

# Vaccination

La **vaccination** est un procédé consistant à introduire un agent extérieur (le **vaccin**) dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. Le principe actif d'un vaccin est un antigène destiné à stimuler les défenses naturelles de l'organisme (le système immunitaire). La réaction immunitaire primaire permet en parallèle une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une contamination vraie, l'immunité acquise puisse s'activer de façon plus rapide. Il existe quatre types de vaccins selon leur préparation : agents infectieux inactivés, agents vivants atténués, sous-unités d'agents infectieux ou toxines inactivées.



L'inoculation par Louis Léopold Boilly (1807).

## Histoire de la vaccination

On dit que les Indiens et les Chinois connaissaient la variolisation avant le XI<sup>e</sup> siècle mais ces origines précoces sont remises en causes par certains auteurs<sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> et la première mention indiscutable de la variolisation apparaît en Chine au XVI<sup>e</sup> siècle<sup>[3]</sup>. Il s'agissait d'inoculer une forme qu'on espérait peu virulente de la variole en mettant en contact la personne à immuniser avec le contenu de la substance suppurant des vésicules d'un malade. Le résultat restait cependant aléatoire et risqué, le taux de mortalité pouvait atteindre 1 ou 2 %. La pratique s'est progressivement diffusée le long de la route de la soie. Elle a été importée depuis Constantinople en occident au début du XVIII<sup>e</sup> siècle grâce à Lady Mary Wortley Montagu. Voltaire y consacre en 1734 sa XI<sup>ème</sup> *Lettre philosophique*<sup>[4]</sup>, « *Sur la petite vérole* », où il la nomme *inoculation* en lui attribuant une origine circassienne et en précisant qu'elle se pratique aussi en Angleterre :

« Un évêque de Worcester a depuis peu prêché à Londres l'inoculation; il a démontré en citoyen combien cette pratique avait conservé de sujets à l'Etat; il l'a recommandée en pasteur charitable. On prêcherait à Paris contre cette invention salubre comme on a écrit vingt ans contre les expériences de Newton; tout prouve que les Anglais sont plus philosophes et plus hardis que nous. Il faut bien du temps pour qu'une certaine raison et un certain courage d'esprit franchissent le Pas de Calais »<sup>[5]</sup>

En 1760, Daniel Bernoulli démontra que, malgré les risques, la généralisation de cette pratique permettrait de gagner un peu plus de trois ans d'espérance de vie à la naissance. La pratique de l'inoculation de la variole a suscité de nombreux débats en France et ailleurs<sup>[6]</sup>.

Pour la première fois, des années 1770 jusqu'en 1791, au moins six personnes ont testé, chacune de façon indépendante, la possibilité d'immuniser les humains de la variole en leur

inoculant la variole des vaches, qui était présente sur les pis de la vache. Parmi les personnes qui ont fait les premiers essais, figurent en 1774, un fermier anglais au nom de Benjamin Jesty, et en 1791, un maître d'école allemand au nom de Peter Plett<sup>[7]</sup>. En 1796, le médecin anglais Edward Jenner fera la même découverte et se battra afin que l'on reconnaisse officiellement le bon résultat de l'immunisation. Le 14 mai 1796, il inocula à un enfant du pus prélevé sur la main d'une fermière infectée par la vaccine, ou variole des vaches, qui était présente sur les pis de la vache. Trois mois plus tard, il inocula la variole à l'enfant qui s'est révélé immunisé. Cette pratique s'est répandue progressivement dans toute l'Europe. Le mot *vaccination* vient du latin *vacca* qui signifie *vache*.

Le principe d'action de la vaccination a été expliqué par Louis Pasteur et ses collaborateurs Roux et Duclaux, suite aux travaux de Robert Koch mettant en relation les microbes et les maladies. Cette découverte lui permit d'améliorer la technique. Sa première vaccination fut la vaccination d'un troupeau de moutons contre le charbon le 5 mai 1881. La première vaccination humaine (hormis la vaccination au sens originel de Jenner) fut celle d'un enfant contre la rage le 6 juillet 1885<sup>[8]</sup>. Il faut remarquer que contrairement à la plupart des vaccinations, cette dernière fut effectuée *après* l'exposition au risque - ici, la morsure du jeune Joseph Meister par un chien enragé et non avant (le virus de la rage ne progressant que lentement dans le système nerveux).

## Principe de la vaccination

Le but principal des vaccins est d'induire la production par l'organisme d'anticorps, agents biologiques naturels de la défense du corps vis-à-vis d'éléments pathogènes identifiés. Un vaccin est donc spécifique à une maladie mais pas à une autre<sup>[9]</sup>. Cette production d'anticorps diminue progressivement dans un délai plus ou moins long, fixant ainsi la durée d'efficacité du vaccin. Elle est mesurable et cette mesure peut être utilisée dans certains cas pour savoir si le sujet est vacciné efficacement (vaccin anti-hépatite B et anti-tétanos en particulier).



Infirmière vaccinant un enfant.

Les anticorps sont produits par des lymphocytes B se différenciant en plasmocytes. Le nombre de lymphocytes B mémoire, non sécrétant mais qui réagissent spécifiquement à la présentation d'un antigène, semble, lui, ne pas varier au cours du temps<sup>[10]</sup>.

Cependant certains vaccins ne provoquent pas la formation d'anticorps mais mettent en jeu une réaction de protection dite cellulaire, c'est le cas du BCG ("Bacille de Calmette et Guérin", vaccin anti-tuberculeux).

Les défenses immunitaires ainsi « stimulées » par le vaccin préviennent une attaque de l'agent pathogène pendant une durée pouvant varier d'un vaccin à l'autre. Ceci évite le développement d'une maladie infectieuse au niveau de l'individu et, dans le cas d'une

maladie contagieuse et d'une vaccination en masse, au niveau d'une population.

Idéalement, les vaccins ne doivent être inoculés qu'aux personnes en bonne santé car des effets secondaires plus ou moins sévères peuvent être observés avec une fréquence variable. Ils peuvent être administrés cependant à des personnes porteuses de maladies chroniques qui sont particulièrement sensibles à certaines infections (cas de la vaccination antigrippale des patients porteurs d'affections respiratoires).

Un vaccin peut également produire des anticorps dirigés, non pas contre un germe, mais contre une molécule produite de manière physiologique par l'organisme. Ainsi, un vaccin ciblé contre l'angiotensine II, hormone intervenant dans le contrôle de la pression artérielle, est en cours de test pour le traitement de l'hypertension artérielle<sup>[11]</sup>.

## Types de vaccins

Les vaccins sont habituellement inoculés par injection, mais ils peuvent l'être par voie orale (ce qui a permis de presque éliminer la rage de l'Europe des 12 par des appâts vaccinaux contre la rage distribués aux renards dans la nature) et des vaccins par spray nasal sont en cours d'essai (ex: vaccin antigrippal NasVax en Israël).

La matière vaccinale elle-même est classée selon sa nature en quatre catégories :

### Vaccins issus d'agents infectieux inactivés

Une fois les agents infectieux identifiés et isolés, on les multiplie en très grand nombre avant de les détruire chimiquement ou par chaleur. De cette façon des vaccins sont produits par exemple contre la grippe, le choléra, la peste ou l'hépatite A.

