





Le point de vue d'un point de vue d'un clinicien

Pr Michel Dupon
 Service de Maladies Infectieuses
 Hôpital Pellegrin, Tripode
 33076 Bordeaux Cedex

Historique de la vaccination

Empirisme

« Extraits » / muqueuses, crêtes de vaccine Chine, Indes, pays arabes	Une lutte contre des fléaux épidémiques Une couverture maximale UN caractère obligatoire	Des maladies plus ciblées Des vaccins recommandés en fonction de l'âge, de l'exposition au risque (profession, voyage...) La protection des adultes jusqu'à un âge avancé Les populations particulières (immunodéprimés) Les vaccins « anti-cancer »		
	Choléra Typhoïde Peste	Diphtérie Grippe F jaune Coqueluche tétanos		
	Rage (Pasteur) Variole (vaccine) (Jenner)	acellulaire Oreillon, Rubéole Hépatites B et A Hib Conjugué Pneumo PS et conjugué Méningo Typhim Vi Rougeole Polio		
		HPV Rotavirus Varicelle Zona		
1798	1885	1900	1945	2007

D'après J Gaillat


www.chu-bordeaux.fr

Impact de la vaccination sur les maladies évitables en France

Maladie ou infection	Nombre de cas avant vaccination	Nombre de cas après vaccination en 2000	Réduction (%)
Diphtérie	45000 décès	0	> 99
Tétanos	1000 décès	17 (1999)	99
Coqueluche	500000 à 600 000	1000	99
Poliomyélite paralytique	4000	0	99
Grippe	2000 décès /10 ⁶ ha>75 ans	< 50 décès /10 ⁶ ha>75 ans	99
Rougeole	500000 à 600000	> 50000	87
Hépatite B, infection chronique	300000	> 100000*	66
Rubéole en cours de grossesse	200	40 (en 1999)	55
Oreillons	500000 à 600000	< 30000	90
Haemophilus influenzae type b	1000	< 50	90

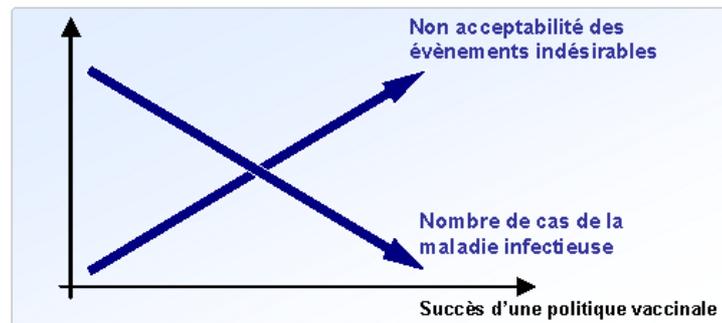


Différences entre traitement curatif et vaccin préventif

	Vaccin Préventif	Traitement Curatif
Indications	Individuel et collectif	Individuel >> collectif
Avantages	Invisible (sujet sain)	Visible (épruvé par le malade)
Sujets	En bonne santé → pas de demande	Malade / patient → demande
Effets indésirables	Visibles	Peu visibles
Perception du ratio bénéfice / risque	Bas	Elevé



Balance bénéfice/risque des vaccins



La balance bénéfice/risque évolue.



www.chu-bordeaux.fr

Bénéfices apportés par la vaccination

- Bénéfice direct pour la personne : tétanos
- Bénéfice direct pour la communauté :
immunité acquise de groupe permettant
l'éradication d'une maladie virale dont le
réservoir est humain : variole, rougeole
- Bénéfice de protection d'autres personnes
non vaccinées : grippe (personnel de santé),
pneumocoque conjugué enfant : vaccination
altruiste



www.chu-bordeaux.fr

Impact du vaccin conjugué antipneumococcique

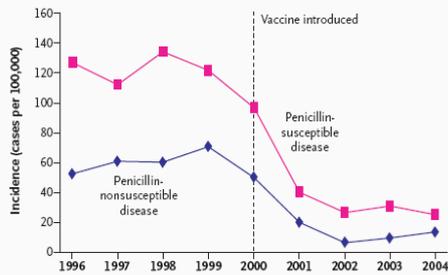


Figure 1. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Susceptible and Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci among Children under Two Years of Age, 1996 to 2004.

