HAL
open science

Information et prise en charge du patient dans le cadre de la vaccination anti-grippale : rôle du pharmacien à l'officine

Victorien Thomas

To cite this version:

Victorien Thomas. Information et prise en charge du patient dans le cadre de la vaccination anti-grippale : rôle du pharmacien à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732180

HAL Id: hal-01732180

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732180v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 17 septembre 2014

sur un sujet dédié à :

INFORMATION ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT DANS LE CADRE DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE RÔLE DU PHARMACIEN A L'OFFICINE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Victorien THOMAS
né le 17 décembre 1988

Membres du Jury

Président :	Monsieur Raphaël DUVAL	Professeur à la faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Monsieur Gabriel TROCKLE	Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
	Madame Françoise GERARD	Pharmacien d'officine
	Monsieur Mihayl VARBANOV	Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON

Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*

Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse Monsieur Raphaël DUVAL

Professeur de Microbiologie clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour avoir accepté de diriger et de présider cette thèse.

Pour m'avoir conseillé tout au long de l'élaboration.

Pour votre entière implication.

Pour vos enseignements pendant mon cursus

Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

A mes juges

A Monsieur Gabriel TROCKLE

Maitre de conférences en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail

Pour vos enseignements et votre implication dans la filière officine

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

A Madame Françoise GERARD

Pharmacien d'officine titulaire à Nancy

Pour avoir accepté de juger ce travail

Pour m'avoir accueilli en stage pendant ces six mois

Pour votre professionnalisme et votre disponibilité

Pour m'avoir permis de réaliser cette enquête

Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance ainsi que mes chaleureux remerciements

A Monsieur Mihayl VARBANOV

Maitre de conférences en Immuno-Virologie à la faculté de Pharmacie à Nancy

Pour avoir accepté d'examiner mon travail

Veuillez trouver ici l'expression de mon entière gratitude

A l'équipe de la pharmacie Gueutal à Thaon

A Pierre

Pour m'avoir enseigné les fondements de la discipline

Pour sa disponibilité et son accueil

Pour sa bonne humeur

A toute l'équipe

Pour m'avoir chaleureusement accueilli pour ma première expérience professionnelle en officine

Pour la transmission de votre expérience mais aussi pour tous les bons moments passés avec vous

Je vous en remercie chaleureusement

A l'équipe de la pharmacie de la Ligne Bleue à Epinal

A Mr Lionel Vejux

Pour m'avoir permis de découvrir une autre facette de la profession

Pour le partage de votre expérience professionnelle

Pour tous bons moments passés en votre compagnie

A toute l'équipe

Pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité

Je vous adresse mes sincères remerciements

A l'équipe de la pharmacie du CHU Jean Monnet à Epinal

Pour votre accueil et votre intégration

Pour tous les instants passés à vos côtés

A mes co-externes et surtout Aurélien pour m'avoir supporté pendant le stage

Je vous remercie tous et plus particulièrement Marina, Zaza, Sonia, Momo et Marie

A la pharmacie du Grand Verger à Nancy

Pour avoir permis le bon déroulement de mon stage et de mon enquête

Pour votre transmission de savoir et d'expérience

Pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

A Romain : pour ta bonne humeur et ton professionnalisme ; je suis persuadé que tout te réussira

Je vous adresse tous mes sincères remerciements

A ma mère

Même si l'on se voit moins, ça ne change pas le fait que tu es et sera toujours présente pour moi.
Un énorme merci pour ton dévouement pendant toutes ces années, ton soutien et ton amour maternel.

A mon père

Pour m'avoir apporté ton aide depuis toujours.
Pour avoir cru en mes capacités et t'être toujours investi pour moi.
Merci infiniment pour ton affection, ton engagement et tes encouragements.

A Georgette, mon frère

Pour m'avoir supporté et épaulé pendant toutes ces années.
Croque la vie à pleines dents et profites en bien ! (mais pas trop …).
Pour couronner l'ensemble, garde en tête de rester toujours chique et de ne ramener pas trop ta fraise…
Je te souhaite le meilleur dans tous les domaines, tu le mérites.
Que Dieu te prothèse.

A ma famille

Merci à toutes et tous, pour votre indéfectible soutien et tout votre amour.
Je pense fort à vous où que vous soyez.

A Chloé

Pour ton accompagnement (motivation, encouragements et pour toutes les corrections) durant cette thèse.
Je te remercie de tout mon cœur pour ton amour, ta joie de vivre et pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.
Je suis totalement convaincu de ta grande valeur en tant que médecin, je suis très fier de toi et serai toujours à tes cotés lors de ta carrière.
Je nous souhaite le meilleur pour tous nos projets de vie à venir.
Je t'aime fort

A Delphine

A ma compatriote, à ma fidèle amie, tu es la personne idéale qui complète Bob. Sensible, attentionnée et volontaire, je te souhaite de réaliser toutes tes envies sur un plan personnel et professionnel.
Les vosgiens restent les meilleurs.
Merci pour tout et vive la schlitt et les Dauphins d'Epinal.

A Benoit

A mon binôme, à mon meilleur ami, qui a été et sera toujours à mes
côtés quelles que soient les circonstances. Ta réussite dans tous les domaines n'est pas due au hasard et elle m'a toujours impressionné et inspiré. Travailleur, brillant et ambitieux, mais toujours disponible pour moi, la bio ne constitue qu'un atout de plus dans ta manche. Quel que soit ton avenir, je ne me fais aucun souci pour vous deux et vous souhaite sincèrement de réussir toutes vos entreprises futures.
Merci beaucoup et pour tout Bobette.

A Carole

A ma voisine d'amphi, à Tatou, à une amie proche. Je te remercie de m'avoir toujours conseillé et écouté. Pour ces bons moments en ta compagnie, merci beaucoup. Même si ce n'est pas ma tasse de thé, je vous souhaite de tout cœur que votre expédition meusienne soit la meilleure possible.
Je vous souhaite plein de bonnes choses pour la suite !!!

A Alex

A mon ami de pharma de la première heure, à notre passion commune du sport et des grosses têtes, merci d'avoir partagé avec moi de très bon moments. Je suis persuadé que ta mise au vert (Dun) se passera au mieux. Je vous souhaite le meilleur pour vos projets de vie futurs. Continue tes traits d'esprit, tu seras toujours maitre dans la matière.
« Le génie, c'est d'avoir du talent tout le temps ; le talent, c'est d'avoir du génie de temps à autre ; l'intelligence, c'est de savoir que l'on n'a ni génie, ni talent. »

A Hélène, Pierre, Aurélien, Mike, Julie, Stéphane, X@v, Marie, Axel, Mark, Emilie, P-J, Anne-So, Loïc, les Deps, Clément, Chloé, Nico, Alix, Claire, Agathe, Max, Amélie, Emmeline, Benoit, Anne-Christelle, Matthieu...

A tous mes ami(e)s de fac et d'ailleurs que j'oublie de citer…

Merci à toutes et tous pour tous les bons moments (passés et futurs) en votre compagnie.

A Georges Nespresso pour m'avoir aidé à rédiger cette thèse.

Table des matières

Liste des figures iii
Liste des tableaux v
Liste des abréviations vi
Introduction 1
..... 2
I. La grippe : virus, physiopathologie, traitement et prévention 2
1. Le virus 3
1.1. Classification 3
1.2. Structure des virus grippaux 4
1.3. Le cycle de réplication virale 8
1.4. Variabilité antigénique 11
1.5. Hypothèses d'adaptation d'un virus animal à l'Homme 12
2. Physiopathologie 13
2.1. Epidémiologie 13
2.1.1. La grippe simple 14
2.1.2. Les formes compliquées 15
2.1.3. Les atteintes extra-pulmonaires 16
2.1.4. La grippe maligne 17
3. Prélèvement et diagnostic 17
3.1. Prélèvement 18
3.2. Transport 19
3.3. Diagnostic rapide 19
3.4. Cultures cellulaires 21
3.5. Détermination du sous-type 23
3.6. Détection du génome 25
4. Traitements de la grippe 26
4.1. Les antiviraux 27
4.1.1. Les inhibiteurs de la protéine M2 27
4.1.2. Les inhibiteurs de neuraminidase Ina 28
4.2. Stratégies et indications 30

4.3. Perspectives 31
5. Prévention 32
5.1. Mesures non spécifiques 32
5.2. Mesures spécifiques 34
5.3. Réseaux de surveillance 40
II. Enquête sur la vaccination grippale 42
1. Objectifs de l'enquête 43
2. Matériel et méthode 44
3. Résultats 48
3.1. Résultats généraux 48
3.2. Résultats concernant la vaccination 53
3.3. Raisons invoquées à la non vaccination 55
3.4. Qui vaccine ? 58
3.5. Qui sensibilise ? 61
3.6. Sujets sur lesquels les patients veulent être sensibilisés 65
3.7. La campagne de 2009 69
3.8. Focalisation sur la population des 50 et plus 75
4. Discussion et perspectives 79
4.1. Enseignements et réponses 79
4.2. Limites de l'enquête 81
4.3. Rôle du pharmacien. 82
Conclusion 84
Bibliographie 85
Annexes 92
Annexe 1 : Graphique d'évolution du pourcentage de vaccination d'après le GEIG 92
Annexe 2 : Première version du questionnaire d'enquête 93
Annexe 3 : Exemple d'un questionnaire rempli 95
Annexe4 : Raisons données à la non vaccination chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées 97

Liste des figures

Figure 1 Répartition des Influenza virus en fonction des espèces (3) 3
Figure 2 Virus grippal en microscopie électronique (2) 4
Figure 3 Structure d'un virus de type A (3) 5
Figure 4 Représentation schématique d'un monomère de HA (4) 6
Figure 5 Cycle de réplication du virus de la grippe (3) 8
Figure 6 Liaisons cétosidiques possibles(8) 9
Figure 7 Transmission interespèces des virus influenza A (12) 12
Figure 8 Toux avec projections de gouttelettes de Pflügle (2) 14
Figure 9 Prélèvement par écouvillonnage nasal (25) 18
Figure 10 Résultat d'un test rapide par bandelette immunochromatatographique (2) 20
Figure 11 Principe de la génétique inverse (33) 22
Figure 12 Test de l'IHA (35) 24
Figure 13 Mécanisme d'action des adamantanes (3) 27
Figure 14 Structures des INa (2) 29
Figure 15 Mécanisme d'action des INa (3) 29
Figure 16 Gestes de précautions d'hygiène (58) (59) 32
Figure 17 Masque de type chirurgical et masque FFP2 (61) (62) 33
Figure 18 Evolution de la mortalité attribuée à la grippe et de la couverture vaccinale antigrippale des patients de 75 ans et plus de l'hiver 1950-51 à l'hiver 2000-2001 en France (70) 37
Figure 19 Recommandations de vaccination (71) 38
Figure 20 Questionnaire définitif soumis au patient 46
Figure 21 Extrait du tableau des réponses au questionnaire 47
Figure 22 Proportion Femmes/Hommes de l'enquête 48
Figure 23 Pourcentage de vaccinés/non vaccinés 49
Figure 24 Proportion Femmes/Hommes dans les catégories vaccinés/non vaccinés 50
Figure 25 Nombres de personne en fonction de la catégorie d'âge 51
Figure 26 Répartition socio professionnelles des sondés 52
Figure 27 Evolution du pourcentage relatif de vaccinés en fonction de l'âge 53
Figure 28 Raisons de non-vaccination cette année (2013) 55
Figure 29 Raisons de non vaccination l'an dernier (2012) 56
Figure 30 Pondération des raisons de non vaccination données 57
Figure 31 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination cette année (2013) 58
Figure 32 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination l'an dernier (2012) 59
Figure 33 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination (pondéré) 60
Figure 34 Sensibilisation par le pharmacien 61
Figure 35 Sensibilisation par le médecin 62
Figure 36 Proportion de patients sensibilisés par le pharmacien parmi les non sensibilisés par le médecin 63

Figure 37 Proportion de patients sensibilisés par le pharmacien parmi ceux sensibilisés par le médecin 64
Figure 38 Items sur lesquels les non sensibilisés souhaitent être informés 65
Figure 39 Raisons mentionnées par les non sensibilisés par le pharmacien 66
Figure 40 Raisons données par les non sensibilisés par le médecin 67
Figure 41 Résultat pondéré des thèmes souhaités par les non-sensibilisés 68
Figure 42 Proportion de personnes ayant entendu parler de la grippe H1N1 69
Figure 43 Histogramme de comparaison des pourcentages de personnes ayant entendu de la grippe H1N1 71
Figure 44 Proportion de sondés chez qui la campagne de 2009 a modifié l'attitude vis à vis de la vaccination 72
Figure 45 Points sur lesquels les sondés ont changé leur comportement 73
Figure 46 Comparaison vaccinés/non vaccinés vis à vis de la modification de l'attitude après la campagne de 2009 74
Figure 47 Comparaison de pourcentages chez les vaccinés/ non vaccinés de 65 ans et plus concernant la modification de leur attitude vis à vis de la vaccination après la campagne de 2009 75
Figure 48 Pourcentage de personnes de 65ans et plus sensibilisées par le médecin 76
Figure 49 Pourcentage de personnes de 65ans et plus sensibilisées par le pharmacien 76
Figure 50 Sensibilisation par le pharmacien lorsque les patients ne sont pas sensibilisés par le médecin 77
Figure 51 Sensibilisation par le pharmacien lorsque les patients sont sensibilisés par le médecin 77
Figure 52 Comparaison de pourcentages chez les vaccinés/ non vaccinés des 50-64 ans concernant la modification de leur attitude vis à vis de la vaccination après la campagne de 2009 78

Liste des tableaux

Tableau I Organisation des segments génomiques des virus A, B et C (2) 7
Tableau II Variations antigéniques du virus et conséquences (9) 11
Tableau III Vaccins disponibles en officine (60) 35
Tableau IV Pourcentage de personnes vaccinés contre la grippe saisonnière (82) 43
Tableau V Exemple d'un tableau dynamique croisé 48
Tableau VI Nombre de femmes et d'hommes vaccinés et non vaccinés 50
Tableau VII Nombre de personnes en fonction de la catégorie socio-professionnelle 52
Tableau VIII Evolution de la proportion de personnes vaccinées entre l'an dernier et cette année 54
Tableau IX Proportions de vaccinés dans les différentes catégories d'âge 54
Tableau X Proportion des raisons données (Pondéré) 57
Tableau XI Proportion des professionnels ayant pratiqué la vaccination (pondéré) 60
Tableau XII Nombre pondéré des raisons invoquées par les non-sensibilisées 68
Tableau XIII Nombres de personnes ayant entendu parler de la grippe A/H1N1 en fonction de la catégorie socio-professionnelle 70
Tableau XIV Nombre de personnes vaccinées/non vaccinées chez qui l'attitude a changé 74
Tableau XV Evolution du nombre de vaccinés chez les 65 ans et plus 75
Tableau XVI Proportion des 65et plus vaccinés/non vaccinés chez qui la campagne de 2009 a modifié leur attitude 75

Liste des abréviations

ALD	Affection Longue Durée
ARS	Agence Régionale de Santé
CIRE	Cellules Interrégionales d'Epidémiologie
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNR	Centre National de Référence
CPK	Créatine PhosphoKinase
CSHP	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique
CSP	Code de la Santé Publique
DANA	2,3-didehydro-2-deoxy-N-acetylneuralinic acid
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GEIG	Groupe d'Expertise sur la Grippe
GROG	Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe
Ha	Hémagglutinine
HEF	Hemagglutinin-Esterase-Fusion
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
IHA	Indirect haemagglutination assay
IL	InterLeukine
IgG	Immunoglobulines de type G
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
LSB	Laboratoire de Sécurité Biologique
MDCK	Madin Darby Canine Kidney
NISN	Neuraminidase Inhibitor Susceptibility network
Na	Neuraminidase
NEP	Nuclear Export Protein
NP	NucléoProtéines
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSCOUR	Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences
PCR	Polymerase Chain Reaction
RBS	Receptor Binding Site
RENAL	Réseau National des Laboratoires Hospitaliers
RT-PCR	Reverse Transcription Polymérase Chain Reaction
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TNF	Tumor Necrosis Factor
TDR	Test de Diagnostic Rapide

Introduction

Maladie qui apparait comme courante, la grippe est en réalité une pathologie complexe qui malgré un tableau clinique relativement simple peut entrainer des complications et être responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes.

Même si le virus de la grippe a été rapidement identifié et son mode de fonctionnement expliqué, il n'en reste pas moins un adversaire redoutable. Il peut grâce à ses modifications structurelles muter et apporter de nouvelles souches à caractère potentiellement pathogène. La mise en place de réseaux de surveillance au niveau français, européen mais aussi mondial permet d'établir une surveillance rigoureuse et précise des évolutions saisonnières de la grippe ainsi que de signaler l'éventuelle apparition de pandémie.

De transmission aisée, la dissémination du virus est relativement facile. Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures préventives adaptées et ciblées. De plus, la stratégie vaccinale reste la meilleure option de défense face à ce virus et ses éventuelles complications. Elle a permis de réduire considérablement la mortalité notamment chez les personnes à risques.

Cependant, nous sommes actuellement dans un contexte possible de résurgence de pandémies. Il apparait évident qu'après la mauvaise gestion de l'épisode de grippe A/H1N1 de 2009, un climat de méfiance et de défiance de la population générale française vis-à-vis des autorités de santé s'est fortement manifesté. Une diminution non négligeable du pourcentage de vaccination contre la grippe de la population générale mais aussi des personnes à risques nettement plus vulnérables s'est produite depuis cinq ans. L'objectif d'atteindre les soixante-quinze pourcent de couverture généralisée est loin d'être atteint et doit amener les professionnels de santé à promouvoir la vaccination.

Cette thèse aura donc comme axe : « Information et prise en charge du patient dans le cadre de la vaccination anti-grippale rôle du pharmacien à l'officine ».

Dans un premier temps, nous verrons un aperçu des aspects généraux de la grippe en détaillant le virus, sa physiopathologie, son diagnostic, les réseaux de surveillance, les traitements disponibles et sa prévention.