### Vaccins issus d'agents vivants atténués

Les agents infectieux sont multipliés en laboratoire jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement ou artificiellement, par mutation, leur caractère pathogène. Les souches obtenues sont alors incapables de développer entièrement la maladie qu'elles causaient auparavant, mais conservent cependant leurs antigènes et leurs capacités à induire des réponses immunitaires. Ce genre de vaccin est généralement plus efficace et son effet plus durable que celui qui est composé d'agents infectieux inactivés. En revanche, comme il est constitué de micro-organismes dont la viabilité doit être maintenue pour être efficace, sa conservation est plus difficile.<sup>[réf. nécessaire]</sup> Les principaux vaccins vivants sont ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose (vaccin BCG), la poliomyélite (vaccin oral), les gastroentérites à Rotavirus. Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte et les personnes immuno-déprimées.

### Vaccins constitués de sous-unités d'agents infectieux

Ces vaccins, au lieu de contenir l'intégralité des agents infectieux, ne comportent que les constituants de ceux-ci nécessaires à l'obtention des réponses immunitaires.

Par exemple, des vaccins contre les virus de l'hépatite B ou contre les papillomavirus ne sont ainsi constitués que de protéines qui se trouvent naturellement à la surface de ces virus. On peut également citer le vaccin contre la coqueluche, maladie infectieuse due à une bactérie, *Bordetella pertussis*. Généralement, des levures modifiées par génie génétique, afin qu'elles produisent en grandes quantités les protéines d'intérêt, sont utilisées dans la fabrication de ces vaccins.

Début mai 2008, Denis Leclerc<sup>[12]</sup> a proposé<sup>[13]</sup> d'utiliser un virus végétal (qui ne peut se

reproduire chez l'homme) comme pseudovirion jouant le rôle d'adjuvant, pour rendre des vaccins plus longuement efficaces contre des virus qui mutent souvent (virus de la grippe ou de l'hépatite C, voire contre certains cancers. Le principe est d'associer à ce pseudovirion une protéine-cible interne aux virus, bactéries ou cellules cancéreuses à attaquer, et non comme on le fait jusqu'ici une des protéines externes qui sont celles qui mutent le plus. Ce nouveau type de vaccin, qui doit encore faire les preuves de son innocuité et de son efficacité, déclencherait une réaction immunitaire à l'intérieur des cellules, au moment de la réplication virale.

### Vaccins constitués de toxines inactivées

Lorsque les symptômes les plus graves de la maladie sont dus à la production de toxines par l'agent infectieux, il est possible de produire des vaccins uniquement à partir de ces toxines en les inactivant chimiquement ou par la chaleur (une toxine ainsi rendue inoffensive est alors fréquemment appelée un « toxoïde » ou plus généralement une « anatoxine »). Le tétanos ou la diphtérie sont deux exemples de maladies dont les symptômes sont dus à des toxines et contre lesquelles on produit des vaccins de cette façon.

Divers additifs peuvent renforcer la réaction immunitaire.

### Vaccination préventive

La vaccination préventive est une forme de vaccination visant à stimuler les défenses naturelles de façon à prévenir l'apparition d'une maladie. Elle ne cesse de voir son domaine s'élargir et peut prévenir les maladies suivantes :

- Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, méningite due au germe *Haemophilus influenzae* de sérotype b, hépatite B, grippe, tuberculose<sup>[14]</sup>, rougeole, rubéole, oreillons, pneumocoque ...



Campagne de vaccination aux États-Unis en 1972

Le nombre de maladies que l'on cherche à prévenir dès le plus jeune âge en France n'a cessé de s'allonger et il faudra sans doute dans les prochaines années en introduire d'autres, ce qui impose de le simplifier par exemple en utilisant des vaccins « multivalents » (c'est-à-dire, efficaces contre diverses maladies en même temps) pour éviter des retards et des abandons.<sup>[réf. nécessaire]</sup>

La vaccination à large échelle permet de réduire de façon importante l'incidence de la maladie chez la population vaccinée<sup>[15]</sup>, mais aussi (si la transmission de celle-ci est uniquement inter-humaine) chez celle qui ne l'est pas, le réservoir humain du germe devenant très réduit. L'éradication de la poliomyélite de type 2 en 1999 est attribuée aux campagnes de vaccinations.<sup>[réf. nécessaire]</sup>

En revanche, contrairement à une idée répandue, le rôle des vaccinations dans l'éradication de la variole en 1980 serait mineur d'après un rapport émanant de l'OMS<sup>[16]</sup>. Il semblerait

en effet qu'une stratégie de surveillance et d'endiguement mise en place au début des années 1970 ait été plus fructueuse dans l'éradication de cette maladie.

## Vaccination thérapeutique

Aussi appelée immunothérapie active, cette technique consiste à stimuler le système immunitaire de l'organisme pour favoriser la production d'anticorps. Il ne s'agit donc plus de prévenir l'apparition d'une maladie mais d'aider l'organisme des personnes déjà infectées à lutter contre la maladie en restaurant ses défenses immunitaires. Contrairement à une idée reçue, la vaccination contre la rage n'est pas thérapeutique. En fait, en pré-exposition (chez les personnes susceptibles d'être atteintes du fait de leur activité professionnelle par exemple) il s'agit d'une vaccination habituelle (injection de l'antigène qui va stimuler la fabrication de défenses spécifiques). En post-exposition, c'est-à-dire après une morsure par un animal susceptible d'être enragé, il s'agit d'une immunisation passive et active. Passive parce qu'il y a injection d'immunoglobulines (anticorps) spécifiques contre la rage et, au même moment, injection du vaccin antirabique. Contrairement au SIDA ou au cancer, la vaccination anti-rabique n'est largement plus au stade expérimental.

## Vaccins obligatoires

A noter que certaines professions (égoutiers, professions médicales...) doivent avoir des vaccins supplémentaires par rapport au reste de la population.

### En Europe

Vaccins obligatoires en Europe<sup>[17]</sup> :

- Allemagne : aucun
- Belgique : poliomyélite
- Danemark : aucun
- Espagne : aucun (vaccinations demandées à l'inscription dans un établissement scolaire, mais sans obligation légale)
- Finlande : aucun
- Royaume-Uni : aucun
- Irlande : aucun
- Islande : aucun
- Italie : diphtérie, hépatite B, polio, exigées pour établissements scolaires
- Luxembourg : aucun
- Pays-Bas : aucun
- Portugal : diphtérie, tétanos pour enfants de 12 à 18 mois
- Suède : aucun
- Suisse : aucun

### En France

Les vaccins obligatoires sont remboursés par la sécurité sociale. Les autorités sanitaires assurent que le rapport bénéfice/risque est suffisamment significatif. L'inobservation des prescriptions vaccinales expose à des sanctions pénales ou administratives, notamment au retrait de l'autorité parentale, à la déscolarisation, au renvoi d'une administration, à une amende ou à une peine privative de liberté. L'obligation de vaccination a entraîné la création de groupements de personnes opposées à son aspect systématique, comme par

exemple la Ligue nationale pour la liberté des vaccinations qui invoque la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne qui instaure une clause de conscience.