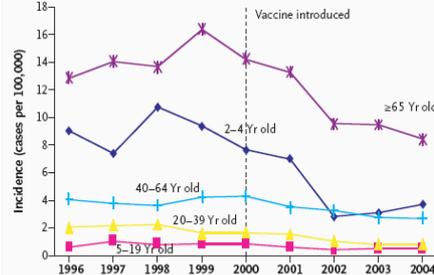
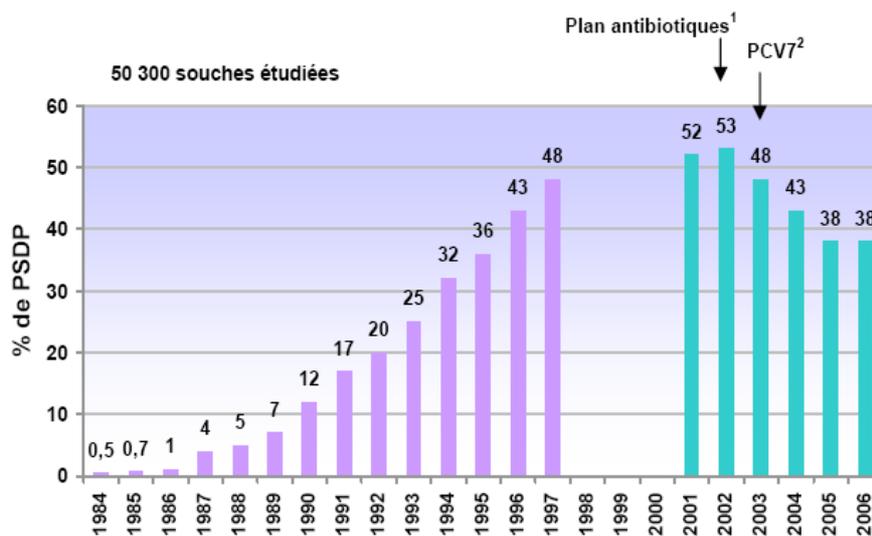


Figure 2. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci in Persons Two Years of Age or Older, 1996 to 2004.



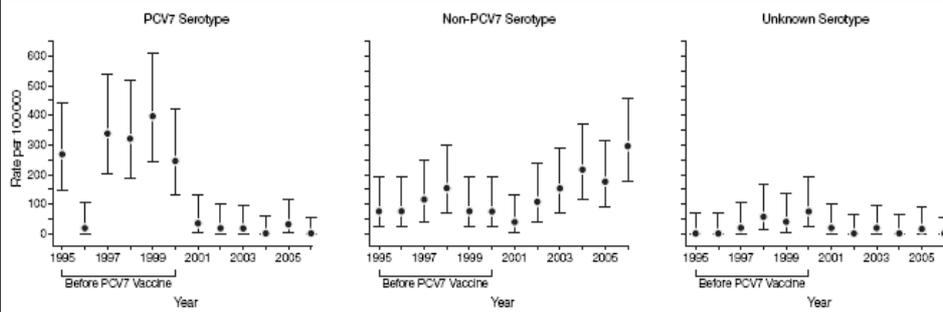
S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2006 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).

1 Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_01.htm;
2 Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7).



Impact du vaccin conjugué antipneumococcique

Figure 1. Rates of Invasive Pneumococcal Disease in Alaska Native Children Younger Than 2 Years, by Year and Serotype, 1995-2006



PCV7 indicates 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Error bars indicate 95% confidence interval.

Table 3. Nasopharyngeal Colonization With Serotype 19A Among Persons Colonized With *Streptococcus pneumoniae* in 8 Rural Villages, 1998-2004*

Age, y	No./Total (%) of Cases						
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
0-1	1/43 (2.3)	0/40 (0)	0/43 (0)	0/48 (0)	1/63 (1.6)	2/5a (3.5)	12/73 (16.4)
2-4	0/93 (0)	0/73 (0)	0/85 (0)	0/106 (0)	0/113 (0)	8/107 (7.5)	32/117 (27.3)
5-17	1/283 (0.3)	0/265 (0)	0/311 (0)	0/500 (0)	1/488 (0.2)	27/630 (4.3)	97/602 (16.2)
≥18	0/101 (0)	0/68 (0)	0/106 (0)	0/266 (0)	0/266 (0)	4/413 (1.0)	28/377 (7.4)