Puis dans un deuxième temps, au travers d'une enquête réalisée à l'officine, nous tenterons de voir quelles sont les raisons de la diminution ou de l'absence de la vaccination dans la population. Puis par l'intermédiaire des résultats, nous analyserons le rôle que le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé peut jouer afin d'améliorer la couverture vaccinale.

I. La grippe : virus, physiopathologie, traitement et prévention

1. Le virus

1.1. Classification

Il n'existe pas un mais plusieurs virus de la grippe caractérisés par leur diversité, leur adaptabilité et leur variabilité. Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui comprend les Influenzavirus divisés en trois groupes A, B et C, les Thogotovirus (Thogoto virus et Dhori virus), l'Isavirus (Infectious salmon anemia virus) et les Quaranjavirus (Johnson Atoll virus et Quaranfill virus) (1) (2). Les Influenzavirus sont les virus responsables de l'infection grippale chez les Hommes et les animaux.

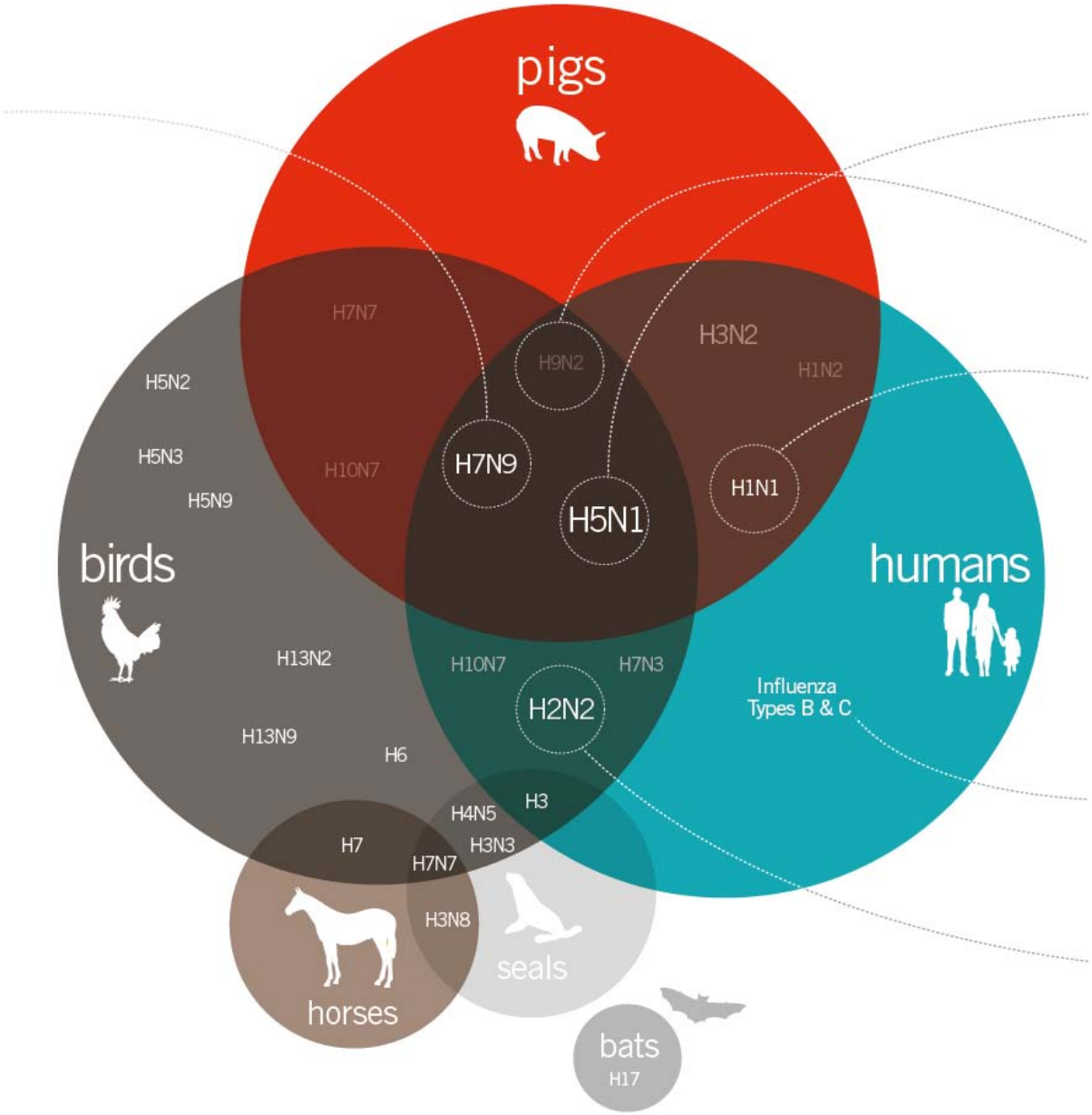


Figure 1 Répartition des Influenza virus en fonction des espèces (3)

Les virus Influenza de type B et C infectent quasi exclusivement l'Homme alors que les virus de type A infectent d'autres espèces comme les oiseaux, les porcs, les chevaux et les mammifères marins (*figure 1*).

1.2. Structure des virus grippaux

Ces trois groupes A, B et C sont subdivisés en fonction de la protéine de matrice (M) et en fonction des déterminants antigéniques de la nucléoprotéine (NP). Pour le groupe A, il existe également une classification en sous-types en fonction des propriétés antigéniques des glycoprotéines virales de surface : l'hémagglutinine (Ha) et la neuraminidase (Na). On dénombre 16 types moléculaires de Ha et 9 types moléculaires de Na. Les oiseaux sont la seule espèce hébergeant tous les sous types et sont donc considérés comme le réservoir des divers virus grippaux de type A.

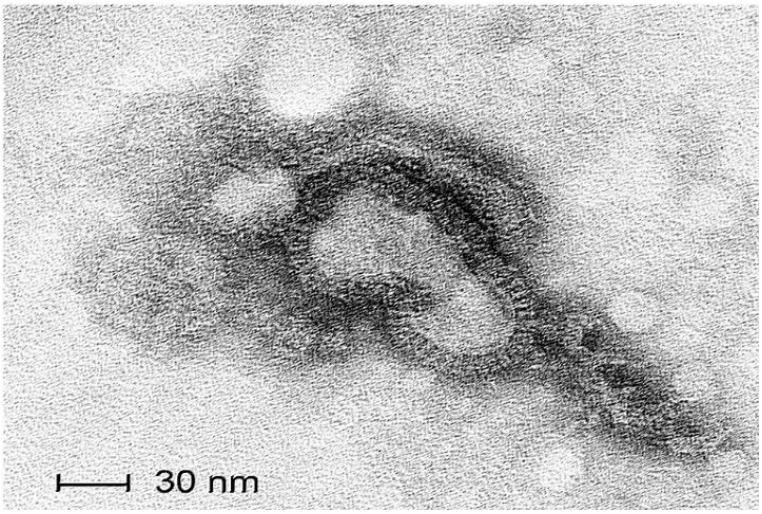


Figure 2 Virus grippal en microscopie électronique (2)

L'agent de la grippe est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'un ARN monobrin de polarité négative (*ARN* -) et segmenté (huit segments pour les groupes A et B et sept pour le groupe C). En microscopie électronique, les virus présentent une forme ovalaire ou sphérique suivant la manière de production (*in vivo* ou par culture cellulaire) (*figure 2*).

Le diamètre du virus peut varier entre 80 et 110 nanomètres (nm) pour les virus de type sphérique et peut atteindre 200 à 130 nm dans le sens de la longueur.

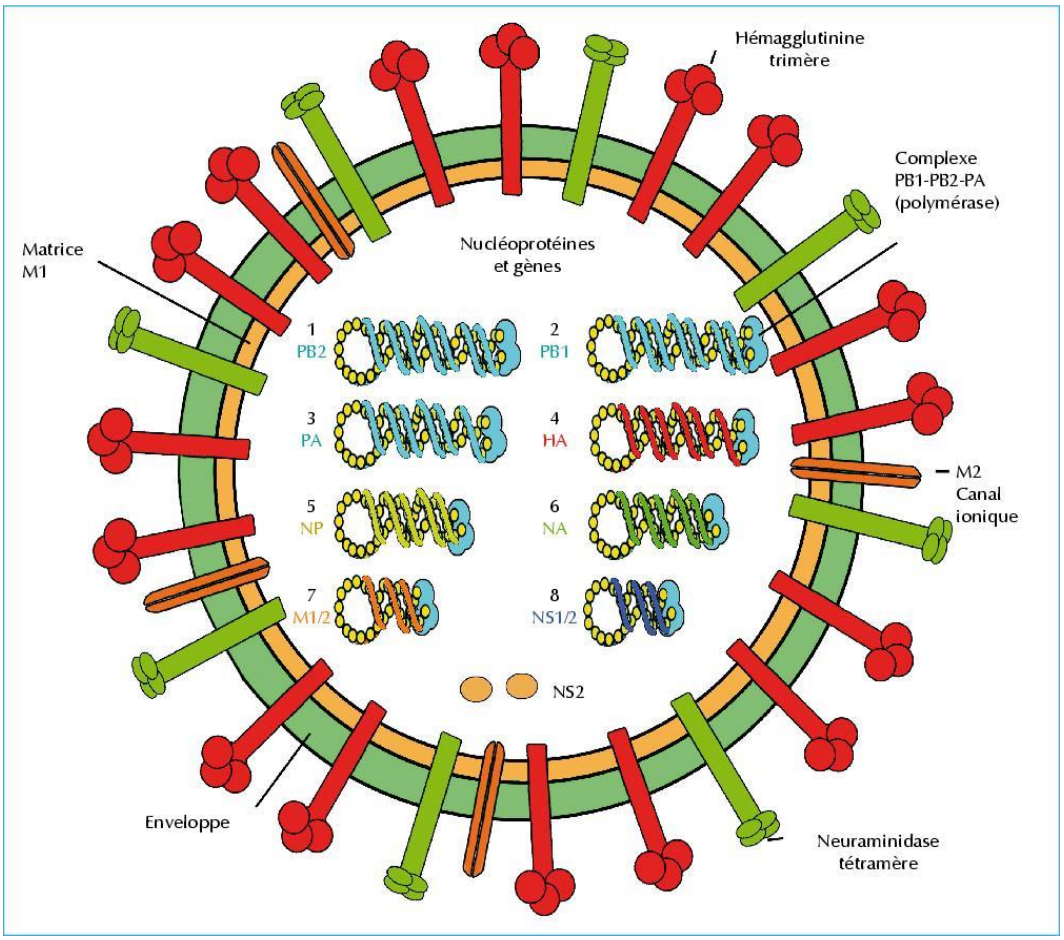


Figure 3 Structure d'un virus de type A (3)

La surface des virons est hérissée de spicules. Ces derniers sont en fait les glycoprotéines externes : l'hémagglutinine et la neuraminidase (*figure 3*).

Les virus de type C ne comportent qu'une seule glycoprotéine de surface qui a les deux fonctions de Ha et de Na : l'*hémagglutinine estérase fusion* (*HEF*). Les ARN viraux sont présents dans la particule virale sous forme de ribonucléotides. L'enveloppe virale, dérivant de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte infectée par le virus est une bicouche lipidique.

Cela explique la sensibilité du virus aux détergents et aux solvants des lipides (éther, ammoniums quaternaires par exemple), aux dérivés chlorés comme l'eau de Javel et au glutaraldéhyde.

Les protéines d'enveloppe sont enchâssées dans l'enveloppe, celles-ci sont surtout représentées par l'hémagglutinine et la neuraminidase : il existe ainsi 350 à 500 spicules d'Ha et 50 à 100 de Na par particule virale.

* L'hémagglutinine est la plus abondante des glycoprotéines externe. Chaque molécule d'Ha est divisée en deux sous-unités : Ha1 et Ha2. C'est une étape nécessaire si le virus veut avoir un pouvoir infectant. Les spicules d'Ha ont en position distale une tête globulaire où se localisent les sites de liaison du virus aux récepteurs cellulaires (*receptor binding site = RBS*). Ceux-ci sont reliés par une tige, essentiellement composée de Ha2. L'ensemble participe à la fusion des deux membranes : virale et cellulaire pendant le processus d'assemblage et de libérations des virions. L'Ha est une structure antigénique qui va induire chez l'hôte infecté une production d'anticorps dits neutralisants car inhibant le processus de l'infection. Ces sites de neutralisation se trouvent principalement sur l'Ha. Il existe une variabilité génétique relativement importante de l'Ha, surtout chez les virus du groupe A. Il existe 16 sérotypes différents notés H1 à H16 (4)(2).

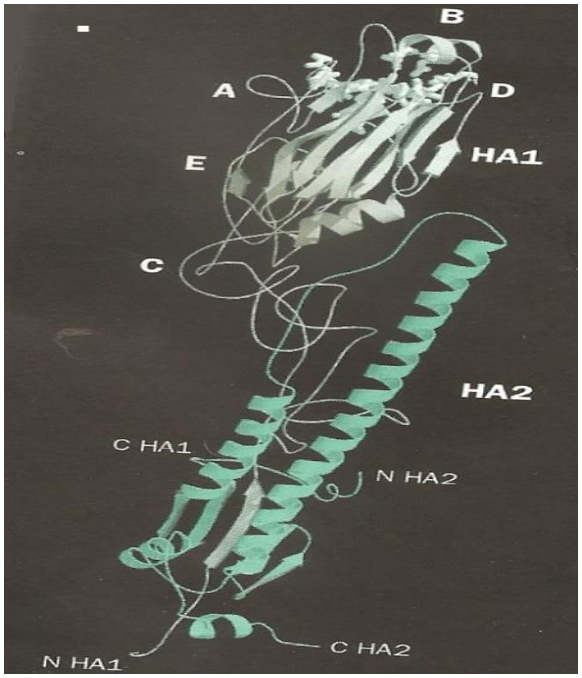


Figure 4 Représentation schématique d'un monomère de HA (4)

Le site de fixation du récepteur est positionné sur la portion Ha1, où nous retrouvons également les sites antigéniques A, B, C, D et E (*figure 4*). Le peptide de fusion change de conformation avec l'acidification des endosomes ce qui favorise la fusion des membranes virale et endosomale.

* La neuraminidase est la seconde glycoprotéine externe, elle est uniquement présente chez les virus grippaux de type A et B. Chaque spicule de Na comporte en partie globulaire distale qui a une activité sialidase. Cette activité consiste en la rupture des liaisons entre l'acide sialique et l'hémagglutinine, ce qui détruit le récepteur de l'HA. La coupure est indispensable pour la sortie des virions : ils sont détachés de la cellule hôte au niveau de l'acide sialique. Lors de leur sortie, les nouveaux virions sont recouverts de la membrane de la cellule hôte. Ils ont à leur surface des acides sialiques ce qui les rend agrégables entre eux. La neuraminidase permet de les séparer. De plus, le mucus de l'épithélium respiratoire est riche en acide sialique. Il représente un faux site de fixation pour les molécules HA, les neuraminidases permettant de les en détacher (5). On distingue neuf sérotypes : N1 à N9.

La combinaison d'un sérotype Ha et Na va donner un sous-type qui est un élément déterminant pour l'identification des virus du groupe A au niveau international. Les virus de type B et C n'ont pas de sous-type car ils sont moins variables.

Les protéines de matrice M1 et M2 constituent également la capside, M1 étant majoritaire. Elles recouvrent la surface interne de l'enveloppe du virus et viennent assurer sa rigidité par la création de liaisons. Elles créent donc des interactions avec la partie intracellulaire des glycoprotéines Ha et Na et avec les protéines internes. M2, qui est assemblée en tétramère, va former un canal transmembranaire appelé « canal à protons ». Ce dernier est la cible des antiviraux de la classe des adamantanes. Cette structure n'étant présente que chez les virus de type A, l'amantadine et la rimantadine sont inefficaces sur les groupes B et C. Pour ces deux types, la fonction de la protéine M2 est assurée par la protéine NB dans le type B et CM2 pour C (*figure 3*).

Le génome est lié à la capside. Celui-ci est donc divisé en segments spécifiques donc la fonction varie selon le type viral (*tableau I)*. L'ensemble forme la nucléocapside, qui est un assemblage hélicoïdal constitué de ribonucléoprotéines. Ces dernières, dont notamment la protéine NP majoritaire, portent les déterminants antigéniques des trois types de virus et sont en interaction avec la protéine de matrice M1.

Tableau I Organisation des segments génomiques des virus A, B et C (2)

ARN génomique	Virus grippal de type A	Virus grippal de type B	Virus grippal de type C
Segment 1	PB2	PB2	PB2
Segment 2	PB1	PB1	PB1
Segment 3	PA	PA	P3
Segment 4	Hémagglutinine	Hémagglutinine	Hémagglutinine
Segment 5	NP	NP	NP
Segment 6	Neuraminidase (NA)	NA et NB	M1 et M2
Segment 7	M1 et M2	M1 et M2	NS1 et NS2
Segment 8	NS1 et NS2	NS1 et NS2	

La nomenclature est un point important puisqu'elle permet aux experts de classifier les différentes variations du virus. Les virus sont classés par type [A, B ou C], éventuellement en précisant l'espèce concernée si ce n'est pas une souche humaine, le lieu où le virus a été identifié la première fois, le numéro de la souche, l'année d'isolement et enfin le sous type.