Trois vaccins sont obligatoires (à partir de 18 mois):

- Les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite

Ces trois vaccins sont traditionnellement administrés simultanément dans l'enfance au sein du DT Polio de Sanofi-Pasteur. Cependant il est très difficile de ne pratiquer que les seuls vaccins obligatoires, en effet ce produit (le seul vaccin "DTP" sans aluminium) n'est plus commercialisé par son fabriquant qui l'a pour le moment retiré du marché depuis courant 2008 suite à une recrudescence d'allergies dont il serait responsable. A noter que le vaccin de remplacement Revaxis n'a pas d'homologation pour une administration à des enfants de moins de six ans. Ces 3 vaccins sont en général inoculés en même temps que les vaccins non obligatoires contre la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* B au sein d'un vaccin dit "pentavalent" (cinq actions).

Suite à l'éradication totale de la variole dans le cadre d'un programme mondial de l'OMS, le vaccin contre cette maladie n'est plus requis. Deux souches sont cependant conservées dans des laboratoires américains et russes dans un but de recherche.

La vaccination contre le BCG (bacille Calmette Guérin : tuberculose) n'est plus obligatoire depuis 2007.

Depuis 2007 l'assurance maladie prend en charge la vaccination contre les Papilloma Virus des jeunes filles de 14 ans (et celles de 15 à 23 ans en rattrapage si leur activité sexuelle est débutée depuis moins d'un an). Cette vaccination coûte environ 407 € par jeune fille vaccinée<sup>[18]</sup> en 2009, remboursable à 65 %<sup>[19]</sup>.

Depuis que l'Assurance maladie prend en charge à 100 % le vaccin contre la grippe chez des personnes ciblées, la mortalité liée à cette maladie a fortement chuté : moins de 230 décès par an (hiver 2004-2005), contre 25000 en moyenne dans les années 1970. [réf. nécessaire]

## Autres pays

- Contre le choléra : « La vaccination contre le choléra n'est plus disponible en France, compte tenu de sa faible efficacité et de l'abandon (justifié) de l'obligation de se vacciner pour la quasi totalité des pays (en tout cas pour du tourisme) ». <sup>[20]</sup>
- Contre la fièvre jaune : antiamarile
- Contre la typhoïde.

La vaccination antiamarile est un problème complexe qui ne touche pas seulement les pays étrangers à forte endémicité. Dans certains territoires français d'Outre-Mer (Guyane) cette vaccination reste obligatoire compte tenu du risque élevé de contamination. Certains pays, non-endémiques pour la fièvre jaune, exigent des migrants une vaccination antiamarile à jour. Cela pose le problème de la vaccination des personnes immunodéficientes devant se rendre dans ces régions. La vaccination contre la méningite à méningocoques est fortement conseillée pour les personnes se rendant en Afrique dans les pays dits de la "ceinture méningitique". Elle est obligatoire pour tout pèlerin se rendant à La Mecque (vaccination à jour datant de plus de 15 jours et de moins de trois ans).

## Le marché des vaccins

Il reste faible par rapport au marché pharmaceutique (1,7 % des dépenses mondiales en médicaments en 2004). Pour le groupe pharmaceutique Sanofi Aventis, numéro 1 européen et numéro 3 mondial de l'industrie pharmaceutique, au chiffre d'affaires consolidé de 25,311 milliards d'euros en 2005 qui détient la plus grosse part du marché mondial des vaccins, la profitabilité du marché reste pour le moins non négligeable.<sup>[réf. nécessaire]</sup>

5 laboratoires se partagent le marché mondial :<sup>[réf. nécessaire]</sup>

- Sanofi-Pasteur (25 % du marché),
- GlaxoSmithKline (23 %),
- Wyeth (13 %),
- Merck (11 %),
- Chiron (5 %).

## Vaccins et santé publique

En 2002<sup>[réf. nécessaire]</sup>, les décès par pneumonie sont estimés à 2 millions d'enfants par l'OMS<sup>[21]</sup> (chiffre OMS). Cela représente 18 % de la mortalité infantile totale annuelle. L'OMS accueille favorablement le développement de vaccins efficaces pour prévenir ces infections tels qu'un vaccin anti pneumococcique. Selon une étude, un vaccin antipneumococcique conjugué peut réduire la mortalité et les hospitalisation pour pneumonie.

Les deux principales maladies qui auraient pu bénéficier d'une vaste campagne de vaccination sont la rougeole et l'hépatite virale B (près de 300000 décès d'enfants pour chacune d'entre elles).

En France, l'INSERM estime que les vaccinations ont, depuis 1950, contribué à diviser par 30 ou plus la mortalité due à certaines maladies infectieuses, comme le montre le tableau suivant :

<i>Mortalité par million de personnes</i>					
<i>source : INSERM</i>					
	Diphtérie	Tétanos	Poliomyélite	Tuberculose	Coqueluche
En 1950	50 - 100	20 - 50	5 - 10	300 - 1000	20 - 50
Après 1990	0	0,25 - 0,5	0	13	0.1

Le rôle de la vaccination est moins clair dans d'autres cas : en regardant bien l'évolution de la régression de la tuberculose depuis le XIX<sup>e</sup> siècle (fait constaté dans de nombreux pays), on constate objectivement qu'elle a régressé avant la découverte des antituberculeux, ou de la vaccination. Les épidémiologistes l'interprètent essentiellement par l'amélioration des conditions d'hygiène, des conditions nutritionnelles, etc <sup>[22] ,[23] ,[24]</sup> . Sur la base d'études faites à grande échelle et organisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), certains <sup>[Qui ?]</sup> pensent que l'efficacité du BCG est faible : dans une étude faite sur 260 000 personnes dans un pays d'endémie tuberculeuse (en Inde), les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre le groupe qui avait reçu le BCG et celui qui ne l'avait pas reçu <sup>[25]</sup> .

## Les effets secondaires et les risques selon le vaccin <sup>[26]</sup>

Les effets secondaires peuvent être fréquents (fièvre post vaccinale) mais le plus souvent modérés. Les accidents, parfois gravissimes, restent exceptionnels, même si l'histoire a retenu quelques faits graves.

### La variole

La variole est considérée comme éradiquée depuis 1977. La vaccination n'est donc plus du tout pratiquée même si des stocks de vaccins sont conservés en cas de résurgence. Les complications suivantes ressortissent donc plutôt à l'histoire de la médecine :

- Encéphalite postvaccinale ( fréquence entre 1/4704 et 1/40.710 (en Allemagne), entre 1/25.000 et 1/150.000 (aux USA) <sup>[27] , [28]</sup>
- Eczéma vaccinatum (fréquence 1/26000) <sup>[29] , [30] , [31] , [32]</sup>
- Survenue de cancers (surtout lymphosarcome, tumeurs cutanées au niveau des scarifications) <sup>[33]</sup>

### Le BCG

- Ostéites (1/21 800 (en Finlande), 1/28 270 (en Suède)) <sup>[34]</sup>
- Bécégites <sup>[35]</sup> : La bécégite disséminée est une complication très grave, parfois mortelle, survenant dans un tiers des cas chez des enfants présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ; le nombre total de bécégites disséminées est estimé à une douzaine de cas par an en France. La bécégite s'observe le plus fréquemment chez des enfants vaccinés avant l'âge de 6 mois, voire d'un an.