*Results through 2003 were previously published.^{15,16}

Singleton et al JAMA. 2007;297:1784-1792

Composition d'un vaccin



Vaccins antigrippaux anti A(H1N1)v

Laboratoires	composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Présentations
	type de vaccins	souches	Hémagglutinine (HA)	adjuvant	
Pandemrix (GSK)	virus grippal fragmenté cultivé sur œufs site fabrication : Dresde	A/California/7/2009 X-179A	3,75 µg/0,5 ml	AS03 Squalène (10,89 milligrammes), DL-α-tocophérol (11,86 milligrammes) Polysorbate 80 (4,86 milligrammes)	2 flacons (f) séparés Présentation multidoses (flacons 5ml) Thiomersal Mélange extemporané
Focetria (Novartis)	Antigènes de surface cultivé sur œufs site fabrication : Sienna	A/California/7/2009 X-179A	7,5 µg/0,5 ml	MF59 Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg)	Seringue préremplie 0,5 ml Flacon 10 doses 5,0 ml Thiomersal

AMM européenne 01:10/09

À partir des dossiers prépandémiques prototypes (« Mock-up ») anti H5N1



www.chu-bordeaux.fr

Meilleure connaissance de l'immunité anti-infectieuse

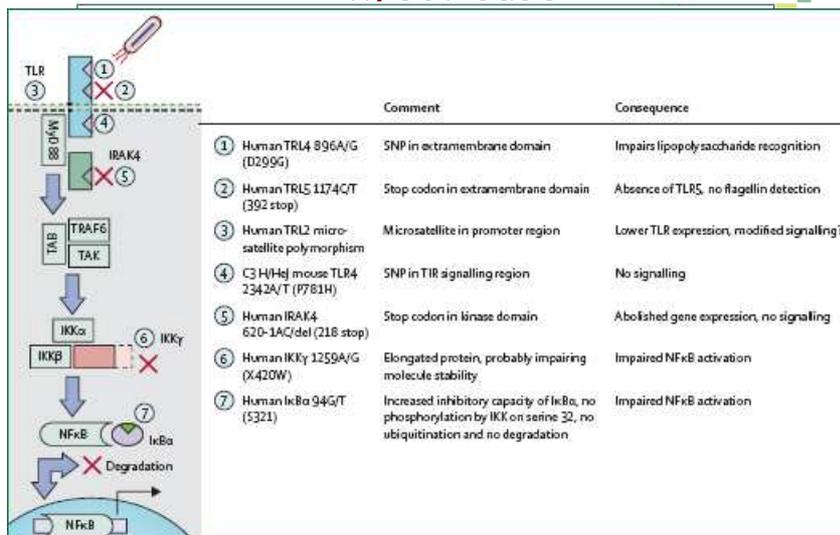


Figure 4: Example of genetic variants that impair the host innate immune response

Bochud, Lancet Infect Dis 2007; 7: 531-42



www.chu-bordeaux.fr

Antigènes vaccinaux Principes d'obtention

Mutants stables empiriques

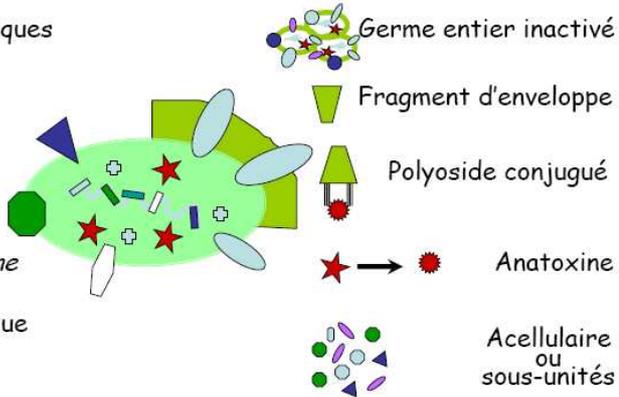


Génie génétique :

1. *délétion dirigée*

2. *identification Ag/gène*

- recombinaison
 - synthèse protéique
 - vecteur vivant
- ADN nu



Conjugaison du polysaccharide capsulaire avec une protéine porteuse

Streptococcus pneumoniae



capsule
(polysaccharide
capsulaire)

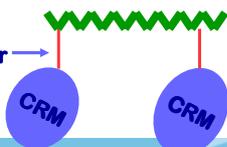
polysaccharide
capsulaire

Corynebacterium diphtheriae



CRM
Cross-
reactive
Material
(CRM)

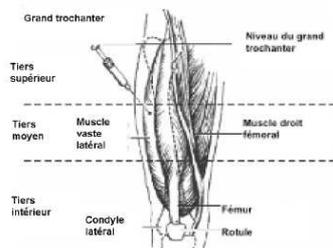
Linker



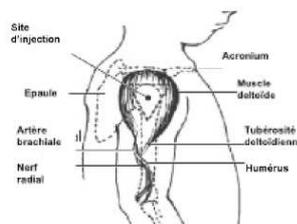
Voie d'administration vaccinale(IM ou S/C) et longueur de l'aiguille