Par exemple pour deux souches composant le vaccin pour la saison 2013-2014 :(6)
A/California/7/2009 (H1N1) : Virus de type A, isolé en Californie, numéro d'isolement 7, année 2009 et sous type H1N1
B/Massachusetts/2/2012 : Virus de type B isolé dans le Massachusetts, numéro d'isolement 2 et année 2012 (il n'y a pas de sous-type dans le groupe B et C)

1.3. Le cycle de réplication virale

Le cycle de réplication virale est composé de plusieurs étapes (*figure 5*) (2) (3) (4)

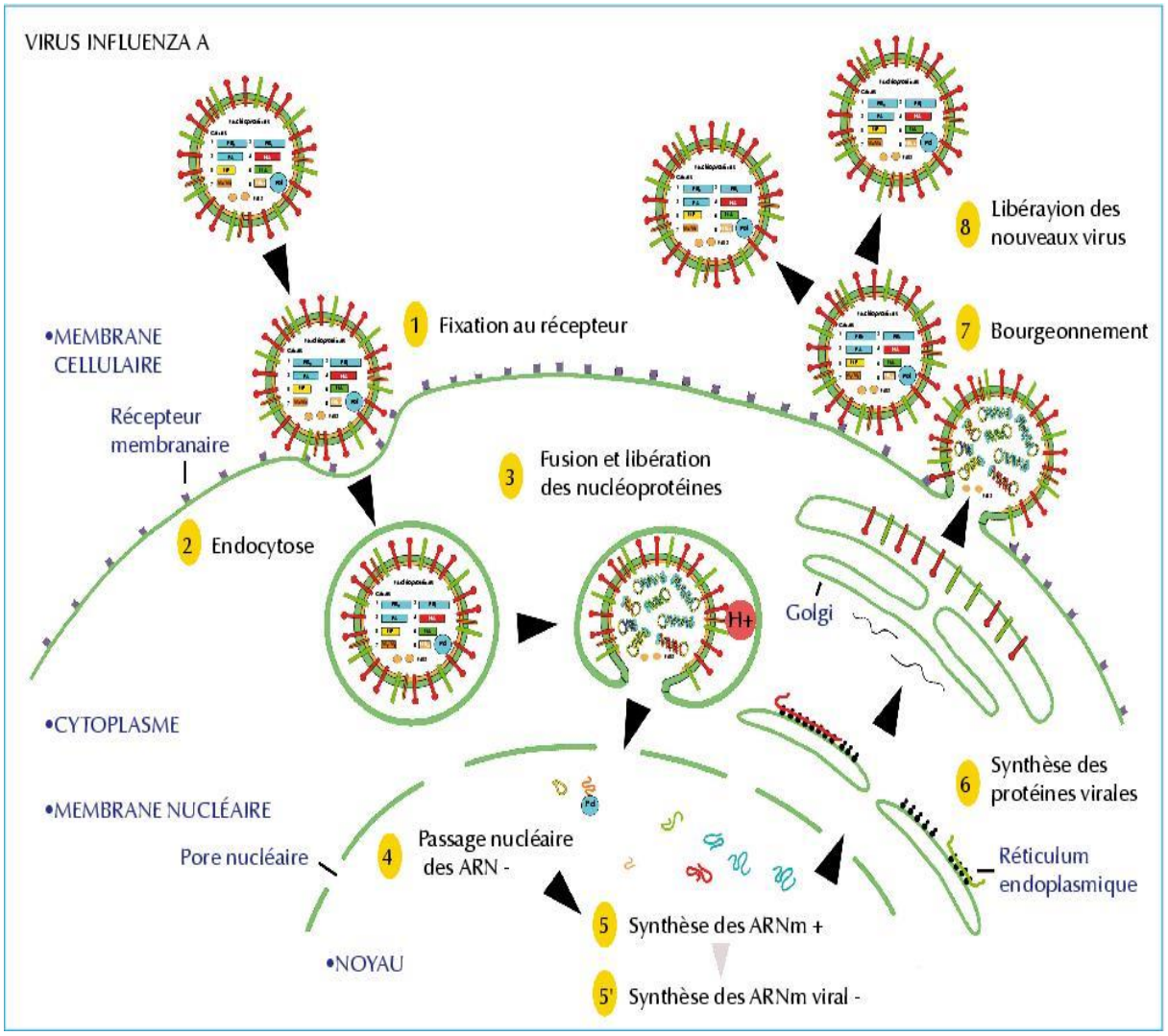


Figure 5 Cycle de réplication du virus de la grippe (3)

① La fixation au récepteur

Le virus grippal va se fixer *via* des sites lectine de la molécule Ha. Ce sont les interfaces d'interaction d'une protéine et d'un sucre. Les récepteurs des cellules épithéliales ont en bout de chaine oligosaccharidique un acide sialique.

Concernant Ha, celle-ci est synthétisée sous forme Ha0 qui est un polypeptide associé en homotrimère, lié de façon non covalente. Le clivage de Ha0 en Ha1 et Ha2 va déterminer le caractère infectant du virion et est nécessaire à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane endosomale. Ha1 et Ha2 restent liées par un pont disulfure. L'extrémité N-terminale, libérée après clivage de Ha2, va former le peptide de fusion qui va alors pouvoir interagir avec la membrane hydrophobe des cellules.

Les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire sont l'élément clé dans le cycle réplicatif du virus. Elles possèdent majoritairement des récepteurs de type Saα2,6Gal (acides sialiques liés au galactose par des liaisons cétodosidiques de type α2,6). Une liaison de type α2,3 est également possible ; elle est retrouvée pour les cellules aviaires, porcines et celles du tractus respiratoire inférieur humain (bronchioles) (7) (*figure 6*).

La spécificité d'un virus aviaire dépend donc de la présence du récepteur au site de réplication du virus. L'Ha des virus de type A adaptés à l'Homme et de type B se lient de façon préférentielle aux récepteurs à liaison SAα2,6Gal. L'acide sialique prédominant chez l'Homme est l'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac).

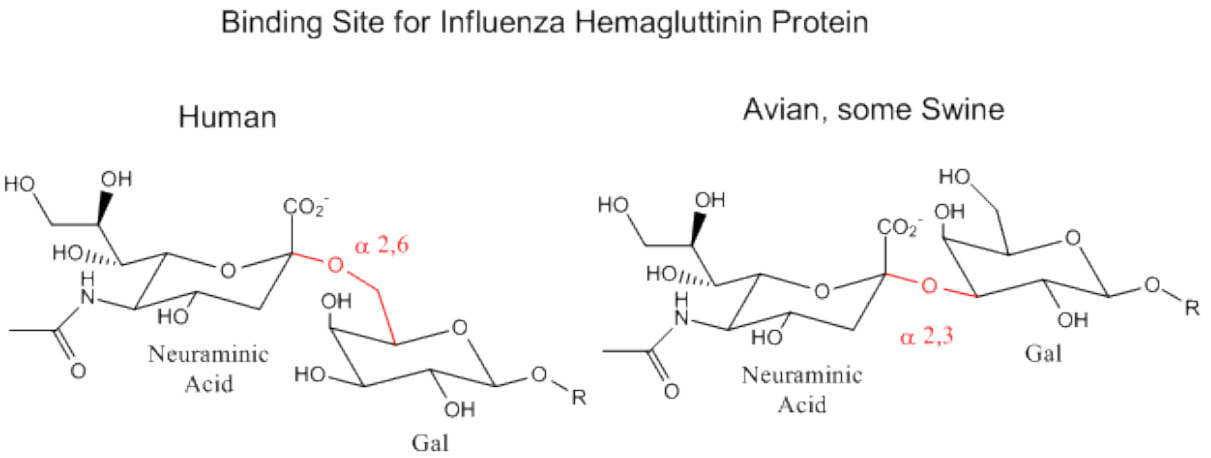


Figure 6 Liaisons cétosidiques possibles(8)

② Endocytose

Lorsque la fixation des virions au récepteur est effectuée, il se créé alors une vacuole cytoplasmique d'endocytose.

③ Fusion et libération des ribonucléoprotéines

Cette étape est dépendante de l'acidification du virion assurée par l'intermédiaire du canal ionique M2 qui permet le passage des protons (H+) à travers l'enveloppe du virus. L'acidification entraine la fusion et libère ainsi les ribonucléoprotéines dans le cytoplasme.

④Passage nucléaire des ARN négatifs
Le passage des ribonucléoprotéines, supports des gènes viraux, du cytoplasme vers le noyau via les pores nucléaires est ATP dépendant.
La nucléoprotéine NP virale va permettre la localisation nucléaire. Elle contient un signal qui va permettre d'interagir avec les protéines cellulaires d'importation nucléaire (karyophérine α et β).

⑤Synthèse des ARNm+ et synthèse de l'ARN- viral
Dans le noyau, c'est l'ARN polymérase ARN dépendante qui est l'enzyme responsable de la réplication et la transcription de l'ARN viral. Elle va copier l'ARN- en deux types d'ARN+. Le premier type va servir de matrice de synthèse pour les brins négatifs du génome viral. Le deuxième va constituer les ARN + messagers de polarité positive.

⑥Synthèse des protéines virales
Les ARNm + vont passer dans le cytoplasme pour être traduit en protéines.
Ha et Na ont des signaux de glycosylation et atteignent donc l'appareil de Golgi où leurs chaines oligosaccharidiques y seront adjointes. En fonction de la souche, le nombre de sites glycosylés varie. Ha contient 5 à 11 sites de N-glycosylation (en fonction des acides aminés présents) et jusqu'à 20% de la surface totale de certains sous-types d'Ha peuvent être glycosylés.
Les autres protéines dites caryophiles regagnent le noyau où se déroule l'assemblage des ribonucléoprotéines (ARN viraux et NP). Les trois sous-unités NS1, NS/NEP et M1 de la polymérase ont toutes les trois un signal de localisation nucléaire. La NEP (*Nuclear export protein*) protéine nucléaire d'export, en interaction avec les protéines cellulaires de même fonction, va permettre la sortie des ribonucléoprotéines néoformées du noyau en les liants à M1. Les ribonucléoprotéines se dirigent alors vers la membrane par l'intermédiaire du « guidage » effectué par NEP et M1.

⑦Bourgeonnement
Les virons sont assemblés à la membrane cytoplasmique. Cette membrane est modifiée par l'implantation de glycoprotéines d'information virale (Ha, Na et M2) et est recouverte par les molécules M1 de matrice. Les nouveaux virus sont alors produits par un phénomène de bourgeonnement.

⑧Libération des nouveaux virions
Les virions néoformés restent attachés à la membrane cellulaire. Ce phénomène est dû à l'interaction forte entre le récepteur cellulaire et l'hémagglutinine. La neuraminidase va alors hydrolyser les liaisons α cétosidiques 3 ou 6 entre l'acide sialique qui se situe en bout de chaine et le galactose des glycoconjugués des protéines membranaires. La destruction des récepteurs cellulaires va donc rompre la liaison de l'Ha et détacher le virion de la membrane cytoplasmique. Les virions libérés portent sur leur enveloppe, qui dérive de la membrane cytoplasmique, des récepteurs d'Ha et vont donc s'agréger entre eux. La neuraminidase va également permettre de désagréger les amas de virions. De plus, Na participerait à la dégradation des acides neuraminiques du mucus respiratoire facilitant ainsi la diffusion virale.

1.4. Variabilité antigénique

Le virus de la grippe est instable sur le plan antigénique. Les virus à ARN, de façon générale, sont génétiquement changeants. Ils manquent de système de relecture et de correction des erreurs lors de leur réplication. Ces variations concernent majoritairement le type A. Cette variabilité génétique explique l'absence d'immunité durable et donc la nécessité d'adapter chaque année le vaccin antigrippal aux souches circulantes.
La variabilité antigénique peut se produire de deux manières différentes, les glissements et les cassures antigéniques (*tableau II*).

Tableau II Variations antigéniques du virus et conséquences (9)

	Cassures	Glissements
Types	**Type A**	**Types A et B**
Mécanismes	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements majeurs des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	***Majeures***	***Mineures***
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Épidémiologiques	***Pandémies***	***Épidémies annuelles***

- Le « drift », qui signifie littéralement *glissement antigénique*, est responsable de modifications mineures du virus. Il s'agit de mutations ponctuelles, entrainant des modifications antigéniques qui concernent majoritairement l'hémagglutinine. Il en résulte un nouveau variant antigénique viral remplaçant la souche initiale.
Les sujets infectés auparavant par un virus ancien conservent le plus souvent une immunité limitée face à ce virus génétiquement différent. Celle-ci reste tout de même croisée entre deux variants consécutifs. Le « drift » au niveau épidémiologique correspond aux épidémies annuelles. Néanmoins, l'accumulation de mutations au fil du temps va entrainer une modification radicale des glycoprotéines de surface du virus. Cela permet au virus émergent d'échapper à l'immunité établie vis-à-vis des virus précédents (10) (11).

- Le « shift » ou *cassure antigénique* est un phénomène plus rare. Elle ne s'applique qu'aux virus de type A. Il s'agit d'un changement brutal et radical du virus en rapport avec un changement de la structure des glycoprotéines de surface et donc une modification des gènes codant pour Ha et Na. Elle provient d'un échange de segments de gènes entre sous types viraux également appelé réassortiment. Elle se manifeste donc par l'apparition d'un nouveau sous type. Ce phénomène est responsable des pandémies puisqu'au niveau immunitaire il n'y a pas ou peu d'immunité entre deux sous-types différents. Un nouveau virus nommé «*reassortant virus*» infecte alors une population qui n'est pas encore immunisée contre celui-ci et peut ainsi se développer et se propager facilement (10) (11).

1.5. Hypothèses d'adaptation d'un virus animal à l'Homme

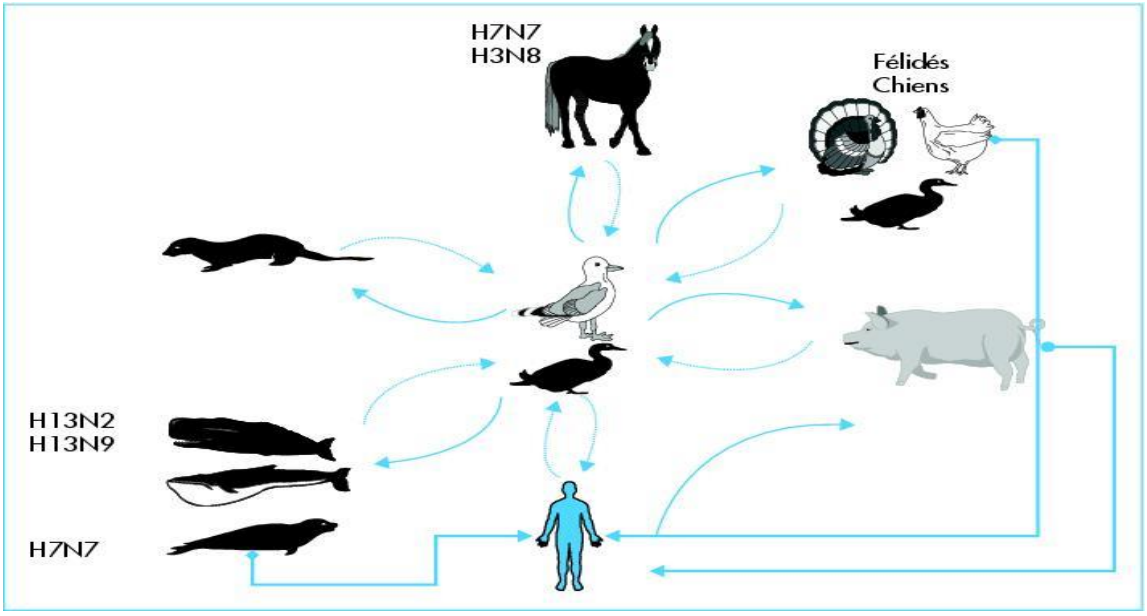


Figure 7 Transmission interespèces des virus influenza A (12)

Le réservoir du virus de la grippe A est constitué par les animaux : notamment les porcs et les oiseaux *(figure 7)*. Les oiseaux aquatiques sont des réservoirs et des porteurs chroniques de tous les sous-types de grippe A (15 types d'Ha et 9 types de Na ont été identifiés). Le virus a alors une localisation digestive chez ces espèces. Le vecteur de transmission est donc constitué par les excrétats des oiseaux. L'infection est le plus souvent silencieuse chez les oiseaux. De plus, la migration est un phénomène permettant de propager l'infection aux oiseaux domestiques et d'atteindre ensuite l'Homme.
Le porc joue également un rôle important : d'une part car sa proximité avec l'Homme lui permet une transmission facilitée, d'autre part car sa caractéristique propre est de pouvoir être infecté par des virus d'origine aviaire ou humaine. Ceci peut donc amener à l'émergence de virus ayant un patrimoine génétique hybride : c'est le cas du virus A(H1N1)2009.
L'espèce porcine est sensible aux virus grippaux de type A qui se localisent dans son appareil respiratoire. Le virus d'origine animale peut s'adapter à l'Homme selon deux mécanismes :

- Par mutation d'une souche virale : l'Homme peut être contaminé par un virus d'origine aviaire par contact direct avec les oiseaux domestiques (exemple de la grippe aviaire H5N1). Néanmoins, ce cas nécessite une mutation adaptative afin que le virus soit capable d'infecter l'Homme.

- Par recombinaison : ce phénomène survient lorsque deux virus infectent simultanément le même hôte. Suite à une co-infection chez l'Homme ou chez le porc par deux souches virales, l'une d'origine humaine, l'autre d'origine aviaire, un réassortiment génétique peut avoir lieu, donnant naissance à un nouveau variant, composé des caractéristiques des deux précédents. La fragmentation de l'ARN et la promiscuité Homme/espèce animale favorise ce mécanisme.

2. Physiopathologie

2.1. Epidémiologie

La grippe est une maladie saisonnière épidémique se manifestant en hiver, principalement entre octobre et avril, et de façon annuelle dans les zones tempérées. Le virus peut néanmoins se manifester sous trois modes en fonction de la variabilité génétique :

- sporadique, qui va ne concerner qu'un petit nombre de cas séparés les uns des autres
- épidémique, liée à des variations antigéniques de type glissement,
- pandémique, liée à un *shift*, une modification antigénique radicale et brutale.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les épidémies de grippe entrainent entre 3 à 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde. En France, la grippe touche chaque année entre 2 à 8 millions de personnes selon le Groupe d'étude et d'information sur la grippe et provoque entre 1500 à 2000 morts, essentiellement chez les personnes de plus de 65 ans ou celles présentant des facteurs de risque (13).
Les « cassures » sont responsables de pandémies caractérisées par l'intensité et la rapidité de la diffusion de la maladie, amenant une morbidité élevée. On estime que les pandémies se produisent environ tous les 15 à 40 ans.