Il existe une utilisation abusive du terme "bécégite" pour désigner des réactions post-vaccinales attendues : inflammation, adénopathies (ganglions), abcès voire suppuration pouvant laisser souvent une cicatrice indélébile. Ce type de réaction attendue ne nécessite en aucun cas de traitement et guérit spontanément même si le délai de guérison de la réaction post-vaccinale peut être long (parfois plusieurs mois) .

### Le Di-Te-Per (DTCoq en France)

Les effets secondaires pouvant avoir lieu dans certains rares cas sont surtout dus au vaccin anti-coqueluche (Per)<sup>[36] , [37]</sup>

- Accidents neurologiques aigus importants (survenant dans 80,5% des cas dans les 24 heures de l'injection) : convulsions, retard intellectuel sévère à modéré, hémiplégie permanente
- Encéphalopathies aiguës

Ses réactions sont rarissimes avec le nouveau vaccin anti-coquelucheux acellulaire.

Le choc anaphylactique n'est pas spécifique de la vaccination coquelucheuse (PER). Il peut s'observer chez des personnes susceptibles au même titre qu'avec n'importe quel autre vaccin, médicament ou produit.

## Le vaccin anti-polio

La première campagne de vaccination de masse anti-poliomyélite, dans les années 50, a été marquée par la fourniture d'un important lot défectueux (virus vivant non atténué) aboutissant à près de 220 000 contaminations dont 70 000 malades, 164 paralysies sévères et 10 décès <sup>[38]</sup> .

- Risque de transmission à l'entourage (si vaccin à base de virus vivant atténué)
- Contamination malencontreuse par le SV40 (simian virus 40 (virus inoffensif pour le singe mais oncogène pour l'homme, bien qu'à ce jour, aucune étude n'ait démontré une augmentation du risque de cancer chez ceux ayant reçu le vaccin contaminé)) <sup>[39]</sup> ,<sup>[40]</sup> ,<sup>[41]</sup> ,<sup>[42]</sup>
- Dermatites généralisées
- Douleurs articulaires près des sites d'injection
- Réactions anaphylactiques
- Réactions neurologiques : convulsions, polynévrites, myélite transverse, paralysies faciales, syndrome de Guillain-Barré, panencéphalite sclérosante subaigüe

Le syndrome de Guillain-Barré est souvent cité comme "effet indésirable d'une vaccination" bien qu'aucune preuve scientifique n'ait, à ce jour, démontré l'existence d'un lien de cause à effet.

## Vaccination contre Rougeole-Oreillons-Rubéole (ou vaccin ROR)

- Purpura thrombocytopénique ( thrombocytopénie = chute du nombre des plaquettes sanguines) <sup>[43]</sup>
- Complications articulaires
- Méningites

## La vaccination anti-hépatite B

Les effets secondaires de la vaccination contre l'hépatite B sont <sup>[44]</sup> <sup>[45]</sup> :

- arthrites
- lichen plan, érythème noueux
- glomérulonéphrite
- PAN, péricardites aiguës, vascularites
- thrombocytopénie
- aucun lien de causalité *directe* entre sclérose en plaque et vaccin anti-hépatite B n'est établi à ce jour ; le professeur Didier Houssin, directeur interministériel à la lutte contre la grippe aviaire en France, a averti en septembre 2008 d'une action en réponse à une étude identifiant un risque de sclérose en plaque chez l'enfant après vaccination contre l'hépatite B<sup>[46]</sup> . L'équipe du Pr Marc Tardieu, de l'hôpital Bicêtre, retrouvait en 2008 lors d'une étude que la vaccination contre l'hépatite B n'augmentait pas de façon générale le risque de démyélinisation du système nerveux central dans l'enfance, mais retrouvait que l'un des vaccins contre l'hépatite B, Engerix B, semblait augmenter ce risque, particulièrement pour les scléroses en plaque confirmées sur le long terme<sup>[47]</sup> . Selon ces travaux, qui démontreraient pour la première fois un tel risque chez l'enfant, celui-ci subsisterait trois ans après la vaccination. Le professeur Houssin précise qu'"il n'y a pas de remise en cause de la recommandation vaccinale".

La Commission de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), puis le Comité technique des vaccinations, sont

actuellement en charge de la question. Le vaccin contre l'hépatite B reste recommandé en France pour tous les enfants âgés de 2 mois à 13 ans, ainsi que pour les personnes "à risque".

A noter que de façon permanente les autorités médicales mettent en balance les risques et les bénéfices de chaque vaccin et sont amenés à en abandonner certains (variole, choléra par exemple) et à en recommander d'autres (méningites A et C par exemple).

### **La vaccination antiamarile (vaccination anti fièvre jaune)**

Les réactions suivantes ont été observées <sup>[48]</sup> :

- réactions postvaccinales minimales : vers le sixième jour, il peut y avoir une poussée fébrile avec céphalées et dorsalgies qui disparaissent après 1 à 2 jours
- réactions allergiques : rash, érythème multiforme, urticaire, angioedème, asthme (rares cas)
- réactions d'Arthus caractérisées par un œdème et une nécrose au point d'injection moins de 24 heures après la vaccination
- risque d'encéphalite particulièrement élevé chez les jeunes enfants

### **La vaccination antigrippale**

- réactions d'hypersensibilité
- syndrome de Guillain-Barré

Même remarque pour ce dernier syndrome que celle mentionnée pour le vaccin polio. <sup>[49]</sup> .

### **La vaccination anti-HPV**

Autorisés en 2006 en Europe et aux Etats-Unis, les effets secondaires des vaccins contre le papillomavirus humain sont actuellement mal connus et sujets à controverse. Dans l'hypothèse (février 2009) de la firme Merck & Co. qui commercialise le Gardasil, ce produit est sûr. De même pour GlaxoSmithKline qui commercialise le Cervarix. Au 31 décembre 2008, la CDC enregistre aux Etats-Unis 32 rapports de décès parmi les femmes ayant reçu le Gardasil<sup>[50]</sup> . Il n'y a pas de lien scientifique établi entre les décès et le vaccin mais le NVIC relève une fréquence significativement supérieure de déclarations d'effets secondaires pour le Gardasil, en comparaison à celles qu'elle a reçu pour un autre vaccin adressé aux personnes du même âge, le Menactra. Deux décès ont par ailleurs été signalés en Europe également. Suite à l'un de ces décès en Autriche et à un rapport mettant en doute l'efficacité de cette vaccination, l'Autriche ne rembourse plus ces vaccins. Après analyse de ces faits, la vaccination reste cependant conseillée par la FDA et l'EMA mais ces organismes continuent d'être attentifs.<sup>[51]</sup>

### **L'opposition à la vaccination**

La proportion de personnes opposée aux vaccinations tend à croître<sup>[52]</sup> mais reste marginale (moins de 3% des parents aux États-Unis en 2004<sup>[53]</sup> , avec une grande disparité régionale, cette proportion pouvant atteindre près de 20% dans certains endroits<sup>[54]</sup> ). Cette opposition repose essentiellement sur la crainte d'effets secondaires<sup>[55]</sup> plus ou moins importants, comme la controverse concernant autisme et vaccins.

Un autre type d'argument donné est l'opposition, de principe, à toute obligation.

Cette opposition semble plus importante dans les classes socio-professionnelles les plus élevées<sup>[56]</sup>.