- ❑ préférence de la voie i.m. pour la vaccination des enfants comme des adultes en bonne santé.
- ❑ amélioration de la réponse immunologique sérique
- ❑ diminution du risque de réaction locale.
- ❑ la longueur de l'aiguille IM est à adapter à la corpulence du sujet vacciné

Localisation du site de l'injection :
Face antérolatérale de la cuisse (enfants < 18-24 mois)



Localisation du site de l'injection :
Deltoïde (enfants, adolescents, adultes)



Voie d'administration vaccinale(IM ou S/C) et longueur de l'aiguille

Recommandations en termes de site d'injection et de taille d'aiguille émanant du Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (Advisory Committee on Immunization Practices) et applicables aux États-Unis [3].

Recommendations according to the injection site and needle size made by the Advisory Committee on Immunization Practices and applicable in the USA [3].

	Site de l'injection	Longueur de l'aiguille (mm)
Enfant (de la naissance à 18 ans)		
Nouveau-né (≤ 28 jours)	Cuisse : face antérolatérale	16
Nourrisson (1-12 mois)	Cuisse : face antérolatérale	25
Jeune enfant (1-2 ans) ^a	Cuisse : face antérolatérale	25 à 32
	Bras : deltoïde	16 à 25
Enfant et adolescent (3-18 ans)	Bras : deltoïde	16 à 25
	Cuisse : face antérolatérale	25 à 32
Adulte (plus de 18 ans)		
Femme et homme (≤ 60 kg)	Bras : deltoïde	25
Femme (60-90 kg) ou homme (60-118 kg)	Bras : deltoïde	25 à 38
Femme (≥ 90 kg) ou homme (≥ 118 kg)	Bras : deltoïde	38

^a En France, le jeune enfant (1 à 2 ans) est considéré comme un nourrisson.

Les vaccins sans injection :

- Vaccin oral (polio vivant abandonné, vaccin anti-rotavirus, anti-choléra)
- Vaccin antigrippal nasal (Flumist® vivant atténué USA) : moins efficace mais mieux accepté
- Vaccin transdermique (développement)

Vaccin et terrains

□ Les Terrains

- Traitements immunosuppresseurs
 - Chimiothérapie et radiothérapie
 - Anti-TNF
 - Corticothérapie
- Hémopathies malignes
- Greffe de moelle, Greffes d'organes
- Maladies systémiques
- Déficits immunitaires (Infection par le VIH)

- Allergiques
- Femmes enceintes

□ Les questions

- Faut-il vacciner ? Contre quel risque ? Avec quels vaccins ? (CI Vaccins vivants ≠ Vaccins inertes)
- Quand ? (après la greffe médullaire)
- Risque évolutif sur la maladie (collagénose)
- Efficacité de la vaccination ? (schémas particuliers)
- Vaccination de l'entourage (varicelle)