Entre les cassures, les phénomènes de « glissement » permettent une évolution du virus régulière et permanente. Le virus est alors responsable d'épidémies hivernales et saisonnières. Les épidémies dues au virus A, qui a le plus fort potentiel évolutif, ont un cycle court de 2 à 3 ans. Celles dues au virus de type B ont un cycle plus long de 5 à 6 ans. Le virus C quant à lui est responsable de cas sporadiques ou de foyers épidémiques localisés.

Le virus grippal est secrété par les voies respiratoires et rejeté dans l'air ambiant sous formes de particules au moment des épisodes de toux ou d'éternuements des sujets infectés. Ils libèrent un important nombre de particules virales, surtout en début d'infection. Ces particules peuvent être de tailles différentes. Il peut s'agir soit de gouttelettes mesurant entre 10 et 100 µm, soit de microparticules mesurant moins de 10 µm. Ces dernières forment de véritables aérosols infectieux (*figure 8*).

La transmission se fait essentiellement via des gouttelettes, expulsées lors des efforts de toux et nécessitant un contact rapproché de moins d'un mètre avec le sujet grippé. Mais elle peut également se faire par contact direct avec les sécrétions nasales, la salive ou par contact indirect, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'objets contaminés ou de surfaces. La transmission par aérosols est plus rare, ne nécessite pas de contact rapproché avec le sujet infecté et dépend des conditions climatiques. Ce mode de transmission se rencontre majoritairement en situation pandémique (*figure 8*).

Figure 8 Toux avec projections de gouttelettes de Pflügle (2)

Le virus peut survivre environ 24h sur des surfaces dures, non poreuses, 5 minutes sur les mains et 15 minutes sur les vêtements ou tissus. Le virus survit plus longtemps dans l'air lorsque le taux d'humidité est bas et que les températures sont faibles (14).
La transmission du virus est facilitée par la promiscuité et les enceintes fermées très fréquentées (exemple : transports en commun, école, collectivités...).

Formes cliniques de la grippe
La grippe est une pathologie commune dont la définition reste pourtant peu évidente. Dans le langage commun, nous incluons souvent dans le terme de grippe toutes les infections respiratoires fébriles et aigües. La présentation clinique de la grippe est très aspécifique et peut être rapprochée de celle causée par d'autres infections virales sans danger potentiel.
La clinique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Cependant durant la période épidémique, il existe une forte corrélation entre la clinique associant fièvre et toux et le diagnostic de grippe (15).

2.1.1. La grippe simple

L'incubation est courte et varie de 1 à 3 jours. Elle s'exprime de façon relativement brutale associant des signes généraux (fatigue, fièvre, céphalées, douleurs articulaires et myalgies) et des manifestations respiratoires (rhinopharyngite, congestion nasale, toux, éternuements). Selon la SPILF, la société de pathologie infectieuse de langue française, les facteurs prédictifs confirmés biologiquement sont la fièvre supérieur à 37,8° et la toux (16). Les signes physiques sont cliniquement pauvres et communs, il est possible de retrouver un érythème du pharynx ou des râles sous-crépitants à l'auscultation pulmonaire.

L'hémogramme est en règle générale normal. La radiographie thoracique est normale ou peut montrer des images hilifuges (qui partent du centre du hile pour aller vers la périphérie) ou hétérogènes discrètes.
L'évolution est brève, la température décroit en 2 à 4 jours et les autres signes s'estompent parallèlement. La guérison se fait spontanément. La fatigue et les symptômes respiratoires peuvent persister plus longuement. Il peut y avoir une ré-ascension passagère de la fièvre, aussi appelée « V grippal ». Il s'agit de la forme la plus commune de grippe.

2.1.2. Les formes compliquées

Les complications sont liées soit au terrain de l'individu lui-même, soit au virus, soit aux surinfections bactériennes.

*Chez la personne âgée, les complications sont plus fréquentes. Une symptomatologie clinique identique de façon moins prononcée est retrouvée rendant le diagnostic plus difficile. D'autres signes parfois trompeurs pour le diagnostic peuvent se produire comme une déshydratation, des troubles digestifs, une confusion mentale ou une chute. La défaillance cardio-respiratoire, qui peut faire suite à un syndrome grippal, est fréquemment liée à une maladie cardiaque ou respiratoire sous-jacente.
L'altération de l'état général causée par le virus grippal peut entrainer un alitement, une réduction des apports caloriques et hydriques dégradant ainsi le pronostic fonctionnel de ces patients. Les conséquences de la maladie sont plus importantes chez ces patients, perturbant un état d'équilibre précaire préexistant ou décompensant une maladie chronique.

*Chez l'enfant, la période de contagiosité est plus longue. Elle peut durer jusqu'à 7 jours après le début des signes cliniques. Chez les enfants de moins de 5 ans, le tableau clinique peut varier de celui de l'adulte. En effet, on retrouve une somnolence et des symptômes gastro-intestinaux plus fréquemment. La morbidité est d'autant plus importante que l'enfant est plus jeune mais la mortalité reste faible (17).

*Chez les femmes enceintes, la grossesse constitue un terrain à risque de grippe grave en raison de l'adaptation immunitaire et de modifications physiologiques qui la caractérisent.
Au niveau pulmonaire, on retrouve d'une part la prise de poids entrainant une diminution de la compliance thoracique, d'autre part une diminution de la capacité pulmonaire totale, liée à la compression par l'utérus gravide. Au niveau cardiaque, on constate une augmentation de la volémie et de la fréquence cardiaque amenant une augmentation du débit.
Cette diminution de la capacité d'adaptation au niveau cardio-pulmonaire explique que les femmes enceintes tolèrent moins bien une infection pulmonaire aiguë et sont donc plus à risque de complications.
Afin de créer une « tolérance » immunitaire vis-à-vis du fœtus s'apparentant à une greffe semi-allogénique, le système immunitaire s'adapte sous l'influence de facteurs hormonaux (progestérone notamment) et dévie au profit de l'immunité humorale.

Il existe ainsi une diminution du nombre de lymphocytes T auxiliaires, une baisse de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et aussi une atténuation de l'activité des cellules NK (Natural Killer) qui jouent un rôle prépondérant dans la défense antivirale. Ce phénomène peut également expliquer une plus grande susceptibilité aux infections lors de la grossesse.
Enfin, la survenue d'une grippe en cours de grossesse présente un risque accru d'accouchement prématuré et de mort du fœtus (18) (19).

Les complications bactériennes sont :

- Infections des voies respiratoires supérieures

Les complications bactériennes des voies respiratoires hautes sont essentiellement représentées par les sinusites, les otites moyennes aigues et les laryngites.

- Infections des voies respiratoires inférieures

Les infections bactériennes sont favorisées par l'infection grippale. Les complications des voies respiratoires inférieures regroupent les bronchites de pronostic bénin et les pneumopathies, plus graves.
La pneumopathie bactérienne secondaire est d'apparition retardée par rapport au début du syndrome grippal. Devant un tableau clinique associant une ré-ascension de la fièvre (V grippal), une toux accompagnée d'expectorations purulente et une dyspnée il faut savoir l'incriminer. L'auscultation pulmonaire peut retrouver un foyer de râles crépitants et la radiographie un foyer de condensation systématisé. Les bactéries le plus souvent en cause sont : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et certains bacilles à Gram négatif (20).

2.1.3. Les atteintes extra-pulmonaires

- Atteintes cardiaques

Les péricardites et les myocardites restent exceptionnelles. Il faut les évoquer en présence d'un tableau clinique d'aggravation du trouble du rythme, d'une dyspnée, d'une élévation des enzymes cardiaques ou d'anomalies échographiques.

- Atteintes neurologiques

L'encéphalopathie (notamment le syndrome de Reye), l'encéphalomyélite aiguë disséminée, la méningite aseptique et le syndrome de Guillain-Barré sont des complications rares mais prouvées du virus de la grippe (21).
Des méningites à méningocoque survenant après une épidémie de grippe ont également été rapportées (21).

- Atteintes digestives

Les symptômes digestifs sont plus courants chez les enfants. Vomissements et diarrhées sont des complications classiques de la grippe. Des complications plus rares ont été décrites lors des pandémies de 1918 et 1957 telles que des gastrites hémorragiques ou des ulcérations intestinales (2).

- Atteintes musculaires

Myosites et rhabdomyolyses sont des complications rares des grippes de type A et B. Les myosites sont surtout visibles après infection par le virus de type B et se manifestent surtout chez les enfants par des douleurs musculaires et une élévation des CPK (créatines phosphokinases). Les signes disparaissent en 3 ou 4 jours (4) (22).

2.1.4. La grippe maligne

Complication exceptionnelle du virus de la grippe, la grippe maligne survient surtout lors de pandémie, l'infection se propageant alors dans une population « non exposée ». Elle a été décrite lors de la pandémie de 1918-1919. Véritable pneumopathie virale, elle cause des lésions pulmonaires directes. La clinique se traduit par œdème pulmonaire lésionnel qui se manifeste cliniquement par un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe) qui apparait quelques jours après le début d'une grippe apparemment banale. Le sérotype A est le plus souvent en cause. Les patients nécessitent une ventilation mécanique, voire quelquefois le recours à une oxygénation extracorporelle. Le pronostic est mauvais avec plus de 50% de décès lié à l'hypoxémie réfractaire. En cas de survie, les patients gardent le plus souvent des séquelles respiratoires liées aux lésions directes causées par le virus se traduisant par une fibrose pulmonaire (4) (22) (23).

3. Prélèvement et diagnostic

L'identification clinique bien qu'efficace peut parfois être assortie d'une démarche diagnostique. Elle est notamment retrouvée dans les débuts d'épidémies, chez un patient dont l'état de santé est fragile ou encore chez un patient vacciné mais présentant un syndrome grippal. Seule l'analyse en laboratoire permet l'identification du virus. On constate de plus qu'une partie de la population (environ 5 à 15%) touchée par les épidémies hivernales nécessite une surveillance qui n'est pas envisageable sans une confirmation virologique du diagnostic.
Longtemps considérée comme long, onéreux et inaccessible, le diagnostic qui reposait sur la mise en évidence du virus par cultures cellulaires n'était presque jamais demandé. Or, la mise en place depuis plusieurs années de tests de diagnostics rapide a permis de faciliter la mise en œuvre d'une démarche à visée diagnostique.

3.1. Prélèvement

Étape primordiale à la réalisation du diagnostic, il peut se faire de différentes manières :

- Prélèvements naso-pharyngés : c'est la méthode la plus courante. Il est à effectuer rapidement (2 à 3 jours après l'apparition des symptômes). Son transport et sa conservation vont conditionner la réussite du diagnostic. Par voie nasale, on installera le malade en position d'hyperextension et un écouvillon sera introduit assez profondément afin d'atteindre la paroi interne des fosses nasales. Pour éviter toute douleur au patient et afin de réaliser un prélèvement correct, il faut frotter délicatement la paroi interne en effectuant un mouvement de rotation afin de détacher les cellules épithéliales. Une fois le prélèvement effectué, l'écouvillon est placé dans un tube pour son transport. Pour les enfants, il est à noter qu'il est préférable de réaliser un lavage nasal ou une aspiration nasale après administration d'une solution saline stérile (2)(24) (*figure 9*).

Figure 9 Prélèvement par écouvillonnage nasal (25)

- Prélèvements dans l'arbre respiratoire : un prélèvement de gorge et un recueil de crachats sont pratiqués, notamment lorsqu'on est en présence d'un virus aviaire de type A/H5N1 dont la multiplication préférentielle se fait au niveau du tractus respiratoire inférieur. Suivant le degré de sévérité, on pourra également pratiquer une aspiration trachéo-bronchique ou une ponction du liquide broncho-alvéolaire.

Les prélèvements rhino-pharyngés sont à préférer pour la grippe saisonnière. L'émergence de cas humains à partir du réservoir aviaire a montré l'intérêt d'autres voies comme le LCR (liquide céphalo-rachidien) et les selles pour le virus A/H5N1 ou les culs de sacs conjonctivaux pour le virus A/H7N7.

3.2. Transport

Le milieu de transport varie selon le fabricant. Il existe également des milieux de préparation fabriqués par les laboratoires eux-mêmes. Ces derniers contiennent des nutriments essentiels (bouillon tryptose-phosphate), des antibiotiques (streptomycine, gentamicine ou pénicilline G) et des antifongiques. Ces milieux permettent une conservation du virus entre 3 à 5 jours à une température inférieure à 20°C. Au-delà, une conservation à -80°C est recommandée. Les échantillons sont acheminés au laboratoire conformément aux normes en vigueur sous triple emballage (26).

3.3. Diagnostic rapide

Il faut que tous les laboratoires hospitaliers soient en capacité de détecter le virus grippal A, le plus pathogène et le plus épidémique, en moins de 24 heures. Les TDR (tests de diagnostic rapide) mettent en évidence les antigènes des virus grippaux de sous-types A et B. Ces tests sont souvent associés à une mise en culture d'échantillons sur lignées cellulaires.

Il existe plusieurs types de tests :

- Par immunofluorescence : les échantillons sont centrifugés pour en retirer le culot cellulaire. Celui–ci est lavé et fixé à une lame de verre. Il est possible de procéder soit à une technique directe (anticorps monoclonaux marqués d'un fluorochrome) soit indirecte (fixation d'un anticorps monoclonal non marqué puis d'un anticorps spécifique d'espèce marqué). Le délai relativement court (20 à 35 minutes) est à relativiser car le système est non automatisable et requiert un personnel qualifié. La sensibilité reste correcte pour les virus grippaux de type A (environ 85%), mais est dépendante de la quantité de cellules récoltées.

- Immunoenzymatique : ils consistent en la détection des protéines internes des virus grippaux, ces dernières ayant une variabilité beaucoup plus faibles que Ha et Na. Des antigènes sont ensuite fixés aux anticorps monoclonaux attachés eux-mêmes au fond des cupules. Leur fixation va alors être révélée par ajout d'un conjugué couplé à une enzyme qui va catalyser la coloration d'un substrat. D'une durée d'environ 5h, la technique permet néanmoins une analyse d'une grande quantité d'échantillons et est automatisable.

- Les tests rapides : les tests rapides commercialisés sont des tests immunochromatographiques utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre certains antigènes grippaux A et B (en général des nucléoprotéines virales internes). (*figure* 10). Le résultat est obtenu rapidement en 10 à 30 minutes. Certains tests permettent de différencier les 2 sous-types, d'autres non. Leur sensibilité est estimée entre 60 et 80% et la spécificité ente 70 et 99%. Il est à noter que pour certains virus aviaires (A/H5N1 ou A/H7N7) la sensibilité des échantillons est faible mais on peut augmenter de façon significative le seuil de détection après culture sur lignées cellulaires permissives.

La culture cellulaire reste donc la technique de référence car c'est la plus performante. L'OMS et le ministère de la santé recommandent l'utilisation de l'amplification génique pour la détection du H5N1(27).

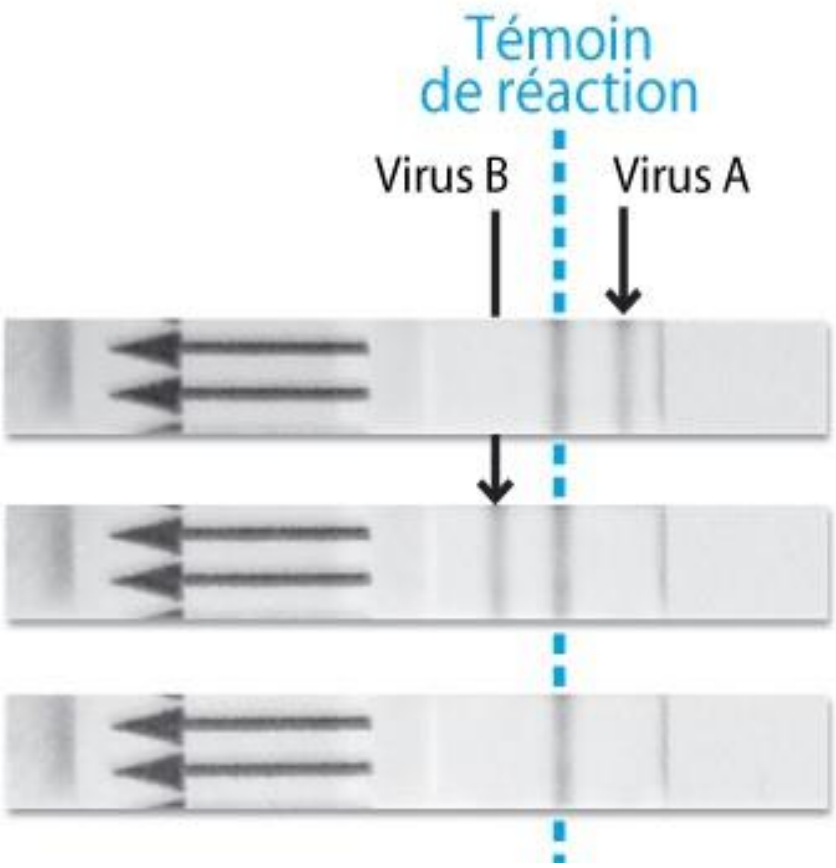


Figure 10 Résultat d'un test rapide par bandelette immunochromatatographique (2)

3.4. Cultures cellulaires

Le virus de la grippe a la possibilité de se multiplier sur trois types cellulaires.
Tout d'abord par l'intermédiaire de cellules primaires obtenues directement de tissus ou d'organes et mises en culture sur des supports adaptés (verre ou plastique) : cette technique n'est pas réalisée en routine.
Il est possible d'utiliser des cellules diploïdes, dérivées de cellules primaires, elles-mêmes issues de sous-cultures mais avec un nombre de dédoublements limités qui sont appelés « passages cellulaires ».
Enfin le virus peut se cultiver via des lignées cellulaires, constituées de populations cellulaires d'origine tumorales, ou modifiées via des agents chimiques ou physiques, pouvant se multiplier à l'infini. C'est cette dernière solution qui pour une raison pratique est utilisée. La lignée MDCK est la plus souvent utilisée (*Madin-Darby Canine Kidney*, cellules dérivées de rein de chien).

L'inoculation doit être faite à l'heure actuelle dans des laboratoires de type LSB3 (laboratoire de sécurité biologique 3) quel que soit le virus aviaire (28).