Le rôle informatif des professionnels de santé est important : si ces derniers ne sont pas eux-même convaincu de l'intérêt des vaccins, le taux d'opposition de leurs patients augmente alors sensiblement<sup>[57]</sup>.

## Notes et références

- [1] *Guide illustré des médecines d'Asie* (<http://books.google.fr/books?id=AwM90-X0g4cC&pg=PT34>), collectif 1998 ISBN 2880861950
- [2] Needham, Joseph. (1999). *Science and Civilization in China: Volume 6, Biology and Biological Technology, Part 6, Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press. Page 154
- [3] *Une histoire des microbes* p206 Patrick Berche 2007 ISBN 2742006745
- [4] Texte de la XIème lettre philosophique de Voltaire ([http://books.google.fr/books?id=nSMaAAAAYAAJ&pg=RA1-PA169&lpg=RA1-PA169&dq=voltaire+inoculation&source=bl&ots=Tc6K36BfMJ&sig=I90eCIBddX0QaQspYA7xMFA0nWY&hl=fr&ei=aACiSebLFpm1jAehk-XQBQ&sa=X&oi=book\\_result&resnum=5&ct=result#PRA1-PA162,M1](http://books.google.fr/books?id=nSMaAAAAYAAJ&pg=RA1-PA169&lpg=RA1-PA169&dq=voltaire+inoculation&source=bl&ots=Tc6K36BfMJ&sig=I90eCIBddX0QaQspYA7xMFA0nWY&hl=fr&ei=aACiSebLFpm1jAehk-XQBQ&sa=X&oi=book_result&resnum=5&ct=result#PRA1-PA162,M1))
- [5] Page 168
- [6] Voir Catriona Seth, *Les Rois aussi en mouraient. Les Lumières en lutte contre la petite vérole*, Paris, Desjonquères, 2008.
- [7] *Sudhoffs Archiv*, vol. 90 (2), p. 219-232, 2006, Stuttgart, Allemagne.
- [8] Biographie de Louis Pasteur ([http://www.academie-sciences.fr/fondations/lp\\_bio.htm](http://www.academie-sciences.fr/fondations/lp_bio.htm))
- [9] Parfois deux bactéries ou virus peuvent déclencher la même réponse immunitaire (exemple : vaccine et variole).
- [10] Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK, *Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens* (<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/357/19/1903>), *N Eng J Med*, 2007;357:1903-1915
- [11] Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, *Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study* (<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608603815/abstract>), *Lancet*, 2008;371:821-827
- [12] virologue, *Centre de recherche en infectiologie*, Université Laval
- [13] Communication orale au congrès 2008 de l'Association francophone pour le savoir (Acfas) Source (article du journal *Le Devoir* (<http://www.ledevoir.com/2008/05/07/188652.html>))
- [14] L'intérêt du BCG est sujet à contestations. Il n'est pas pratiqué par exemple aux États-Unis d'Amérique, en Belgique, aux Pays-Bas. Il a fait partie des vaccins obligatoires en France du 5 janvier 1950 au 17 juillet 2007 pour tous les enfants avant 6 ans
- [15] Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group, *Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States* (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/298/18/2155>), *JAMA*, 2007;298:2155-2163
- [16] "Les campagnes d'éradication reposant entièrement ou essentiellement sur la vaccination de masse furent couronnées de succès dans quelques pays mais échouèrent dans la plupart des cas.", L'éradication mondiale de la variole, rapport final de la Commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole, décembre 1979.
- [17] source : *Quid 2006*
- [18] HAS française (2007) ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche\\_bum\\_gardasil.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_bum_gardasil.pdf))
- [19] Assurance maladie, *ameli.fr* (Mise à jour 14 janvier 2009) (<http://www.ameli.fr/assures/offre-de-prevention/risques-et-maladies/prevenir-le-cancer-du-col-de-l-8217-uterus/la-vaccination-hpv-oui-mais-8230.php?page=print>)
- [20] page d'informations "Santé-voyages" sur le site du CHU de Rouen ([http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/sante\\_voyages/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/sante_voyages/))
- [21] <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2005/s03/fr/>
- [22] R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellström - *Éléments d'épidémiologie* éd. OMS 1994, p 85.
- [23] (en)[pdf] *Environmental Justice, Science, and Public Health*, Steve Wing ([http://www.researchethics.org/uploads/pdf/SteveEJHP\(1\).pdf](http://www.researchethics.org/uploads/pdf/SteveEJHP(1).pdf))
- [24] Michel Georget, *Vaccinations*, éd. Dangles, p 237
- [25] (en)[pdf] *Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention : first report* (Bull of WHO 1979 : 57 (5) : 819-827) ([http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1979/Vol57-No5/bulletin\\_1979\\_57\(5\)\\_819-827.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1979/Vol57-No5/bulletin_1979_57(5)_819-827.pdf))
- [26] Michel Georget, *Vaccinations*, éd. Dangles