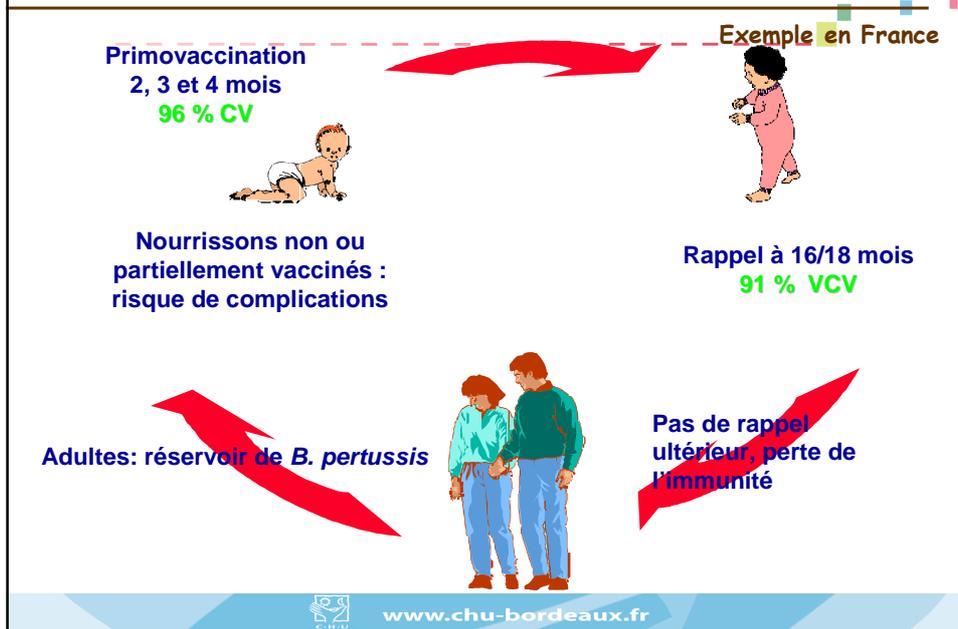


Altération physiologique de l'immunité liée à l'âge

- 11 millions de retraités, 11% > 65 ans
- Baisse quantitative : T lymphocytes, IL2, CD25
- Baisse qualitative
- Aggravation par malnutrition, démence, infections intercurrentes, dépression, inactivité etc



Coqueluche: vaccination et transmission



		18-23 ans	23-26 ans	26-28 ans	29-45 ans	46-64 ans	≥ 65 ans
Reco. générales	Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)	1 dose dTPolio			1 dose dTPolio tous les 10 ans		
	Coqueluche acellulaire (ca)	Substituer une fois dTcaPolio au dTPolio, si projet d'être parent, si pas de vaccination coqueluche depuis plus de 10 ans					
	Grippe	1 dose annuelle					
Rattrapage	Papillomavirus humains (HPV)	3 doses 0, 1-2, 6 mois (jeunes femmes de 15 à 23 ans)					
	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	1 dose chez personnes âgées de 17 à 28 ans non vaccinées contre la rougeole					
	Rubéole					1 dose / femmes non vaccinées, séronégatives	

www.chu-bordeaux.fr

Adjuvants

- ❑ permettent de réduire la quantité d'antigène par dose de vaccin, et ainsi, de produire davantage de doses, dans un rapport qui peut aller de 1 à 2 à 1 à 4
- ❑ susceptibles de favoriser une efficacité immunitaire plus large, en assurant un certain degré de protection vaccinale face à une souche virale modifiée par mutation
- ❑ Pas de lien scientifique entre l'utilisation de vaccins avec adjuvants et l'apparition de perturbations du système immunitaire aux conséquences graves dans la période suivant la vaccination
- ❑ À titre de précaution, vaccins sans adjuvant développés pour les personnes immunologiquement plus vulnérables : les femmes enceintes, les très jeunes enfants ou les personnes immunodéprimées..



www.chu-bordeaux.fr

Adjuvant formulations tested in humans

Name	Company	Class	Indications	Stage
Generation 1 adjuvants				
Alum	Various	Mineral salt	Various	Licensed
MF59	Novartis	O/W emulsion	Influenza(Fluad)/ pandemic flu	Licensed (EU)
Liposomes	Crucell	Lipid vesicles	HAV, Flu	Licensed (EU)
Montanide	Various	W/O emulsion	Malaria, cancer	Phase III
PLG	Novartis	Polymeric microparticle	DNA vaccine (HIV)	Phase I
Flagellin	Vaxinnate	Flagellin linked to antigen	Flu	Phase I
QS21	Antigenics	Saponin	Various	Phase I
Combination adjuvants – generation 2				
AS01	GSK	MPL + liposomes + QS21	Malaria, TB	Phase II
AS02	GSK	MPL + O/W emul. + QS21	Malaria	Phase II
AS03	GSK	O/W emul. + a tocopherol	Pandemic flu (Pandemrix)	Licensed (EU)
AS04	GSK	MPL + Alum	HBV (Fendrix), HPV (Cervarix)	Licensed (EU)
RC-529	Dynavax	Synthetic MPL + Alum	HBV	Phase II
Iscom	CSL, Isconova	Saponins + cholesterol + phospholipids	Various	Phase I
IC31	Intercell	Peptide + oligonucleotides	TB	Phase I
CpG 7909	Coley/Pfizer	Oligonucleotide + Alum		
	Novartis,	oligonucleotide + MF59	HBV, malaria, HCV	
ISS	Dynavax	Oligonucleotide Alum	HBV	Phase II
MF59 + MTP-PE	Chiron/Novartis	Lipidated MDP + O/W emul.	HIV, Flu	Phase I