L'utilisation du milieu cellulaire pour la réplication virale impose l'absence de bactéries, mycoplasmes et champignons pouvant altérer la multiplication virale ainsi qu'une bonne sensibilité qui est assurée par une trypsination hebdomadaire. Cette étape est nécessaire car les cellules cultivées *in vitro* adhèrent au support et entre elles grâce à leur matrice extracellulaire. Leur décollement du support et leur séparation les unes des autres est alors obtenu par l'action d'une enzyme protéolytique : la trypsine. Une décongélation est également pratiquée tous les 2 mois environs afin de renouveler l'opération d'ensemencement et de réplication virale.

Il faut ensuite procéder au traitement des échantillons biologiques. Pour cela, il faut ajouter des antibiotiques afin d'inhiber la croissance bactérienne des flores saprophytes commensales nasales et oropharyngées. Ensuite, les échantillons sont inoculés sur culture cellulaire dans un milieu nutritif dépourvu de sérum. L'addition de trypsine, à des concentrations ne permettant pas la dissociation cellulaire, va faciliter la pénétration intracellulaire et la maturation des virus. La centrifugation lente et prolongée des cultures va augmenter l'efficacité de l'infection et donc la rapidité d'isolement des virus grippaux. Par la suite, les cellules incubent à 33°C.Cette température est idéale pour la multiplication des virus respiratoires.

Puis tous les jours, l'effet cytophatogène du virus est observé sur les cellules. Celui-ci se traduit par un arrondissement et une réfringence des cellules. Mais cet effet n'est pas spécifique au virus de la grippe. L'identification se fait via des méthodes immunologiques qui vont utiliser des anticorps monoclonaux anti-protéines internes. Il est possible d'utiliser soit le surnageant par méthode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) soit de prendre les cellules fixées et faire une technique d'immunofluorescence. Ces tests ayant une bonne sensibilité, ils sont réalisés précocement dès le 2 ou 3ème jour après l'inoculation du virus (2) (29).

Il existe également une possibilité d'effectuer une culture sur des œufs de poule embryonnés (30). Cette technique est surtout usitée par le CNR de Lyon (centre national de référence) pour la grippe. Les virus ainsi isolés vont servir des prototypes vaccinaux et certains servent à la préparation de lots de semences pour les producteurs de vaccins. Des œufs de poule embryonnés sains et traités d'environ 10 jours sont utilisés. La souche est alors inoculée dans les cavités allantoïque et amniotique. Chaque inoculum a deux œufs et incube sous atmosphère humide à environ 34°C pendant 3-4 jours. Il faut toujours réinnoculer cette culture appelée « culture de premier passage » pour augmenter la sensibilité ou pour avoir un volume plus grand de souche.

D'autre part, il est à noter que pour les virus aviaires, ceux-ci sont très pathogènes pour les œufs. Il faut donc adapter la souche à la production vaccinale par la technique de génétique inverse (31)(32) (*figure 11*). Ce procédé va permettre de produire un virus recombinant atténué qui va garder son immunogénicité et avoir un meilleur rendement de production sur les œufs. Cette technique consiste en la recombinaison de l'antigénicité d'un virus. Elle est conférée par Ha et Na qui constituent chacun un segment spécifique. Il s'y adjoint 6 autres segments de gènes provenant d'un autre virus. Ses caractéristiques fondamentales sont sa capacité optimale de développement dans l'œuf et son innocuité pour l'Homme. Il est à noter que même si le virus est à ARN les chercheurs travaillent à partir d'ADNc plus aisé pour les recherches.

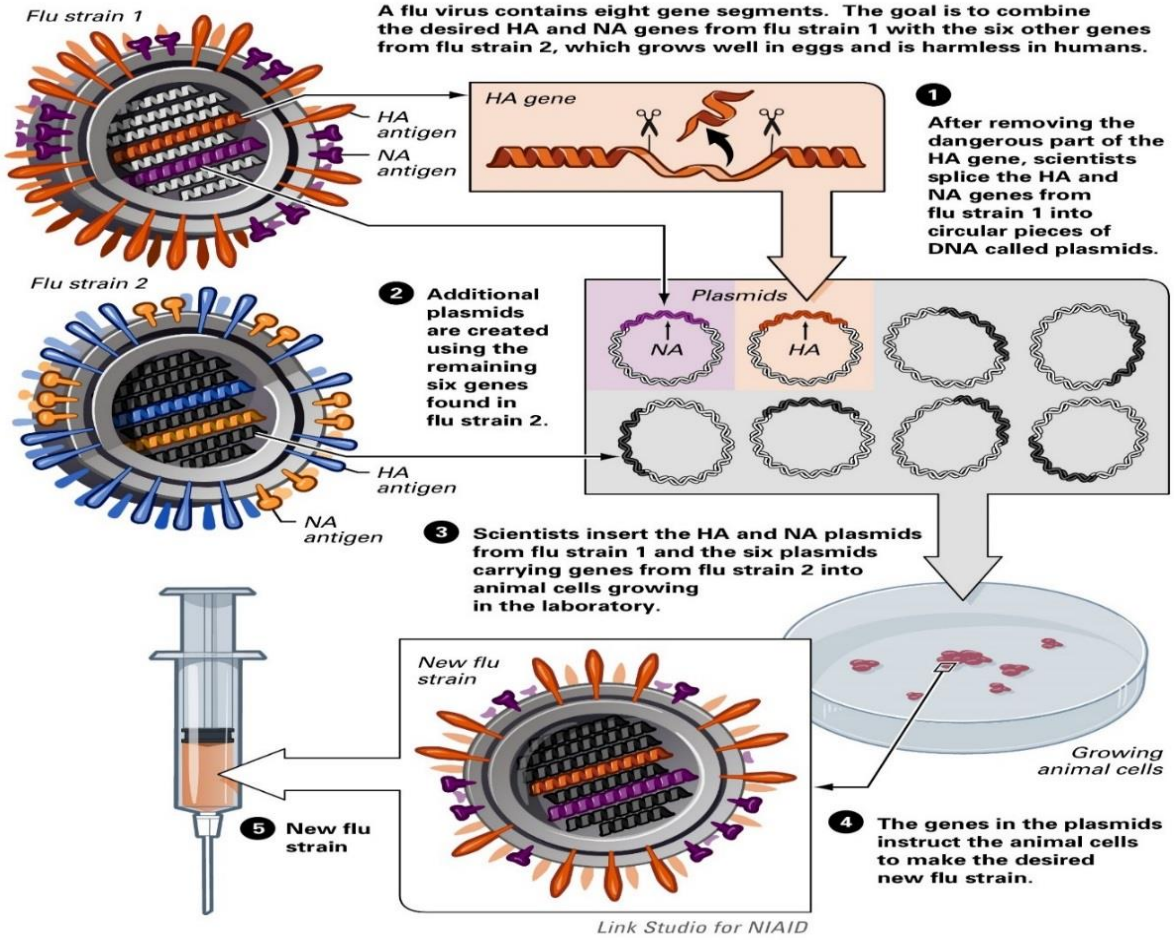


Figure 11 Principe de la génétique inverse (33)

3.5. Détermination du sous-type

Les trousses servant au TDR ne permettent pas, faute de sensibilité suffisante, de déterminer le sous-type. Il faut donc caractériser les glycoprotéines Ha et NA. La variabilité étant trop importante, la caractérisation ne s'effectue que par le CNR qui dispose d'un grand nombre de sérums et d'une quantité suffisante de souche virale. Les virus ainsi isolés vont être comparés aux souches virales sélectionnées pour l'hiver en cours pour identifier les variants antigéniques. L'Ha va être identifiée par tests d'hémagglutination et d'inhibition d'hémagglutination aussi appelés IHA (*Indirect haemagglutination assay*). De même, la reconnaissance de Na se fait par des tests d'inhibition de la neuraminidase identique dans le principe à l'IHA.

En effet, le virus de la grippe a la capacité d'agglutiner les globules rouges de plusieurs espèces. Il faut donc, dans un premier temps, titrer la culture virale en réalisant des dilutions de la suspension. La plus forte dilution agglutinant les hématies est alors nommée titre hémagluttinant. L'IHA est pratiquée à l'aide d'une culture avec un titre supérieur à 16.

La préparation d'un panel d'antisérums se fait en injectant à différentes espèces (furets, poules ou moutons) des virus grippaux. Ceux-ci proviennent des souches grippales vaccinales et des souches prototypes des précédentes épidémies. L'anticorps va inhiber l'attachement du virus aux récepteurs cellulaires des globules rouges en se fixant à l'hémagglutinine du virus. Pour identifier et caractériser l'isolat, il est nécessaire de comparer le titre des sérums de référence obtenus avec des souches homologues et hétérologues. La sensibilité du test dépend de l'immunogénicité des souches c'est-à-dire de leur capacité à induire une quantité décelable d'anticorps. L'IHA reste la technique de référence pour l'identification de types et sous-types grippaux (2) (34) (*figure 12).*

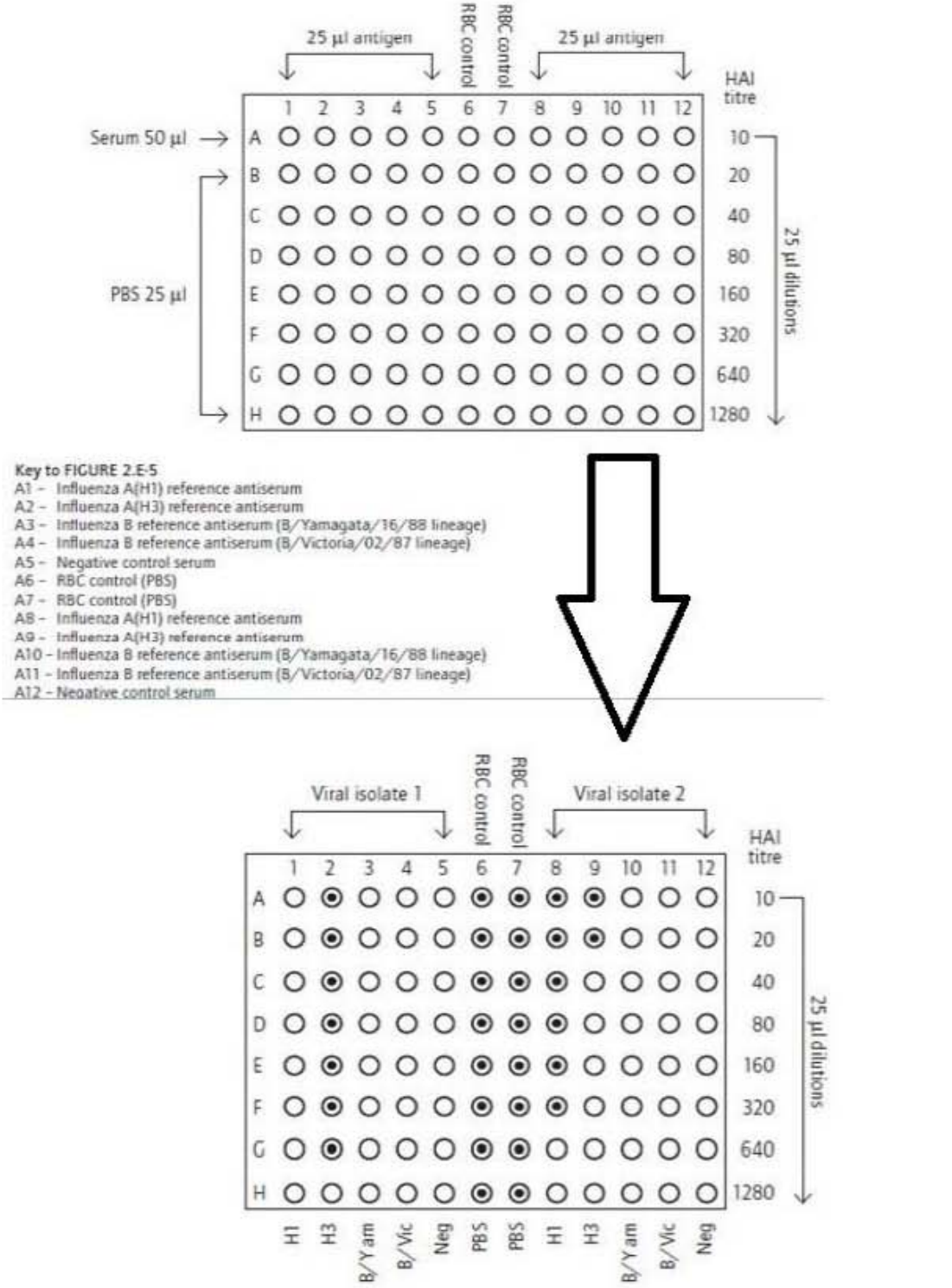


Figure 12 Test de l'IHA (35)

3.6. Détection du génome

Il faut utiliser la PCR classique (réaction de polymérisation en chaine) ou la PCR en temps réel pour l'identification des génomes. Le principe consiste à amplifier la séquence d'ADN cible après avoir effectué une rétrotranscription de l'ARN viral en ADNc (RT-PCR) via une *reverse transcriptase*. A l'aide d'amorces (sens et antisens) et en présence d'un excès de désoxyribonucléotides et d'une Taq polymérase (qui supporte les hautes températures), il va y avoir synthèse du brin complémentaire. S'enchaine alors une répétition de cycles de dénaturation, hybridation et extension, ce qui permet une croissance exponentielle et non linéaire. La RT-PCR en temps réel, technique quantitative, va permettre de réduire le délai d'obtention des résultats (45-60min comparé à environ 3heures par PCR classique). De plus avec une PCR dites multiplex, qui permet d'identifier au total huit virus dont les virus grippaux de type A et B (36). D'une sensibilité et d'une spécifité élevée, la RT-PCR ne constitue cependant pas une technique de routine (2) (37).

La cible à amplifier va dépendre de la spécificité recherchée. Pour connaitre le type du virus, c'est un gène interne, le gène M, qui code pour la protéine de matrice de la face interne de l'enveloppe. Si c'est le sous-type qui nous intéresse alors ce sera une séquence codant l'Ha. Cette technique est surtout utilisée à l'apparition de virus émergents comme le virus de type A/H5N1. Il faut cependant prendre en compte la possible diminution des efficacités des amorces en raison de l'apparition de nouveaux variants.

Les puces à ADN ou biopuces auront également un intérêt dans un avenir proche. Constituées de fragments d'ADN fixés sur un support solide, chaque spot va servir de sonde pour fixer des fragments de gènes complémentaires. Il suffit ensuite de révéler cette hybridation par marquage radioactif ou immunofluorescence. Du fait du progrès de la miniaturisation, une puce peut contenir jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de spots. La détection en un essai peut comporter un nombre très conséquent de cibles complémentaires. Une puce pourra donc porter les marqueurs génétiques des différents sous-types en circulation et identifier la souche en quelques heures (38) (39).

4. Traitements de la grippe

En fonction de la clinique, mais aussi du type de patient ou de l'état général de celui-ci, il existe plusieurs alternatives thérapeutiques. Bien que complémentaires, elles restent adaptées à des situations relativement précises et doivent être utilisées en respectant les recommandations de bon usage afin d'obtenir une amélioration significative et rapide du malade.

Dans sa forme classique, la grippe ne nécessite qu'un traitement symptomatique. Celui-ci comporte en premier lieu du repos et une hydratation abondante.

Une médication à base d'antipyrétiques avec le paracétamol en première intention est justifiée en cas de fièvre forte (surtout chez l'enfant, car elle peut être associée à un risque convulsif). L'aspirine du fait de ses nombreuses contre-indications (femme enceinte, ulcère gastroduodénal, risques hémorragiques) et de son risque de syndrome de Reye chez l'enfant est à proscrire. De plus, sur le plan antipyrétique chez l'enfant, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et l'ibuprofène sont équivalents en terme d'efficacité (40).

Les antitussifs qui sont à base de pholcodine, dextrométhorphane et codéine sont indiqués en cas toux sèche, invalidante ou nocturne. Ils sont cependant contre-indiqués devant tout encombrement bronchique ou insuffisance respiratoire car ils empêchent les bronches de se dégager. En cas d'encombrement, le drainage par kinésithérapie est vivement recommandé surtout chez les patients asthmatiques ou ayant des difficultés respiratoires.

En l'absence de signes cliniques indiquant une surinfection bronchique, les antibiotiques n'ont aucune indication. Les principales bactéries rencontrées sont : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les antibiotiques de première intention sont donc l'association amoxicilline-acide clavulanique et les C3G (céphalosporines de troisième génération) tel que la ceftriaxone ou le céfotaxime. Il est également possible d'avoir recours aux synergistines et aux kétolides. En seconde intention, une fluoroquinolone anti-pneumoccocique (lévofloxacine ou moxifloxacine) est recommandée (41).
Les corticoïdes n'ont d'indication qu'en cas de signes avérés de bronchospasme. Notamment, en cas d'asthme, une utilisation de corticoïdes en spray est recommandée. Elle peut se faire par voie systémique en cas de bronchospasme instable.

En cas de pathologies chroniques tel qu'un diabète ou une insuffisance cardiaque, une éventuelle adaptation du traitement de fond peut être nécessaire.

4.1. Les antiviraux

Leur mécanisme d'action consiste à désorganiser une étape précise du cycle de réplication viral. Au vu de la diversité des types et sous-types, un médicament ciblant tous les virus sera une priorité. Deux cibles sont alors possibles : la protéine M2 et l'enzyme neuraminidase qui forme le canal ionique. Cependant, M2 varie pour les virus de type A et B. L'utilisation des antiviraux est déterminée par la faible durée d'incubation, l'importante réplication et une forte dissémination. Les cytokines ont un rôle important dans l'expression clinique de la maladie. La réplication, la fièvre et le degré des symptômes sont corrélées avec le taux de cytokines, notamment IL-6 (interleukine 6) et TNFα (*tumor necrosis factor*) (42).

4.1.1. Les inhibiteurs de la protéine M2

L'amantadine et la rimantadine appartiennent à la classe des adamantanes. Leur structure, composée de dix atomes de carbone, forme une cage. Les molécules portent un groupement aminé indispensable à leur activité antivirale.