- [27] (en) *Smallpox vaccination and adverse events* sur le site de la CDC (<http://www.bt.cdc.gov/training/smallpoxvaccine/reactions/encephalitis.html>)
- [28] (en) *Encephalitis Complicating Smallpox Vaccination* (abstract en ligne) (<http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/abstract/60/7/925>), Augusto Miravalle, Karen L. Roos, Arch Neurol. 2003;60:925-928.
- [29] (en) *Eczema Vaccinatum : General* sur le site de la CDC ([http://www.bt.cdc.gov/training/smallpoxvaccine/reactions/ec\\_vac.html](http://www.bt.cdc.gov/training/smallpoxvaccine/reactions/ec_vac.html))
- [30] (en) *Eczema Vaccinatum — A Timely Reminder* (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/346/17/1287>), Allon E. Moses, Ronit Cohen-Poradosu, NEJM, 2002,346:1287
- [31] (en)[pdf] *Eczema vaccinatum* (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/22/2/259>), Audrey H. Reynolds, and Howard A. Joos, Pediatrics 1958;22:259-267
- [32] Smallpox : what the dermatologist should know SKINmed 3(4):197-208, 2004 ([http://www.medscape.com/viewarticle/483590\\_10](http://www.medscape.com/viewarticle/483590_10))
- [33] Marmelzat WL. Malignant tumors in smallpox vaccination scars. Arch Dermatol 1968;97:406.
- [34] (en) *Osteitis caused by bacille Calmette-Guerin vaccination : a retrospective analysis of 222 cases* (abstract en ligne) ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7622909&query\\_hl=1&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7622909&query_hl=1&itool=pubmed_docsum)). Kroger L et al, J Infect Dis. 1995 Aug;172(2):574-6.
- [35] (fr) *Avenir de la vaccination par le BCG en France* (article en ligne). Pierre Bégué, Académie française de médecine (<http://www.academie-medicine.fr/vaccination/page2005.html>)
- [36] (en) [pdf] *Report of the task force on Pertussis and Pertussis immunization* (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/81/6/933>), Cherry et al, Pediatrics 1988; 81, (suppl): 939-984
- [37] (en) [pdf] *Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization* (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/81/3/345>), Walker AM et al, Pediatrics 1988,81:345-349
- [38] *The Cutter incident*, Paul Offit, Yale University Press, ISBN 0300108648 (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/extract/332/7543/733>)
- [39] Site du CDC : SV40, vaccin polio et cancer (<http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/cancer/default.htm#8>)
- [40] *Cancer risk associated with simian virus 40 contaminated polio vaccine* ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10472327&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10472327&dopt=Abstract)) Fischer SG, Weber L ; Carbone M. Anticancer Res. 1999 May-Jun;19(3B): 2173-80 (abstract)
- [41] Regis A, Vilchez, Janet S. Butel, Simian Virus 40 and Its Association with Human Lymphomas (abstract) Current Oncology Reports 2003, 5 : 372-379 (<http://www.current-reports.com/article.cfm?PubID=OR05-5-1-03&KeyWords=&Type=Abstract&CFID=10143818&CFTOKEN=44916789>)
- [42] (en)[pdf] *Some oral Poliovirus Vaccines Were Contaminated with Infectious SV40 after 1961* (<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/65/22/10273>) Rochelle Cutrone et al, Cancer Res 2005; 65(22): 10273-9
- [43] (en)[pdf] *Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine* (<http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/84/3/227>), E Miller, P Waight, P Farrington, N Andrews, J Stowe, B Taylor, Arch Dis Child 2001;84:227-229
- [44] [http://www.gsk.fr/gsk/medicament/mention\\_legale/engerixB10.htm](http://www.gsk.fr/gsk/medicament/mention_legale/engerixB10.htm) Mentions légales du vaccin EngerixB GSK §Effets indésirables
- [45] <http://www.linternaute.com/sante/medicaments/vaccin-genhevac-b-pasteur/3305036/effets-indesirables.shtml> Fiche du GenhevacB dans la Banque Claude Bernard
- [46] *Le Monde*, daté du 25 septembre 2008
- [47] Yann MIKAELOFF, Guillaume CARIDADE, Samy SUISSA, Marc TARDIEU « *Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood* », Neurology. 2008 Oct 8. pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843097>)
- [48] (en)[pdf] *Lutte contre la fièvre jaune en Afrique*, OMS 1987, p 63 à 66 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/924256091X.pdf>)
- [49] (en) *Guillain-Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults* (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/166/20/2217>), David N. Juurlink, Therese A. Stukel, Jeffrey Kwong, Alexander Kopp, Allison McGeer, Ross E. Upshur, Douglas G. Manuel, Rahim Moineddin, Kumanan Wilson, Arch Intern Med. 2006;166:2217-2221.
- [50] (en) *Page CDC du Gardasil* (<http://origin.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>) (mise à jour du 3 mars 2009)
- [51] Page Wiki du Gardasil.
- [52] Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, deHart P, Halsey N, [Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases], N Eng J med, 2009;360:1981-1988
- [53] Omer SB, Pan WK, Halsey NA et als. *Nonmedical exemptions to school immunization requirements: secular trends and association of state policies with pertussis incidence* (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/>

- abstract/296/14/175), JAMA, 2006;296:1757-1763
- [54] School Status Data Reports (<http://www.doh.wa.gov/cfh/immunize/documents/K-12exemptdata.pdf>). Washington State Department of Health, 2009
- [55] Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, Dehart MP, Stokley S, Halsey NA, *Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study* (<http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/abstract/159/5/470>), Arch Pediatr Adolesc Med, 2005;159:470-476
- [56] Smith PJ, Chu SY, Barker LE, *Children who have received no vaccines: who are they and where do they live?* (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/114/1/187>), Pediatrics, 2004;114:187-195
- [57] Salmon DA, Pan WK, Omer SB, et als. *Vaccine knowledge and practices of primary care providers of exempt vs. vaccinated children* (<http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/5752>), Hum Vaccin, 2008;4:286-291

## Liens internes

- Hyposensibilisation (allergie notamment rhume des foins)
- Chronologie des vaccins
- Semaine européenne de la vaccination

## Liens externes

### Sites scientifiques

- (fr) Vaccination sur le site de l'Académie française de médecine ([http://www.academie-medecine.fr/sites\\_thematiques/vaccination/vaccine\\_hennebique.htm](http://www.academie-medecine.fr/sites_thematiques/vaccination/vaccine_hennebique.htm))
  - (fr) Impact préventif des vaccinations en France (<http://www.retourvital.com/Vaccinations.php>)
  - (fr) Site officiel belge sur la vaccination (nombreuses questions et réponses) (<http://vaccination-info.be/vaccination/vaccination.html>)
  - (fr) Le calendrier vaccinal de l'adulte (<http://cours-de-medecine.medsante.com/infectieux/calendrier-vaccination.htm>)
  - (en) Site américain du Centers for Disease control (CDC) - informations sur les différentes vaccinations (<http://www.cdc.gov/vaccines/>)
-

# Sources et contributeurs de l'article

**Vaccination** *Source:* <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?oldid=41752075> *Contributeurs:* 16@r, A3P, A17, AntiSpam, Arnaud.Serander, Arthemis, Asabengurtza, Ayin, Belleviolette, Bob08, Boréal, Bronite, Bwass, COLETTE, Cdang, Ci-gît le sage, CoKaline, Coyau, Cqui, Cyril guilloud, Céréales Killer, Devise, Doc103, DocteurCosmos, Domsau2, DonCamillo, DrDupont, Drac, Droxiang, Démocrate, Ecritoire, Eiffele, Emirix, Erasmus, Esprit Fugace, Fafnir, François-Dominique, Gadjo, Gandalf le blanc, Garfieldairlines, Greudin, Grimlock, Groom Da Oger, Grumior, Guérin Nicolas, Gédé, Hercule, Hégésippe Cormier, IAlex, Ifernyen, Iq, JLM, Jakram, Jaucourt, Jborme, Kelson, Khayman, Klemboiss86, Kokin, L'amateur d'aéroplanes, L'horrifiant engoulevant casse-moloch écraseroc, L'horrifiant engoulvent casse-moloch écraseroc, Larzac, Le gorille, Leridant, Lionel Labeste, Litlok, Look41, Looler, Louisym, Loic, Ludovic89, Lyondif02, Marc Mongenet, Marvoir, Mathéo74, McSly, Med, Mirgolth, Mith, Moez, Mouxmousse13, Mrc2000, Mutatis mutandis, Nanoxyde, Nguyenld, Nono64, Oblic, Orthogaffe, Padawane, Papillus, Pfinge, Phe, Pingui-King, Pixeltoo, Po mercier, Pymouss44, Renato Caniatti, Ronansandford, Rémi, Sam Hocevar, Sanao, Sebleouf, Shakki, Sherbrooke, Ske, Sophos, Spedona, Tabl-trai, Tennisfan, Tibo217, Tieum, Toony, Vierlio, Vlad, Wishmaster, Xic667, Zelda, 234 modifications anonymes

# Source des images, licences et contributeurs

**Image:Louis Léopold Boilly - L'innoculation.jpg** Source: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fichier:Louis\\_Léopold\\_Boilly\\_-\\_L'innoculation.jpg](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fichier:Louis_Léopold_Boilly_-_L'innoculation.jpg)  
Licence: inconnu Contributeurs: Louis-Léopold Boilly (1761-1845)

**Image:vaccination.jpg** Source: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fichier:Vaccination.jpg> Licence: Public Domain Contributeurs: -

**Image:vaccination campagne.jpg** Source: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fichier:Vaccination\\_campagne.jpg](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fichier:Vaccination_campagne.jpg) Licence: Public Domain  
Contributeurs: 17 juin 2004 à 14:20 . . . 700×459 (62 827 octets) (campagne de vaccination aux Etats unis en 1972)

---

## Licence

---

Version 1.2, November 2002

Copyright (C) 2000,2001,2002 Free Software Foundation, Inc.  
 51 Franklin St, Fifth Floor, Boston, MA 02110-1301 USA  
 Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies  
 of this license document, but changing it is not allowed.