O'Hagan D., De Gregorio E. *Drug Discovery Today* . 2009;14, 541-51

Adjuvants

- ❑ Les sels d'aluminium sont de longue date les principaux adjuvants utilisés dans les vaccins. Le recul de pharmacovigilance très important ne fait apparaître globalement que des effets indésirables locaux et bénins, même si certaines controverses nourrissent des débats récurrents quant à la possibilité non établie à ce jour qu'il puisse être à l'origine de rares pathologies auto-immunes (myosite à macrophage = réaction locale).
- ❑ Les vaccins pandémiques avec adjuvant qui viennent d'être autorisés comportent des adjuvants d'une génération plus récente dite huile dans l'eau. Leur composition incorpore essentiellement du squalène (substance lipidique qui est présente notamment dans les aliments) : MF59 et ASO3.
 - Il existe déjà un vaccin contre la grippe saisonnière contenant le MF59. (Gripguard) autorisé depuis 2001 et déjà utilisé très largement (environ 45.000.000 de doses). Le suivi de pharmacovigilance n'a pas fait apparaître de problème de tolérance ou de réactions immunologiques anormales.
 - anticorps anti-squalène retrouvés chez des vétérans américains de la guerre du Golfe atteints d'un syndrome spécifique (ont reçu de multiples injections de différents vaccins avec adjuvants susceptibles d'expliquer la présence de ces anticorps). Une analyse rétrospective publiée en 2009 par la revue Vaccines a fait ressortir la présence d'anticorps anti-squalène chez des individus non immunisés. Elle a conclu à une absence de causalité entre le syndrome et la présence de ces anticorps



Thiomersal

- ❑ Composé contenant du mercure utilisé comme conservateur (prévient la contamination bactérienne, améliore la stabilité) (conditionnements multidoses++)
- ❑ Existence non confirmée d'une association causale entre l'exposition précoce au thiomersal et problèmes neuropsychologiques ultérieurs en phase de pré-adolescence, notamment l'autisme (N Engl J Med 09-2007)
- ❑ Les vaccins contiennent des doses minimes de thiomersal, entre 0.003% et 0.01%, soit au maximum 25-50ug/dose. A ces doses, et dans la situation et les conditions d'emploi, tout risque de toxicité est a priori exclu.
- ❑ Allergène de contact (10 à 12 % de la population). Des réactions allergiques après vaccination ont été rapportées, mais plus de 90 % des patients qui ont une allergie de contact au thiomersal ne développent aucune réaction allergique à l'administration du vaccin.
- ❑ Aucune étude relative à l'éventuel impact sur le développement embryonnaire et foetal en cas de vaccination de la femme enceinte n'est disponible. Des études montrent en revanche que l'exposition alimentaire, notamment via le poisson, au méthylmercure, moins rapidement éliminable dans l'organisme que l'éthylmercure produit par la métabolisation du thiomersal, ne présente pas de risque de toxicité pour la femme enceinte



Efficacité vaccinale

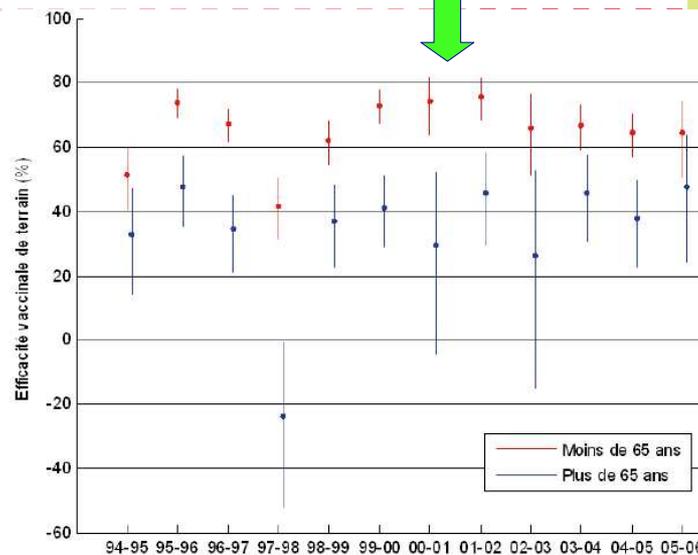
- **l'efficacité sérologique** : capacité du vaccin à induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps spécifiques neutralisants.
 - **rapport entre les titres d'anticorps après et avant vaccination** : > 2.5 pour les sujets de 18 à 60 ans, et > 2 pour les sujets >60 ans
 - **taux de séroconversion** (=proportion de sujets séronégatifs avant vaccination ayant un titre post vaccinal > 1 :40 ou une augmentation de leur titre post vaccinal d'un facteur 4) : >40% pour les sujets de 18 à 60 ans, > 30% pour les sujets de plus de 60 ans)
 - **taux de séroprotection** (=proportion de sujets ayant un titre post vaccinal > 1 :40) : >70% pour les sujets de 18 à 60 ans, > 60% pour les sujets de plus de 60 ans
- **l'efficacité clinique** : capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie chez les sujets vaccinés.