La protéine M2 forme un canal ionique actif à pH acide. Les molécules vont se fixer sur la région du pore du canal et induire un changement de conformation (*figure13*). Celui- ci va alors empêcher le transfert d'ions à travers l'endosome ou la membrane. Ce mécanisme intervient donc à une étape précoce de la réplication entre la réplication proprement dit et la décapsidation. Par absence de scission du complexe M1-ribonucléoprotéine, l'ARN viral ne peut plus migrer vers le noyau, bloquant ainsi le cycle de multiplication virale (43) (44).

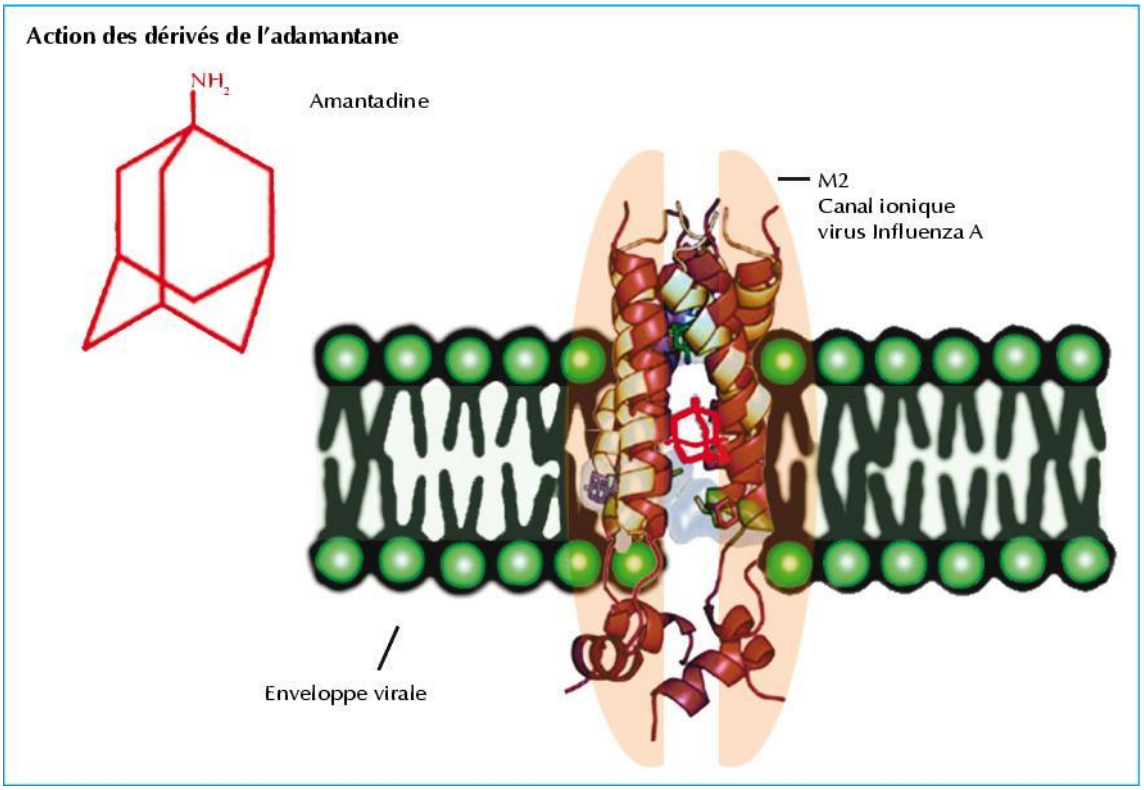


Figure 13 Mécanisme d'action des adamantanes (3)

L'amantadine et la rimantadine ont une bonne efficacité sur les virus humains, équins et sur certains virus aviaires. Elles diminuent l'excrétion virale et la symptomatologie clinique et limitent la durée à environ trois jours. Elles n'ont qu'une activité sur les virus de type A et peuvent être proposées à titre prophylactique dans certains pays (USA, Russie).

Il est possible d'observer l'apparition de virus résistants par mutation du gène codant pour la protéine M2 par substitution d'acides aminés (notamment en position 26, 27, 30, 31 et 34). Il est à noter que la résistance est « groupe-dépendante » et n'est pas liée à une pression de sélection (45).

L'efficacité du traitement permet de réduire la fièvre et d'entrainer une disparition plus rapide des symptômes. De plus, l'excrétion virale diminue et n'excède pas un jour.

A la dose prescrite de 100 mg à 200 mg par jour, il est noté l'apparition d'éventuels effets indésirables tels que des troubles du sommeil, des sensations de malaise ou un état nerveux aigu transitoire. L'apparition de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastrite ou diarrhée) est fréquente.

Il est également à noter qu'à dose toxique (de cinq à neuf fois la posologie recommandée), il existe alors une stimulation du système nerveux central avec apparitions de tremblements, myoclonies et convulsions et une stimulation cardiovasculaire (réduction de la contractilité, extrasystoles ventriculaires et pouls bigéminé [groupement répété de deux systoles rapprochées (46).

4.1.2. Les inhibiteurs de neuraminidase Ina

Leur mise au point fait suite à l'étude de la structure de la neuraminidase virale, de son substrat l'acide sialique et de l'interaction enzyme-substrat. Dans un premier temps, une inhibition non spécifique de Na a été possible par un substrat appelé DANA (2,3-didehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid), qui n'a pas d'effet sur les modèles expérimentaux. La spécificité a ensuite été améliorée après substitution du groupement OH en position C4 par un groupe guanido (dérivé de la guanidine) de charge positive (*figure 14*).
La molécule ainsi obtenue, le zanamivir, est cinq cents fois plus active sur les virus de type A. Cependant, du fait de sa faible biodisponibilité, son administration n'est possible que par inhalation. Une troisième modification a donc été réalisée pour permettre une administration par voie orale.

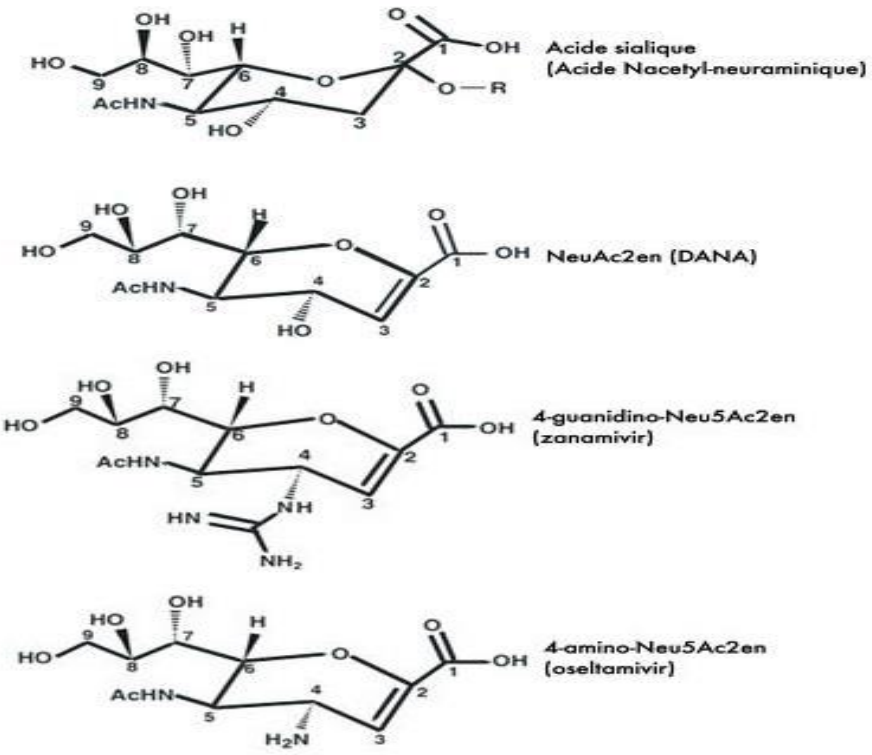


Figure 14 Structures des INa (2)

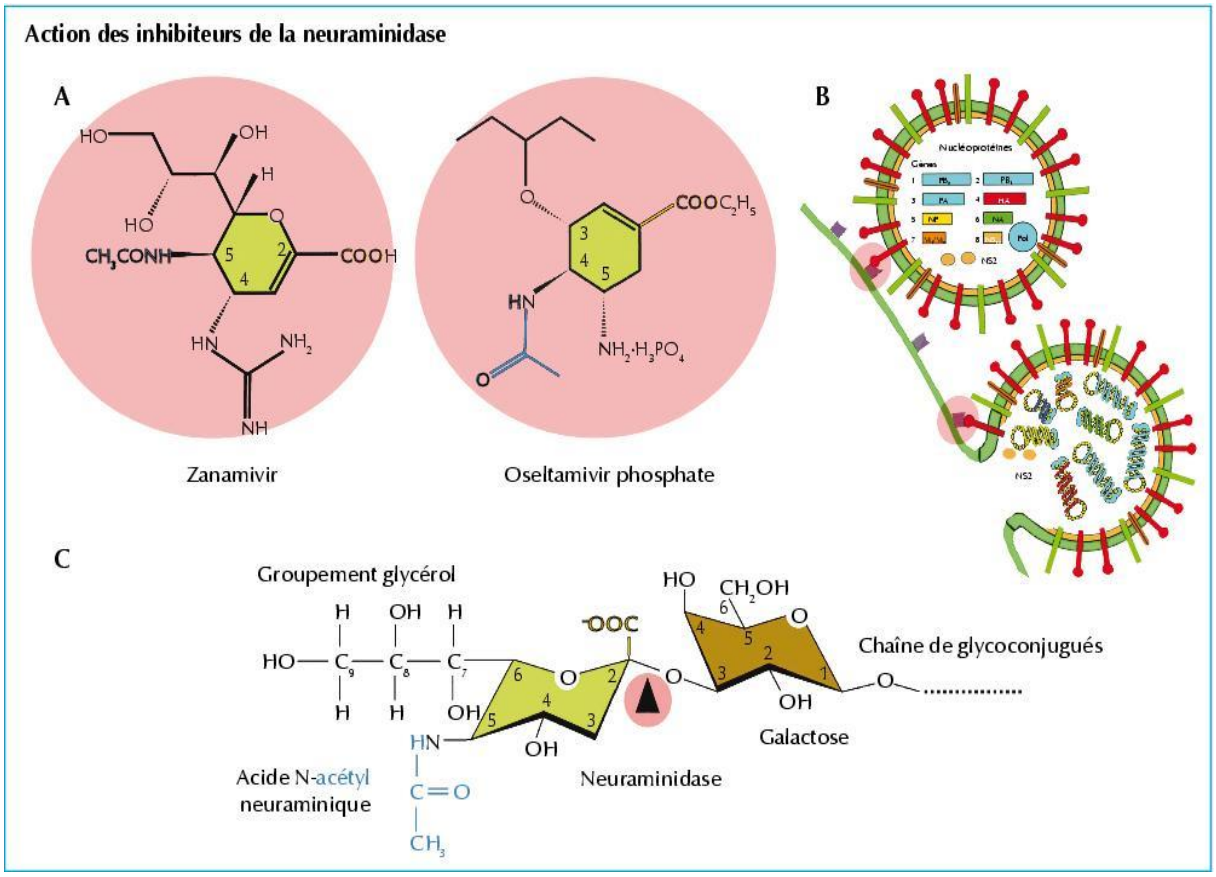


Figure 15 Mécanisme d'action des INa (3)

Le mécanisme d'action est d'empêcher le fonctionnement de la Na (*figure 15)*. En effet, ces molécules constituent des substrats qui vont entrer en compétition avec l'acide sialique. Or, la principale fonction de la Na est de cliver l'acide sialique terminale des glycoprotéines de la membrane cellulaire et des spicules viraux. En allant se fixer de façon irréversible à la Na, les molécules vont bloquer les agrégats de virus néoformés à la surface cellulaire réduisant ainsi fortement leur dissémination dans l'organisme. La Na agit également de façon précoce dans la réplication virale. Elle peut alors l'augmenter par voie endocytaire. La présence d'un INa(inhibiteur de neuraminidase) va renforcer l'action neutralisante du surfactant et du liquide de lavage broncho-alvéolaire (47).

L'activité des médicaments est bonne et est supérieure, notamment au niveau de la symptomatologie clinique, s'ils sont administrés préventivement. Leur efficacité a été également démontrée sur les virus aviaires hautement pathogènes de type A/H5N1. Cependant, on observe la nécessité d'avoir des doses élevées et des traitements prolongés. C'est une notion importante à prendre en compte dans la cadre de résurgence de pandémie.

Par ailleurs, des études sur l'éventuelle apparition de résistances, menées par le NISN (Neuraminidase Inhibitor suceptibility Network), surveillent leur émergence. La mesure de la CI50 (concentration inhibitrice 50%) des INa est effectuée *via* une méthode qui va révéler l'activité Na résiduelle (48). Les souches de référence sont comparées à des souches résistantes. Les principales mutations se font au niveau du gène codant pour la Na. Elles apparaissent comme spécifiques du type et sous-type viral voir même de l'INa utilisé. Cependant, la Na étant au cœur de la réplication virale, il arrive qu'une mutation la rendant moins sensible amène également une viabilité, une infectiosité et une transmissibilité moindre.

Le traitement curatif bien que moins efficace que la prophylaxie doit être initié dans les douze premières heures de la maladie. Les INa sont généralement bien tolérés. Des effets secondaires digestifs, notamment nausées et vomissements, peuvent apparaitre surtout pour l'ostelmavir mais sont nettement atténués si la prise est effectuée pendant un repas.

4.2. Stratégies et indications

Afin d'avoir une meilleure efficacité, il est nécessaire de prouver la grippe virologiquement. Toutefois, il est parfois difficile d'en être certain avec les TDR (tests de diagnostic rapide), notamment chez les personnes âgées car elles excrètent peu de virus et présentent une symptomatologie plus atypique. En revanche, chez l'enfant, les tests de diagnostics rapides ont une très bonne efficacité. La clinique étant commune à d'autres pathologies hivernales, ces derniers permettent d'affiner la stratégie thérapeutique. Il est à noter que si la preuve virologique est établie dans la communauté alors la valeur prédictive de la grippe augmente chez l'enfant. En ce qui concerne l'utilisation des INa chez le nourrisson, les études de toxicité réalisées chez le rat ont montré une accumulation de fortes doses au niveau du SNC.

De plus, l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique permettrait une perméabilité aux INa pouvant amener un stockage excessif. De ce fait, les doses seront adaptées et une préparation de gélule doit être réalisée par le pharmacien si la préparation à partir de la solution buvable n'est pas possible (49).

Chez la femme enceinte, aucune étude n'a été menée au moment de l'AMM du produit. Cependant, l'utilisation de l'ostelmavir peut être faite si le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant est bon. De plus, de nombreux cas font état de la non tératogénicité et de l'absence de malformations. Cependant, la vaccination reste le meilleur moyen de prévention chez cette population à risque majoré (50) (51) (52).

4.3. Perspectives

De nouvelles stratégies sont à l'heure actuelle envisagées. Le peramivir, de la famille des INa disponible sous la forme intraveineuse, est en phase III d'évaluation aux Etats-Unis et est actuellement en test sous forme d'injection unique chez l'adulte (53)(54). Des études montrent également qu'il permettrait de garder une certaine sensibilité lorsqu'une résistance au zanamivir et au permavir est observée. Une amélioration des TDR en laboratoire et une intégration de l'évolution des résistances est en train de se développer en parallèle. De plus, l'effet synergique des anti-M2 et des INa a prouvé son efficacité *in vitro* (55). Cependant, *in vivo* leur efficience combinée reste à démontrer. De plus, actuellement l'impact sur l'émergence de possibles souches résistantes est inconnu.

Les recherches se focalisent également sur l'immunothérapie. En effet, l'effet prépondérant des cytokines pro-inflammatoires est prouvé dans la pathogénicité du virus grippal. L'administration d'immunoglobulines, issues du fractionnement de sérums de personnes vaccinées ou convalescentes pourrait avoir une place en cas d'échec thérapeutique. Un essai d'immunothérapie passive à partir d'immunoglobulines équines a montré son efficience chez la souris (56). Des résultats à partir d'immunoglobulines humaines ont aussi été probants (57). Cette piste prometteuse doit être poursuivie par l'investigation avec plus d'expérimentations pour pouvoir trouver une place dans les stratégies futures.

5. Prévention

5.1. Mesures non spécifiques

La lutte contre la transmission du virus grippal fait appel à des mesures applicables dans toutes les pathologies à transmission aérienne directe. Les objectifs sont de limiter la propagation de la maladie tout en protégeant le malade et son entourage.

Des notions élémentaires d'hygiène apparaissent alors comme premier rempart, notamment le lavage des mains. Le nettoyage peut se faire soit avec de l'eau et du savon soit à l'aide d'une solution hydro-alcoolique. Il est nécessaire de se frictionner pendant une durée de 20 à 30 secondes afin d'avoir un nettoyage efficace (*figure 16*).