### 0. PREAMBLE

The purpose of this License is to make a manual, textbook, or other functional and useful document "free" in the sense of freedom: to assure everyone the effective freedom to copy and redistribute it, with or without modifying it, either commercially or noncommercially. Secondly, this License preserves for the author and publisher a way to get credit for their work, while not being considered responsible for modifications made by others.

This License is a kind of "copyleft", which means that derivative works of the document must themselves be free in the same sense. It complements the GNU General Public License, which is a copyleft license designed for free software.

We have designed this License in order to use it for manuals for free software, because free software needs free documentation: a free program should come with manuals providing the same freedoms that the software does. But this License is not limited to software manuals; it can be used for any textual work, regardless of subject matter or whether it is published as a printed book. We recommend this License principally for works whose purpose is instruction or reference.

### 1. APPLICABILITY AND DEFINITIONS

This License applies to any manual or other work, in any medium, that contains a notice placed by the copyright holder saying it can be distributed under the terms of this License. Such a notice grants a world-wide, royalty-free license, unlimited in duration, to use that work under the conditions stated herein. The "Document", below, refers to any such manual or work. Any member of the public is a licensee, and is addressed as "you". You accept the license if you copy, modify or distribute the work in a way requiring permission under copyright law.

A "Modified Version" of the Document means any work containing the Document or a portion of it, either copied verbatim, or with modifications and/or translated into another language.

A "Secondary Section" is a named appendix or a front-matter section of the Document that deals exclusively with the relationship of the publishers or authors of the Document to the Document's overall subject (or to related matters) and contains nothing that could fall directly within that overall subject. (Thus, if the Document is in part a textbook of mathematics, a Secondary Section may not explain any mathematics.) The relationship could be a matter of historical connection with the subject or with related matters, or of legal, commercial, philosophical, ethical or political position regarding them.

The "Invariant Sections" are certain Secondary Sections whose titles are designated, as being those of Invariant Sections, in the notice that says that the Document is released under this License. If a section does not fit the above definition of Secondary then it is not allowed to be designated as Invariant. The Document may contain zero Invariant Sections. If the Document does not identify any Invariant Sections then there are none.

The "Cover Texts" are certain short passages of text that are listed, as Front-Cover Texts or Back-Cover Texts, in the notice that says that the Document is released under this License. A Front-Cover Text may be at most 5 words, and a Back-Cover Text may be at most 25 words.

A "Transparent" copy of the Document means a machine-readable copy, represented in a format whose specification is available to the general public, that is suitable for revising the document straightforwardly with generic text editors or (for images composed of pixels) generic paint programs or (for drawings) some widely available drawing editor, and that is suitable for input to text formatters or for automatic translation to a variety of formats suitable for input to text formatters. A copy made in an otherwise Transparent file format whose markup, or absence of markup, has been arranged to thwart or discourage subsequent modification by readers is not Transparent. An image format is not Transparent if used for any substantial amount of text. A copy that is not "Transparent" is called "Opaque".

Examples of suitable formats for Transparent copies include plain ASCII without markup, Texinfo input format, LaTeX input format, SGML or XML using a publicly available DTD, and standard-conforming simple HTML, PostScript or PDF designed for human modification. Examples of transparent image formats include PNG, XCF and JPG. Opaque formats include proprietary formats that can be read and edited only by proprietary word processors, SGML or XML for which the DTD and/or processing tools are not generally available, and the machine-generated HTML, PostScript or PDF produced by some word processors for output purposes only.

The "Title Page" means, for a printed book, the title page itself, plus such following pages as are needed to hold, legibly, the material this License requires to appear in the title page. For works in formats which do not have any title page as such, "Title Page" means the text near the most prominent appearance of the work's title, preceding the beginning of the body of the text.

A section "Entitled XYZ" means a named subunit of the Document whose title either is precisely XYZ or contains XYZ in parentheses following text that translates XYZ in another language. (Here XYZ stands for a specific section name mentioned below, such as "Acknowledgements", "Dedications", "Endorsements", or "History".) To "Preserve the Title" of such a section when you modify the Document means that it remains a section "Entitled XYZ" according to this definition.

The Document may include Warranty Disclaimers next to the notice which states that this License applies to the Document. These Warranty Disclaimers are considered to be included by reference in this License, but only as regards disclaiming warranties: any other implication that these Warranty Disclaimers may have is void and has no effect on the meaning of this License.

### 2. VERBATIM COPYING

You may copy and distribute the Document in any medium, either commercially or noncommercially, provided that this License, the copyright notices, and the license notice saying this License applies to the Document are reproduced in all copies, and that you add no other conditions whatsoever to those of this License. You may not use technical measures to obstruct or control the reading or further copying of the copies you make or distribute. However, you may accept compensation in exchange for copies. If you distribute a large enough number of copies you must also follow the conditions in section 3.

You may also lend copies, under the same conditions stated above, and you may publicly display copies.

### 3. COPYING IN QUANTITY

If you publish printed copies (or copies in media that commonly have printed covers) of the Document, numbering more than 100, and the Document's license notice requires Cover Texts, you must enclose the copies in covers that carry, clearly and legibly, all these Cover Texts: Front-Cover Texts on the front cover, and Back-Cover Texts on the back cover. Both covers must also clearly and legibly identify you as the publisher of these copies. The front cover must present the full title with all words of the title equally prominent and visible. You may add other material on the covers in addition. Copying with changes limited to the covers, as long as they preserve the title of the Document and satisfy these conditions, can be treated as verbatim copying in other respects.

If the required texts for either cover are too voluminous to fit legibly, you should put the first ones listed (as many as fit reasonably) on the actual cover, and continue the rest onto adjacent pages.

If you publish or distribute Opaque copies of the Document numbering more than 100, you must either include a machine-readable Transparent copy along with each Opaque copy, or state in or with each Opaque copy a computer-network location from which the general network-using public has access to download using public-standard network protocols a complete Transparent copy of the Document, free of added material. If you use the latter option, you must take reasonably prudent steps, when you begin distribution of Opaque copies in quantity, to ensure that this Transparent copy will remain thus accessible at the stated location until at least one year after the last time you distribute an Opaque copy (directly or through your agents or retailers) of that edition to the public.

If it is requested, but not required, that you contact the authors of the Document well before redistributing any large number of copies, to give them a chance to provide you with an updated version of the Document.