Ex: vaccin vivant contre la poliomyélite : excellents taux de séroconversion dans les pays industrialisés, moins efficace dans les pays en développement du fait de l'interférence avec des virus sauvages



www.chu-bordeaux.fr

Efficacité clinique : vaccin anti-grippal saisonnier



Réseau SENTINELLES INSERM UMR-S 707 Université Pierre et Marie Curie / Site St Antoine

Efficacité du vaccin anti-grippal saisonnier

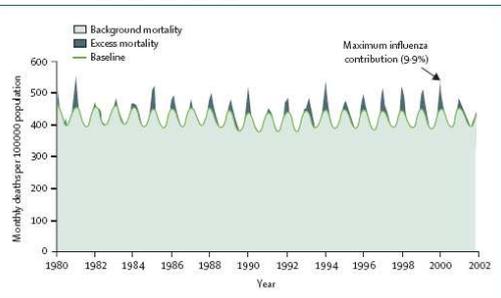


Figure 1: Monthly national all-cause mortality rates in all US elderly people aged 65 years or more, 1980-2001. The total winter-seasonal fraction of mortality attributed to influenza in national excess mortality studies averaged 5%, and was always less than 10%. Based on data from Simonsen et al.⁴

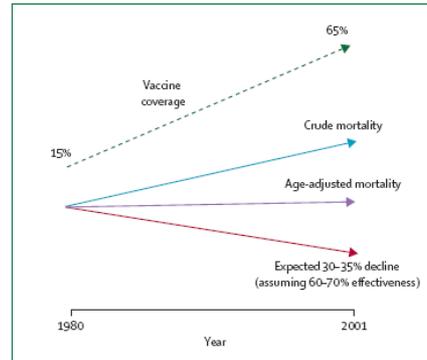


Figure 2: Crude and age-adjusted trends in vaccination and national excess pneumonia and influenza mortality in US elderly people aged 65 years or more

Simonen L et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy *Lancet Infect Dis* 2007; 7:658-66 chu-bordeaux.fr

Efficacité du vaccin anti-grippal saisonnier

	Setting of greater expected RR reduction	Setting of lower expected RR reduction
Seasonality	Influenza period	Pre-influenza periods
Vaccine match	Well-matched seasons	Mismatched seasons
Severity	Severe seasons	Mild seasons
Age	Younger people	Older people
Specificity	High-specificity endpoints	Low-specificity endpoints

In the absence of selection bias, for each criterion there are defined settings in which the reduction in risk ratio (RR) is expected to be higher (and consequently the vaccine effectiveness measurements lower) than in other settings.

Table 3: An analytical framework for identifying residual bias in cohort studies of elderly people

This follows because the proportion of the outcome that is attributable to influenza and therefore preventable with influenza vaccine increases with higher specificity. For a perfect (100% efficacious) vaccine, the measured vaccine effectiveness would be about 5% for an outcome with about 5% specificity, such as all cause mortality, and about 90–100% for a laboratory-confirmed outcome. When the true effectiveness of a vaccine is known, the risk reduction for a moderately specific outcome (such as pneumonia deaths or pneumonia hospital admissions) is a useful measure of the vaccine-preventable proportion of an outcome of interest. But when the true effectiveness is not known—as is the case for influenza vaccine in older elderly people—the measured risk reduction can be difficult to interpret. The current cohort study evidence base for elderly people does not pass the specificity test, because the vaccine effectiveness estimates are highest (and implausibly large) for all-cause mortality and lowest for laboratory-confirmed influenza.

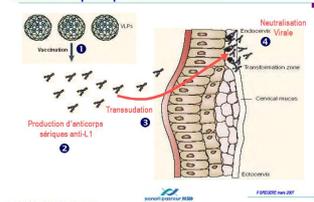
Simonen L et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy *Lancet Infect Dis* 2007; 7:658-66 chu-bordeaux.fr

Vaccin anti-HPV Gardasil : effets secondaires

- ❑ Système de reporting passif (notification spontanées) depuis la commercialisation en 2006 aux USA; comparaison avec d'autres vaccins et avec les données issues des essais 23 M de doses, juin 06 à déc 08)
- ❑ 53.9 effets secondaires pour 100 000 doses.
- ❑ Sur 1896 syncopes, 293 (15%) ont entraîné une chute dont 200 (68%) avec un traumatisme céphalique
- ❑ 3% des sujets avec un effet secondaire étaient des hommes. Sur 47 effets secondaires chez des hommes, 25 (53%) étaient involontaires (erreur de vaccin) 17 (36%) étaient en dehors de l'indication, et 5 de patients dans des essais

