entretien motivationnel <https://www.afdem.org/>



« L'entretien motivationnel (EM) est une méthode de communication participative orientée vers un objectif précis. Elle se focalise tout particulièrement sur le langage du changement. L'objectif est de renforcer les motivations personnelles et l'engagement vers le changement » (Miller, W.R. et S. Rollnick, 2010)