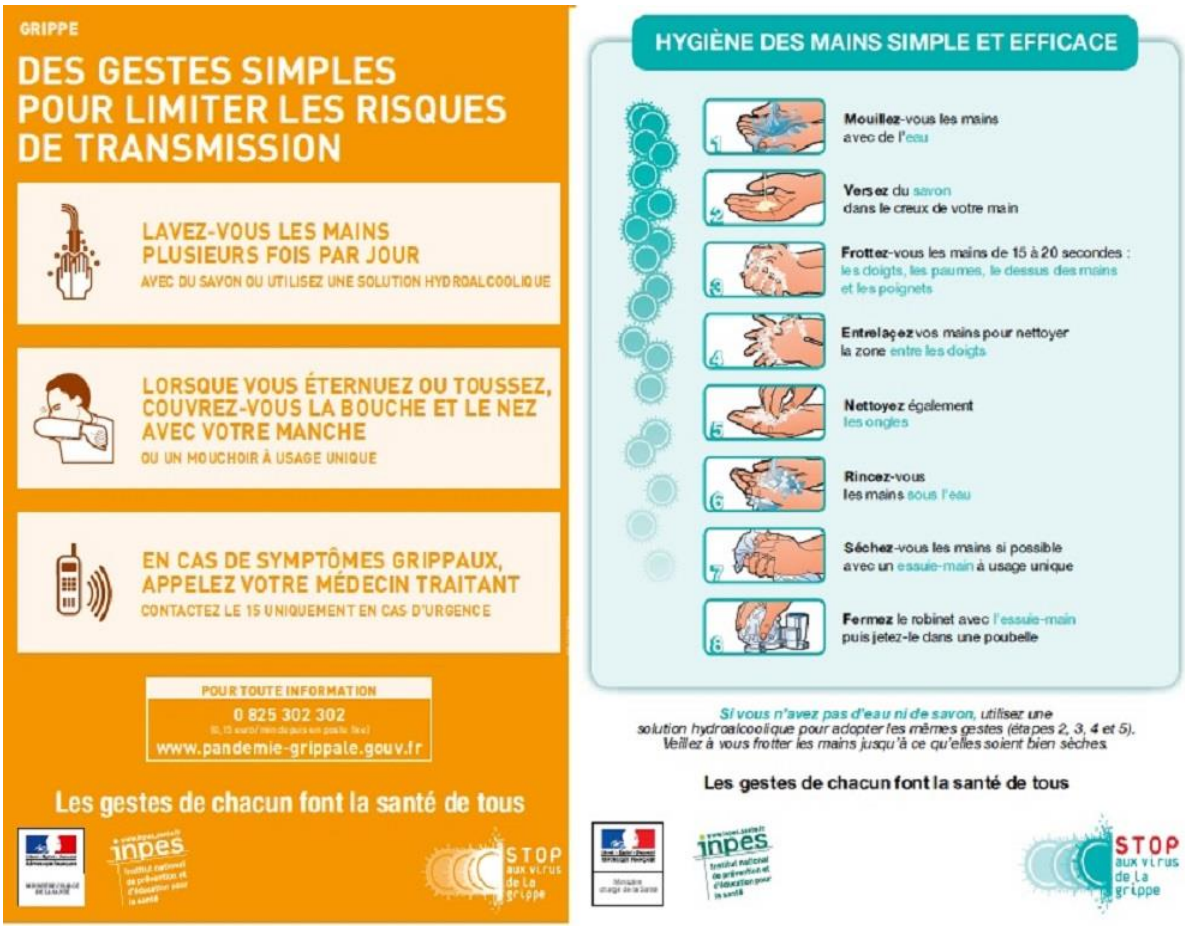


Figure 16 Gestes de précautions d'hygiène (58) (59)

En complément de ces mesures courantes, des mesures-barrières sont prises pour permettre le confinement de la maladie. En cas d'épidémie sévère, les patients sont maintenus dans un service dédié. En présence de personnes extérieures (visiteurs ou équipe soignante), le port d'un masque type chirurgical ou canard est nécessaire pour les malades.

Ces masques permettent d'éviter la propagation des gouttelettes de Pflüge dans un périmètre d'environ 1,5m autour du malade. Les visiteurs sont également invités à porter un masque de type chirurgical (*figure 17*).
Pour le personnel soignant, en cas de suspicion d'infection par un virus à pouvoir hautement pathogène, le port de surblouses et gants à usage unique est obligatoire.. De plus, des lunettes de protections et des masques de type FFP2 sont indispensables. Ceux-ci sont généralement des demi-masques avec filtre jetable qui couvre le nez, la bouche et le menton (*figure 17*). Les filtres permettent de stopper environ 95% des particules d'un diamètre moyen de 0,6 µm. L'ajustement du masque et l'efficacité du filtre conditionnent sa protection. Leur changement doit être effectué régulièrement car leur durée de vie varie entre trois à huit heures. De plus, leur élimination doit passer en milieu médicalisé par la filière DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) (60).

Figure 17 Masque de type chirurgical et masque FFP2 (61) (62)

5.2. Mesures spécifiques

La chimioprophylaxie et la vaccination sont les deux stratégies possibles qui viennent en complément des mesures non spécifiques.

Pour la chimioprophylaxie, celle-ci est mise en place avant la contamination par le virus en période de circulation ou le cas échéant le plus tôt après la contamination.

Les adamantanes ne sont plus utilisés aujourd'hui en prophylaxie. Ne ciblant que les virus de type A, ils ne sont que peu efficaces chez les sujets n'ayant aucune immunité préexistante comme dans le cas d'apparition de nouveaux sous-types. La dose d'efficacité est proche de la dose toxique et l'adaptation posologique reste difficile en raison de variations individuelles d'absorption notamment en population gériatrique. De plus, le traitement post-exposition comporte des risques non négligeables d'émergence de souches résistantes (63).

Les INa ont une meilleure place dans une prophylaxie saisonnière et permettent une meilleure protection. Toutefois, celle-ci se révèle meilleure chez des sujets immunocompétents, vaccinés et chez qui le diagnostic viral de la grippe a été confirmé. Ils permettent une diminution de l'excrétion virale ainsi que la réduction importante des complications (notamment les surinfections bactériennes). Cette prophylaxie semble donc trouver sa place notamment dans le contexte d'institutions de résidents ou de personnels soignants non vaccinés en cas de déclaration de grippe dans la collectivité. A l'heure actuelle, cette stratégie ne semble pas favoriser de mutations émergentes. Il faut cependant nuancer ces résultats et utiliser avec parcimonie les INa. Ces derniers ont également une place dans une chimioprophylaxie post-exposition dans les familles ou communautés.
En termes de stratégie d'emploi, la chimioprophylaxie saisonnière est préférable car elle permet une mise en place plus certaine. Cependant sa durée de six semaines est parfois contestée. Même si la vaccination reste la méthode de prévention majeure et essentielle dans la grippe, la possible apparition d'un virus émergent avec des marqueurs antigéniques différents des souches vaccinales et le risque pandémique donnent une place de réserve aux INa.

La vaccination reste donc la stratégie thérapeutique de choix dans la lutte contre le virus de la grippe. Son objectif est de stimuler l'ensemble de l'immunité contre les antigènes des glycoprotéines de surfaces Ha et Na. Ces antigènes sont T dépendants. Les lymphocytes B ont besoin des lymphocytes T à qui les peptides isolés sont présentés. Ce sont les antigènes anti-Ha qui vont neutraliser le pouvoir infectieux des virus grippaux. En effet, en se fixant à l'hémagglutinine, ils vont empêcher l'entrée du virus dans la cellule et donc neutraliser sa dissémination. L'immunité antigrippale est surtout humorale. Elle est assurée par les immunoglobulines de type G (IgG) du sérum sanguin et les immunoglobulines de type A sécrétoires provenant de l'épithélium bronchique. Elles sont présentes dans le mucus des voies respiratoires (64). L'immunité protectrice d'un vaccin est évaluée en visualisant l'augmentation du titre des IgG anti-Ha vingt et un jours après la vaccination. Elle est jugée acceptable au-delà d'un titre supérieur à 40.

Tous les vaccins disponibles en officine en France et la plupart utilisés dans le monde sont des vaccins inactivés, par la béta-propiolactone et le formaldéhyde (*tableau III)*. Il existe cependant des vaccins vivants atténués comme le Fluenz® en France (65) (66).

Tableau III Vaccins disponibles en officine (60)

Nom du vaccin	Laboratoire	Forme	Type	Virus cible
AGRIPPAL	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface)	Grippe saisonnière
CELVAPAN	BAXTER AG	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion entier) cultivé sur cellules Vero)	Grippe H1N1
FLUARIX	GLAXOSMITHKLINE	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
FOCETRIA	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigène de surface avec adjuvant)	Grippe H1N1
IMMUGRIP	Pierre FABRE MEDICAMENT	Suspension Injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
INFLUVAC	ABBOTT PRODUCTS SAS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface)	Grippe saisonnière
INTANZA 9 µgrammes/souche	SANOFI PASTEUR MSD SNC	Suspension injectable (Intradermique)	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
OPTAFLU	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface issu de cultures cellulaires)	Grippe saisonnière
PANENZA	SANOFI PASTEUR	Suspension injectable	Vaccin inactivé (vibrion fragmenté)	Grippe H1N1
VAXIGRIP	SANOFI PASTEUR	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière

Les vaccins actuels sont constitués d'un mélange d'antigènes alors que les premiers contenaient des virions entiers. Il existe deux procédés de fabrication. La première possibilité est d'obtenir des vaccins dits «fractionnés», après traitement des particules virales par un détergent, qui possèdent toutes les protéines de structures dont les nucléoprotéines. La seconde méthode est d'avoir des vaccins «sous-unitaires».

La plupart des vaccins contre la grippe saisonnière en France ne sont pas adjuvés. Il existait un seul vaccin (Gripguard®), retiré du marché, qui était adjuvé par une émulsion de squalène (MF59). Il est à noter que contre la grippe H1N1 les vaccins sont adjuvés soit par le MF59 soit par le AS03 qui est également une émulsion huile dans eau (67). Les vaccins sont composés de trois souches virales : deux souches de type A (une de sous type H1N1 et une de type H3N2) et une de type B. Ils sont cultivés sur un œuf embryonné de onze jours.
Pour l'année 2013/2014, la composition des souches était la suivante :

- A/California/7/2009 (H1N1), identique à la saison 2012/2013
- A (H3N2) antigéniquement analogue au vaccin prototype contre le virus A / Victoria / 361 / 2011 à propagation intercellulaire (recommandé : A / Texas / 50 / 2012)
- B/ Massachussetts/2/2012, nouvelle par rapport à la saison 2012/2013

La composition est revue annuellement en fonction des glissements observés par le réseau mondial l'année précédente. La décision des souches s'effectue fin février pour l'hémisphère Nord et fin août pour l'hémisphère Sud. La fabrication du vaccin se réalise donc au final sur un délai assez court et nécessite une bonne coordination de tous les acteurs.
La vérification par le médecin d'absence d'allergie vraie à l'albumine est primordiale avant l'administration du vaccin. Cette allergie constitue la seule contre-indication véritable et est rarissime car le mode de préparation laisse des quantités infinitésimales d'ovalbumine. Cependant, toute maladie aigüe ou flambée aigue d'une pathologie chronique conduira à différer la vaccination afin d'obtenir une meilleure réponse immunitaire. Chez l'enfant, il est possible de vacciner les nourrissons à partir de 6 mois avec deux demi-doses (0.25 mL) à un mois d'intervalle. A partir de trois ans, le même schéma sera appliqué mais avec des doses complètes. Bien que non obligatoires, ils sont fortement recommandés chez les enfants porteurs de maladies constituant un facteur de « risque » (asthme, cardiopathies, déficit immunitaire par exemple) (68).

L'immunité est atteinte environ deux semaines après la vaccination. Sa persistance varie en fonction de l'âge et de l'état immunitaire des patients. Chez les personnes à risque, elle est inférieure à un an. Du fait du changement de composition, le vaccin doit être renouvelé chaque année, idéalement en octobre pour l'hémisphère Nord. De nombreuses études démontrent l'efficacité de la vaccination c'est-à-dire sa capacité à prévenir l'infection. Une méta analyse estime à environ 70% l'efficacité de la vaccination (69). Même si parmi les sujets âgés l'évaluation reste délicate, une protection vis-à-vis des complications et une diminution de la mortalité ont été observées. Ceci est prouvé par l'évolution comparée des courbes de mortalité attribuée à la grippe et de pourcentage de vaccinés chez les plus de 75 ans (*figure 18*).

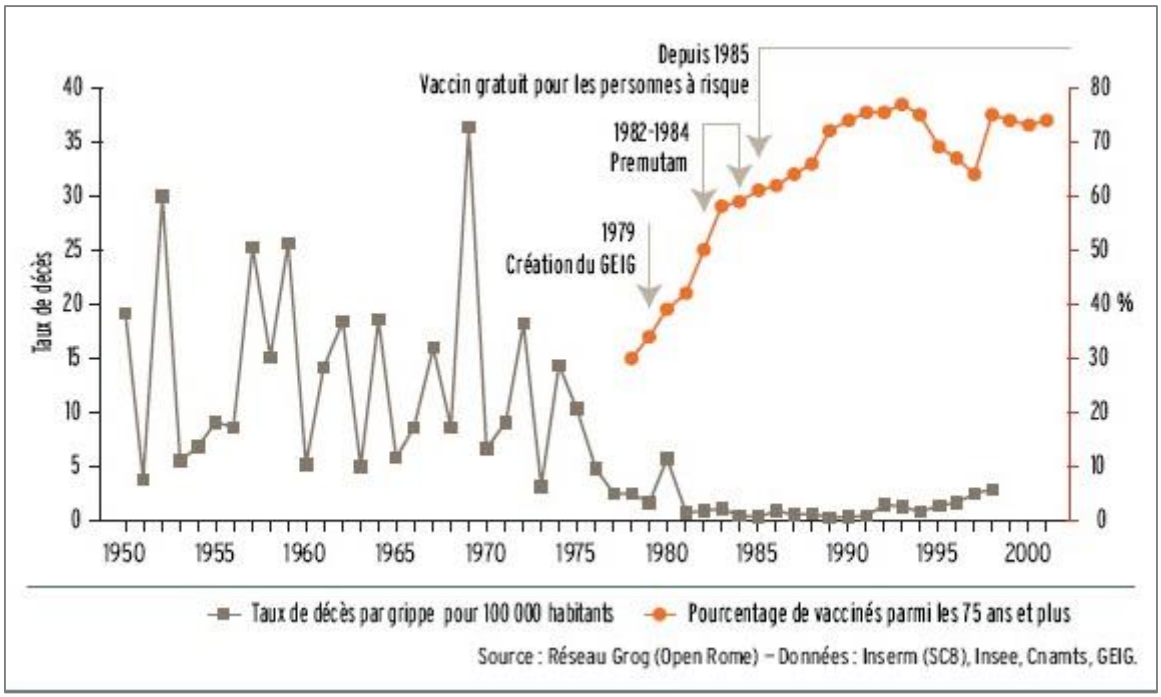


Figure 18 Evolution de la mortalité attribuée à la grippe et de la couverture vaccinale antigrippale des patients de 75 ans et plus de l'hiver 1950-51 à l'hiver 2000-2001 en France (70)

Il faut rappeler que le vaccin n'est efficace que contre le virus de la grippe. D'autres virus comme les virus *parainfluenzae* ou le virus respiratoire syncitial peuvent être à l'origine de syndromes pseudo-grippaux.

Les vaccins grippaux ont une très bonne tolérance. Il est parfois noté dans environ 25% des cas, une réaction transitoire locale pouvant éventuellement (moins d'un cas sur dix).se traduire par une réaction générale (fièvre, céphalées, troubles digestifs) disparaissant dans les quarante-huit heures. Le syndrome de Guillain-Barré reste une réaction rarissime et est estimé à environ un cas pour un million de personnes vaccinées (2).

La vaccination a trois buts fondamentaux :

- réduire la mortalité et la morbidité dues à la grippe en protégeant les sujets à risques
- freiner l'extension des épidémies en vaccinant les enfants scolarisés
- diminuer les arrêts de travail en vaccinant la population active.

- La réduction de la mortalité

La politique vaccinale française protège les personnes pour lesquelles la grippe constitue un danger vital potentiel et diminue ainsi surmortalité des épidémies.

Cette liste est la suivante : (*figure 19*)

Personnes ciblées par les recommandations vaccinales 2013-2014 contre la grippe

CALENDRIER VACCINAL 2013 [4]

Recommandations générales
Personnes âgées de 65 ans et plus.
Recommandations particulières
1) Femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse
2) Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes

- Affections broncho pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO)
- Insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique
- Maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique
- Dysplasies broncho-pulmonaires traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques)
- Mucoviscidose
- Cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque
- Insuffisances cardiaques graves
- Valvulopathies graves
- Troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
- Maladies des coronaires
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot)
- Paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique
- Néphropathies chroniques graves
- Syndromes néphrotiques
- Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose
- Diabètes de type 1 et de type 2
- Déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), exceptées les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique.
- Hépatopathies chroniques avec ou sans cirrhose

3) Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus
4) Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
5) Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 3 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée (cf. supra)
En milieu professionnel
1) Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère
2) Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides)

Figure 19 Recommandations de vaccination (71)

Chaque année, les personnes de 65 ans et plus et celles inscrites au registre des affections longue durée reçoivent un courrier les incitant à se faire vacciner gratuitement au décours d'un acte gratuit. Par ailleurs, le vaccin est remboursé intégralement dans les cas de personnes âgées de 65 ans et plus, les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse, les personnes en ALD (affection longue durée) , les personnes obèses, l'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave, les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge et certains professionnels de santé. Chaque année, au mois de septembre, le GEIG (Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe) organise en parallèle de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) une information du grand public et une campagne de vaccination au travers d'une conférence de presse.

- Freiner l'extension des épidémies

Il a été démontré que la vaccination des enfants pouvait avoir un intérêt dans la protection générale de la population et plus spécifiquement les personnes âgées. Cependant, l'utilisation prolongée de vaccins injectables rend difficile cette mesure. Toutefois, le développement du vaccin par voie nasale permettrait d'avoir en cas de grande épidémie une stratégie adaptée.

- Diminuer les arrêts de travail

La vaccination, recommandée chez les sujets travaillants à des postes dits sensibles (profession de santé, personnel administratif, militaires, pompiers) est souvent proposée dans des groupes où le risque est augmenté par un effet de regroupement. De plus, de nombreuses études ont montré le coût-bénéfice par un double impact de la vaccination. En effet, en permettant de diminuer l'absentéisme, elle entraine également une diminution des consultations et des prescriptions d'antibiotiques (72).

Par ailleurs, le développement de vaccins à partir de cultures cellulaires est envisagé pour essayer de contourner la logistique compliquée liée aux œufs. Cette piste est utilisée pour la préparation de vaccin par génétique inverse contre le H5N1(73). Une autre solution consiste en la production d'un vaccin de « génie génétique » produit sur culture cellulaire à l'aide d'un vecteur (adénovirus) exprimant le gène Ha. Il a obtenu des résultats encourageants chez la souris (74).