Sur 100 HPV, 15 sont oncogéniques; le vaccin en cible 2 : HPV-15 et 16 (HPV 6 et 11 en cause dans les condylomes); l'infection sexuellement transmissible touche 80% des femmes; elle est le plus souvent contrôlée spontanément sans infection chronique et chez 30% des infections chroniques elles vont entraîner un cancer

GARDASIL : principe de la vaccination



Slade BA et al. JAMA. 2009;302(7):750. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine

Table 2. Most Common and Other Selected qHPV Adverse Events Following Immunization in the United States, Reported to VAERS June 1, 2006, Through December 31, 2008

AEFI ^a	No. (%)			Total, No.	Reporting Rate ^c
	Serious Adverse Events	Nonserious Events	qHPV Alone ^b		
→ Syncope, syncope vasovagal	93 (5)	1803 (95)	1306 (74)	1896	8.2
Local reaction ^d	41 (2)	1700 (98)	1338 (77)	1741	7.5
Dizziness	96 (6)	1476 (94)	1147 (73)	1572	6.8
Nausea	119 (10)	1045 (90)	908 (78)	1164	5.0
Headache	150 (16)	787 (84)	688 (73)	937	4.1
Hypersensitivity reaction ^e	47 (6)	678 (94)	582 (80)	725	3.1
Urticaria	22 (4)	590 (96)	501 (82)	612	2.6
→ Venous thromboembolic event	39 (69)	17 (31)	55 (98)	56	0.2
Autoimmune disorder	19 (37)	32 (63)	45 (88)	51	0.2
Guillain-Barré syndrome	31 (74)	11 (26)	25 (60)	42	0.2
Anaphylaxis	8 (29)	20 (71)	18 (64)	28	0.1
Death	32 (100)	0	23 (72)	32	0.1
Transverse myelitis	10 (100)	0	10 (100)	10	0.04
Pancreatitis	9 (100)	0	9 (100)	9	0.04
Motor neuron disease	2 (100)	0	2 (100)	2	0.009

Abbreviations: AEFI, adverse event following immunization; qHPV, quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.

^aUsing MedDRA terms. More than 1 code may be assigned to a single report.

^bNo other vaccine was coadministered.

^cReports per 100 000 doses distributed.

^dLocal injection site reaction MedDRA codes include injection site abscess, injection site abscess sterile, injection site atrophy, injection site cyst, injection site desquamation, injection site hemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site inflammation, injection site mass, injection site necrosis, injection site nodule, injection site edema, and injection site pain.

^eHypersensitivity reaction MedDRA codes include anaphylactic reaction, anaphylactic shock, anaphylactoid reaction, cross-sensitivity reaction, dermatographism, hypersensitivity, urticaria, urticaria thermal, and urticaria vesicular.

Slade BA et al. JAMA. 2009;302(7):750. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine

Marketing vaccin anti-HPV Gardasil

- ❑ Eviter les erreurs sur le développement de la vaccination anti-VHB (au départ vaccination ciblée pour groupes à risque sans remboursement)
- ❑ « Sponsorisation » d'actions menées par le Collège of Obstetricians and Gynecologists, l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), Society of Gynecologic Oncologists (SGO), American College Health Association (ACHA) avec un matériel donnée par le laboratoire; lobbying auprès des politiques pour obtenir le remboursement
- ❑ Communication auprès du public pour un risque de cancer en évitant le risque d'un message centré sur une infection sexuellement transmissible ainsi minimisée
- ❑ Pas de d'études développées auprès des femmes les plus à risque (populations défavorisées hispaniques, noires...)
- ❑ Pas de messages répétées concernant l'incertitude du maintien de la protection à long terme, de la nécessité d'un suivi régulier par frottis cervical, de l'efficacité réelle à savoir diminution de l'incidence des cancers du col -recul nécessaire de 20 à 40 ans

Rothman SC et al. JAMA. 2009;302(7):781. Marketing HPV Vaccine: Implications for Adolescent Health and Medical Professionalism

Haug C. JAMA. 2009;302(7):795-796. The Risks and Benefits of HPV Vaccination (Editorial)

vaccination: communication sans fin