### 4. MODIFICATIONS

You may copy and distribute a Modified Version of the Document under the conditions of sections 2 and 3 above, provided that you release the Modified Version under precisely this License, with the Modified Version filling the role of the Document, thus licensing distribution and modification of the Modified Version to whoever possesses a copy of it. In addition, you must do these things in the Modified Version:

1. Use in the Title Page (and on the covers, if any) a title distinct from that of the Document, and from those of previous versions (which should, if there were any, be listed in the History section of the Document). You may use the same title as a previous version if the original publisher of that version gives permission.
2. List on the Title Page, as authors, one or more persons or entities responsible for authorship of the modifications in the Modified Version, together with at least five of the principal authors of the Document (all of its principal authors, if it has fewer than five), unless they release you from this requirement.
3. State on the Title page the name of the publisher of the Modified Version, as the publisher.
4. Preserve all the copyright notices of the Document.
5. Add an appropriate copyright notice for your modifications adjacent to the other copyright notices.
6. Include, immediately after the copyright notices, a license notice giving the public permission to use the Modified Version under the terms of this License, in the form shown in the Addendum below.
7. Preserve in that license notice the full lists of Invariant Sections and required Cover Texts given in the Document's license notice.

8. Include an unaltered copy of this License.
9. Preserve the section Entitled "History", Preserve its Title, and add to it an item stating at least the title, year, new authors, and publisher of the Modified Version as given on the Title Page. If there is no section Entitled "History" in the Document, create one stating the title, year, authors, and publisher of the Document as given on its Title Page, then add an item describing the Modified Version as stated in the previous sentence.
10. Preserve the network location, if any, given in the Document for public access to a Transparent copy of the Document, and likewise the network locations given in the Document for previous versions it was based on. These may be placed in the "History" section. You may omit a network location for a work that was published at least four years before the Document itself, or if the original publisher of the version it refers to gives permission.
11. For any section Entitled "Acknowledgements" or "Dedications", Preserve the Title of the section, and preserve in the section all the substance and tone of each of the contributor acknowledgements and/or dedications given therein.
12. Preserve all the Invariant Sections of the Document, unaltered in their text and in their titles. Section numbers or the equivalent are not considered part of the section titles.
13. Delete any section Entitled "Endorsements". Such a section may not be included in the Modified Version.
14. Do not retitle any existing section to be Entitled "Endorsements" or to conflict in title with any Invariant Section.
15. Preserve any Warranty Disclaimers.

If the Modified Version includes new front-matter sections or appendices that qualify as Secondary Sections and contain no material copied from the Document, you may at your option designate some or all of these sections as invariant. To do this, add their titles to the list of Invariant Sections in the Modified Version's license notice. These titles must be distinct from any other section titles.

You may add a section Entitled "Endorsements", provided it contains nothing but endorsements of your Modified Version by various parties--for example, statements of peer review or that the text has been approved by an organization as the authoritative definition of a standard.

You may add a passage of up to five words as a Front-Cover Text, and a passage of up to 25 words as a Back-Cover Text, to the end of the list of Cover Texts in the Modified Version. Only one passage of Front-Cover Text and one of Back-Cover Text may be added by (or through arrangements made by) any one entity. If the Document already includes a cover text for the same cover, previously added by you or by arrangement made by the same entity you are acting on behalf of, you may not add another; but you may replace the old one, on explicit permission from the previous publisher that added the old one.

The author(s) and publisher(s) of the Document do not by this License give permission to use their names for publicity for or to assert or imply endorsement of any Modified Version.

## 5.COMBINING DOCUMENTS

You may combine the Document with other documents released under this License, under the terms defined in section 4 above for modified versions, provided that you include in the combination all of the Invariant Sections of all of the original documents, unmodified, and list them all as Invariant Sections of your combined work in its license notice, and that you preserve all their Warranty Disclaimers.

The combined work need only contain one copy of this License, and multiple identical Invariant Sections may be replaced with a single copy. If there are multiple Invariant Sections with the same name but different contents, make the title of each such section unique by adding at the end of it, in parentheses, the name of the original author or publisher of that section if known, or else a unique number. Make the same adjustment to the section titles in the list of Invariant Sections in the license notice of the combined work.

In the combination, you must combine any sections Entitled "History" in the various original documents, forming one section Entitled "History"; likewise combine any sections Entitled "Acknowledgements", and any sections Entitled "Dedications". You must delete all sections Entitled "Endorsements."

## 6.COLLECTIONS OF DOCUMENTS

You may make a collection consisting of the Document and other documents released under this License, and replace the individual copies of this License in the various documents with a single copy that is included in the collection, provided that you follow the rules of this License for verbatim copying of each of the documents in all other respects.

You may extract a single document from such a collection, and distribute it individually under this License, provided you insert a copy of this License into the extracted document, and follow this License in all other respects regarding verbatim copying of that document.

## 7.AGGREGATION WITH INDEPENDENT WORKS

A compilation of the Document or its derivatives with other separate and independent documents or works, in or on a volume of a storage or distribution medium, is called an "aggregate" if the copyright resulting from the compilation is not used to limit the legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. When the Document is included in an aggregate, this License does not apply to the other works in the aggregate which are not themselves derivative works of the Document.

If the Cover Text requirement of section 3 is applicable to these copies of the Document, then if the Document is less than one half of the entire aggregate, the Document's Cover Texts may be placed on covers that bracket the Document within the aggregate, or the electronic equivalent of covers if the Document is in electronic form. Otherwise they must appear on printed covers that bracket the whole aggregate.

## 8.TRANSLATION

Translation is considered a kind of modification, so you may distribute translations of the Document under the terms of section 4. Replacing Invariant Sections with translations requires special permission from their copyright holders, but you may include translations of some or all Invariant Sections in addition to the original versions of these Invariant Sections. You may include a translation of this License, and all the license notices in the Document, and any Warranty Disclaimers, provided that you also include the original English version of this License and the original versions of those notices and disclaimers. In case of a disagreement between the translation and the original version of this License or a notice or disclaimer, the original version will prevail.

If a section in the Document is Entitled "Acknowledgements", "Dedications", or "History", the requirement (section 4) to Preserve its Title (section 1) will typically require changing the actual title.

## 9.TERMINATION

You may not copy, modify, sublicense, or distribute the Document except as expressly provided for under this License. Any other attempt to copy, modify, sublicense or distribute the Document is void, and will automatically terminate your rights under this License. However, parties who have received copies, or rights, from you under this License will not have their licenses terminated so long as such parties remain in full compliance.

## 10.FUTURE REVISIONS OF THIS LICENSE

The Free Software Foundation may publish new, revised versions of the GNU Free Documentation License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns. See <http://www.gnu.org/copyleft/>.

Each version of the License is given a distinguishing version number. If the Document specifies that a particular numbered version of this License "or any later version" applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that specified version or of any later version that has been published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document does not specify a version number of this License, you may choose any version ever published (not as a draft) by the Free Software Foundation.

## How to use this License for your documents

To use this License in a document you have written, include a copy of the License in the document and put the following copyright and license notices just after the title page:

Copyright (c) YEAR YOUR NAME.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.2

or any later version published by the Free Software Foundation;

with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU

Free Documentation License".

If you have Invariant Sections, Front-Cover Texts and Back-Cover Texts, replace the "with...Texts." line with this:

with the Invariant Sections being LIST THEIR TITLES, with the

Front-Cover Texts being LIST, and with the Back-Cover Texts being LIST.

If you have Invariant Sections without Cover Texts, or some other combination of the three, merge those two alternatives to suit the situation.

If your document contains nontrivial examples of program code, we recommend releasing these examples in parallel under your choice of free software license, such as the GNU General Public License, to permit their use in free software.