D'autre part, le développement de vaccins vivants atténués et administrables en spray constitue de nouvelles stratégies de vaccination. Cependant, de nombreux effets indésirables surtout chez le jeune enfant, notamment de congestions nasales ont été retrouvés. Ils peuvent néanmoins être à terme une alternative crédible au vaccin « traditionnel ». Enfin, les incertitudes persistent pour obtenir un vaccin contre une pandémie, même si quelques formulations ont obtenues l'agrément et peuvent être mises en place par l'OMS. La recherche s'oriente évidemment vers le développement d'un vaccin « universel » qui permettrait d'éviter de s'adapter aux glissements génétiques.

5.3. Réseaux de surveillance

Il est apparu nécessaire de mettre en place un système de surveillance épidémiologique pour plusieurs raisons.

Tout d'abord la grippe fait partie d'une des préoccupations de santé publique car elle est fréquente et à fort potentiel épidémique. Elle est à l'origine d'une morbidité importante et sa mortalité n'est pas négligeable chez les personnes à risque non vaccinées (75) (76). L'alerte précoce concernant une épidémie va permettre de limiter son retentissement sur le système de soin, évitant une potentielle rupture de stock de traitements et une désorganisation de prise en charge en ville comme à l'hôpital. La connaissance des souches en circulation permet d'adapter la composition des vaccins et participe à la recherche d'un éventuel nouveau virus grippal à potentiel épidémique. Le dernier élément est la non spécificité de la symptomatologie clinique de la grippe.
La diffusion régulière vers les professionnels de santé d'une information épidémiologique localisée constitue également un outil participant à une décision pouvant impacter sur le bon usage des antibiotiques, encore trop prescrits ou pour l'utilisation des antiviraux uniquement lors des périodes de circulation du virus.

Les objectifs de la surveillance ont été définis par l'OMS après les fortes épidémies de 1957 et 1968. Cette surveillance globale repose sur l'analyse des virus en circulation dans la population. Existant au niveau mondial, cette attention peut également avoir un échelon européen ou national. Les réseaux de surveillance peuvent participer à plusieurs missions. La première d'entre elles est la détection et l'alerte, avec pour objectif l'anticipation des épidémies et des éventuelles pandémies par le recueil et l'analyse des virus circulants. La deuxième est de mesurer l'impact par un recueil et un bilan d'informations concernant la mortalité, la morbidité mais aussi un contrôle sur les solutions apportées comme par exemple la prévention, les traitements ou encore apparition d'éventuelle résistance.
Enfin, les réseaux peuvent contribuer à une aide décisionnelle qui peut concerner plusieurs niveaux : prise en charge adaptée à la pathologie respiratoire, établissement de modèles de prévision (circulation du virus, formes cliniques rencontrées, groupes à risques).

Il existe donc deux types différents de réseaux : ceux de laboratoire et ceux de surveillance en population générale.
Les CNR, répartis en 110 centres dans 82 pays et articulés en 4 centres mondiaux permettent la surveillance voulue par l'OMS. Ce réseau va plus spécifiquement s'occuper de la détection et de la caractérisation précoce des virus grippaux. De ces analyses vont déboucher les recommandations annuellement émises pour la composition des vaccins. De plus, ils jouent un rôle dans la prévention primaire d'une pandémie. En France, le CNR se trouve aux Hospices civils de Lyon. Ils centralisent également les informations du réseau national des laboratoires hospitaliers (RENAL). Ils existent également en parallèle des réseaux d'épidémiosurveillance de grippe animale, notamment dans le domaine avicole (77).

Les réseaux de surveillance générale sont quant à eux constitués par des acteurs de soin de première ligne (médecins, pharmaciens, personnel soignants etc). Ils peuvent fournir des données épidémiologiques qui sont soit cliniques soit virologiques. Les données cliniques informent sur le niveau d'activité médicale et celles virologiques permettent de donner les virus circulants par prélèvement.

Dans ce groupe, il existe plusieurs « sous-réseaux » :

- Le réseau « sentinelles »

De composante clinique pure, les données sont recueillies par 1300 généralistes (2,2% des praticiens) répartis dans les différentes régions. Ils surveillent 12 maladies transmissibles dont la grippe. Ce réseau est géré par l'unité mixte de recherches UMR S 1136 de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) (78).

- Le réseau des GROG (Groupes régionaux d'observation de la grippe)

Composé de 1700 médecins libéraux pluridisciplinaires, il surveille la grippe et vise à détecter de façon précoce sa circulation depuis 1984. Ses missions sont essentiellement la détection précoce de la circulation des virus grippaux, la détermination du début de l'épidémie de grippe, de son évolution régionale et nationale par l'édition de bulletins hebdomadaires, la surveillance des caractéristiques antigéniques des virus grippaux et de l'adéquation de la composition vaccinale.

- L'Institut national de Veille Sanitaire (InVS)

Ses missions sont fixées par la loi du 1er juillet 1998. Elles consistent en la surveillance et l'observation permanente de l'état de santé de la population. Cette vigilance se fait par l'intermédiaire des Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (CIRE), dispersées sur tout le territoire ainsi que par l'analyse quotidienne de statistiques provenant des services d'urgences de 200 établissements (OSCOUR, Organisation de la surveillance coordonnée des urgences : réseau couvrant environ 10% des passages aux urgences en France). Enfin l'InVS fait le lien avec les autres instances internationales : OMS et Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC), ce qui permet la gestion des alertes sanitaires (79) (80).

II. Enquête sur la vaccination grippale

1. Objectifs de l'enquête

L'ensemble du travail consiste dans un premier temps à comprendre les raisons de la diminution du nombre de personnes vaccinées, notamment chez les personnes âgées. Elle permet également d'observer les pratiques de vaccinations.
L'objectif national et européen du taux de couverture supérieur à 75% semble actuellement difficilement atteignable. En effet, une baisse nettement marquée est constatée (60,2% à 50,1%) entre 2009 et 2013 (81) (82) (*tableau IV).*De plus chez les personnes de 65 à 69 ans le recul est nettement plus marqué avec une diminution de près de 15% entre 2008 et 2012 des personnes vaccinées (53,7% à 38,7%). Les personnes âgées, population fragile, se font donc moins vaccinées depuis 2009. Le même constat alarmant est fait pour les personnes en ALD avec un passage de 54,4% de couverture dans cette population à haut risque de complications à un taux de 32,1%.

		65-69 ans	70 ans et plus	TOTAL Personnes âgées	ALD	Asthme / BPCO	TOTAL
Campagne 2012	Vaccinés 2012	863 635	3 249 172	**4 112 807**	444 615	388 489	**4 945 911**
	Invités 2012	2 234 097	5 507 847	**7 741 944**	1 385 956	746 032	**9 873 932**
	Taux 2012	38,7%	59,0%	**53,1%**	32,1%	52,1%	**50,1%**
Campagne 2011	Vaccinés 2011	825 891	3 240 751	**4 066 642**	448 526	371 315	**4 886 483**
	Invités 2011	1 977 725	5 390 725	**7 368 450**	1 359 662	714 775	**9 442 887**
	Taux 2011	41,8%	60,1%	**55,2%**	33,0%	51,9%	**51,7%**
Campagne 2010	Vaccinés 2010	812 768	3 258 312	**4 071 080**	452 645	361 653	**4 885 378**
	Invités 2010	1 856 146	5 390 504	**7 246 650**	1 128 659	1 062 139	**9 437 448**
	Taux 2010	43,8%	60,4%	**56,2%**	40,1%	34,0%	**51,8%**
Campagne 2009	Vaccinés 2009	993 399	3 532 765	**4 526 164**	535 347	408 477	**5 469 988**
	Invités 2009	1 796 949	5 285 272	**7 082 221**	984 558	1 015 261	**9 082 040**
	Taux 2009	55,3%	66,8%	**63,9%**	54,4%	40,2%	**60,2%**
Campagne 2008	Vaccinés 2008	941 394	3 439 325	**4 380 719**	474 962	357 934	**5 213 615**
	Invités 2008	1 752 133	5 010 248	**6 762 381**	969 281	1 147 155	**8 878 817**
	Taux 2008	53,7%	68,6%	**64,8%**	49,0%	31,2%	**58,7%**

Tableau IV Pourcentage de personnes vaccinés contre la grippe saisonnière (82)

Il est donc important de tenter d'analyser les arguments mis en avant par les patients et de les expliquer.
D'autre part, une seconde partie de l'enquête va proposer des hypothèses pour solutionner cette baisse. Elle cherche plus spécifiquement à essayer de positionner le rôle du pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé vis-à-vis de la promotion de la vaccination.
En effet, il semble urgent et nécessaire de trouver de nouvelles pistes de réflexion dans un contexte difficile de défiance et de doute de la part de la population générale afin d'obtenir une évolution favorable du taux vaccination en premier lieu chez les personnes à risques et ensuite de l'élargir à la population générale

2. Matériel et méthode

L'enquête s'est déroulée pendant le stage officinal de 6ème année qui a eu lieu du 02 janvier 2013 au 29 juin 2013. Une période fixe de deux mois (15 janvier au 15 mars) est choisie pour le recueil. En effet, cette période correspondant à la seconde moitié de l'épidémie présente l'avantage pour les répondants de s'inscrire dans une thématique d'actualité.

L'interrogatoire a été mené par moi-même et l'équipe officinale de la pharmacie du Grand Verger à Nancy. Celle-ci est située rue Raymond Poincaré, dans un secteur géographiquement proche du quartier de la gare. C'est une officine de quartier qui accueille plus particulièrement une patientèle de son environnement proche. Elle propose toutes les prestations officinales usuelles (allopathie, homéopathie, orthopédie, phytothérapie, aromathérapie et conseils). Elle est également spécialisée en orthopédie, dans le domaine des prothèses mammaires et de leurs compléments (notamment de la lingerie spécifique). C'est une solution proposée notamment aux patientes après une opération chirurgicale du cancer du sein. Cette activité demandant un suivi, une confidentialité et une prise de mesures appropriés, elle est exercée dans une partie close qui lui est entièrement dédiée permettant ainsi une prise en charge optimale.

L'équipe officinale se compose au moment de l'enquête du pharmacien titulaire de l'officine Madame GERARD Françoise, de deux pharmaciennes adjointes, de deux apprentis préparateurs (l'un en première année et l'autre en deuxième année de formation) et de moi-même, stagiaire de 6ème année.

L'enquête s'effectue au comptoir sous forme d'un questionnaire à réponses multiples en format papier (*figure 20*). L'explication de la réalisation d'une enquête s'inscrivant dans le cadre d'une thèse et ayant pour thème la vaccination grippale est systématiquement donnée. Le patient complète ensuite de manière anonyme le questionnaire et est libre de poser toute les questions qu'il juge nécessaires ou utiles à l'enquêteur.

Pour certaines questions concernant les raisons ou leurs causes, la possibilité d'ajouter des propositions supplémentaires à celles suggérées est donnée aux sondés. Le questionnaire aborde, dans un premier temps, trois questions permettant une classification des réponses : sexe, catégorie socio-professionnelle et tranche d'âge. Le découpage de cette dernière a été calqué sur le graphique du taux de vaccination en fonction de l'âge établit par le GEIG (83) [*cf. annexe 1*].

Le questionnaire interroge ensuite le patient sur la vaccination à proprement parler : l'a-t-il réalisée cette année, l'année dernière et sinon l'a-t-il déjà réalisée par le passé. Si la réponse est affirmative dans ce cas, le patient est amené à préciser qui a pratiqué la vaccination et si possible de préciser le nom du vaccin utilisé. Au contraire, s'il ne l'a pas faite pour quelles raisons. Celles-ci ont également été extraites des principales raisons évoquées par le GEIG à l'origine de la non-vaccination.

Le questionnaire se focalise ensuite sur le sentiment de sensibilisation au sujet de la vaccination antigrippale par différents professionnels de santé. En cas d'affirmation négative, le sondé est invité à indiquer les éléments sur lesquels un complément d'informations lui semble nécessaire.

Enfin, la thématique de l'épisode de grippe de type H1N1 de 2009 est évoquée : le patient a-t-il entendu parler de cet évènement, est-ce que son attitude vis-à-vis de la vaccination a été modifiée et si oui vis-à-vis de quel point. Le choix est laissé au patient de remplir partiellement ou intégralement le questionnaire. Un dernier item concernant des remarques éventuelles sous forme de commentaire libre est laissé à disposition.
Le questionnaire est élaboré en deux temps. Une première forme (disponible en annexe) est élaborée et soumise au directeur de thèse. Il suggère d'y inclure d'autres items : les catégories socio-professionnelles et les notions de « déjà vacciné » et de « avez-vous entendu parler du virus de la grippe A ». Au total, ce sont 19 critères qui sont présentés sous forme d'un document de deux pages (*figure 20)* (exemple d'un questionnaire complété en annexe).

Questionnaire en vue d'une thèse de Docteur en Pharmacie.

Enquête sur la vaccination grippale

1) Vous êtes :
   - ☐ Une Femme
   - ☐ Un Homme
2) A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?
   - ☐ 15-24 ans
   - ☐ 25-34 ans
   - ☐ 35-49 ans
   - ☐ 50-64 ans
   - ☐ 65 ans et plus
3) Indiquez votre profession :
   - ☐ Agriculteurs exploitants
   - ☐ Artisans, commerçants,
   - ☐ Cadres, chefs d'entreprise
   - ☐ Employés
   - ☐ Ouvriers
   - ☐ Demandeur d'emploi
   - ☐ Etudiant
   - ☐ Retraités
4) Avez-vous-été vacciné cette année contre la grippe ?
   - ☐ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé :)
   - ☐ NON
5) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Précisez) :
6) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☐ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre(Précisez):
7) Avez-vous-été vacciné l'année dernière contre la grippe ?
   - ☐ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé :)
   - ☐ NON
8) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Préciser):

9) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☐ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre (Préciser):
10) Avez-vous- déjà été vacciné contre la grippe ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
11) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Préciser):
12) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☐ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre (Préciser):
13) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé à l'intérêt de la vaccination antigrippale par votre médecin traitant ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
14) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé l'intérêt de la vaccination antigrippale par pharmacien ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
15) Si vous avez répondu NON à la question 14 pourriez-vous indiquer les points sur lesquels vous aimeriez être mieux informés ?
   - ☐ Mode de fabrication du vaccin
   - ☐ Effets secondaires du vaccin
   - ☐ Coût et remboursement du vaccin
   - ☐ Utilité de la vaccination
   - ☐ Autre Raison(Précisez):
16) Avez-vous entendu parler du virus de la grippe A [H1N1]
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
17) Est-ce que la campagne de vaccination contre le virus de la grippe A [H1N1] en 2009 a modifié votre attitude vis-à-vis de la vaccination saisonnière contre la grippe ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
18) Si OUI pourriez-vous préciser sur quel point ?
   - ☐ Méfiance vis-à-vis de la vaccination
   - ☐ Inutilité de la vaccination
   - ☐ Coût de la vaccination
   - ☐ Autre Raison (Précisez) :
19) Remarques éventuelles :

Merci de m'avoir accordé quelques minutes pour répondre

Victorien THOMAS

Figure 20 Questionnaire définitif soumis au patient

A la fin de la période, l'analyse des questionnaires est réalisée sous format d'un tableau Excel dans lequel toutes les réponses seront remplies dans des colonnes différentes (*figure 20)*. Par la suite, une approche statistique sera construite par l'intermédiaire de la réalisation de tableaux dynamiques croisés (*tableau V*) permettant l'inclusion ou l'exclusion de critères spécifiques (par exemple le fait de cibler la population « âgés de 65 ans et plus »). Au final, ceux-ci serviront à l'établissement de tableaux de résultats statistiques, eux-mêmes exprimés sous forme de diagrammes de secteurs. Cette réalisation permet d'avoir une représentation adaptée, pratique et expressive des réponses obtenues.

Répondant	ho/fe	Tranc	Professions (1 agriculteur	cette anné	Si NON pourquoi ? 1 Je n'ai	Si NON pourqu	Si NON pourqu
1	homme	50-64	employes	oui			
2	homme	65+	retraités	non	peur des effets secondaires d	par manque de m	peu de risque
3	femme	65+	retraités	i			
4	femme	65+	retraités	oui			
5	homme	65+	employes	non	pas envie de me faire vacciner	tous les ans	
6	femme	65+	retraités	oui			
7	homme	65+	retraités	oui			
8	homme	50-64	artisans commerçants	non	trop jeune pour me faire vacc	peu de risque de lattraper	
9	homme	35-49	retraités	oui			
10	femme	35-49	retraités	oui			
11	femme	65+	retraités	oui			
12	homme	35-49	retraités	oui			
13	femme	50-64	cadres chefs entreprises	non	trop jeune pour me faire vacciner		
14	femme	50-64	artisans commerçants	non	trop jeune pour me faire vacciner		
15	femme	35-49	retraités	oui			
16	femme	65+	retraités	non	pas envie de me faire vaccine	par manque de motivation	
17	femme	65+	retraités	non	par manque de motivation		
18	femme	50-64	employes	oui			
19	homme	65+	retraités	non	peur des effets secondaires du vaccins		
20	femme	65+	retraités	oui			
21	homme	65+	retraités	non	peur des effets secondaires du vaccins		
22	homme	65+	retraités	oui			
23	homme	65+	artisans commerçants	oui			
24	homme	50-64	cadres chefs entreprises	non	peu de risque de lattraper		
25	femme	65+	retraités	oui			
26	homme	35-49	ouvriers	non	autre		

Figure 21 Extrait du tableau des réponses au questionnaire

Tableau V Exemple d'un tableau dynamique croisé

Campagne 2009 1 OUI 2 NON	oui
Étiquettes de lignes	**Nombre de Répondants**
cout	6
inutilité	6
méfiance	36
autre	5
Total général	**53**

3. Résultats

3.1. Résultats généraux

Le nombre total de questionnaires récupérés est de 116. Il existe une répartition équitable au niveau des hommes et des femmes ayant répondu au questionnaire (47% d'hommes soit 55 personnes et 53% de femmes soit 61 personnes) (*figure 22).*

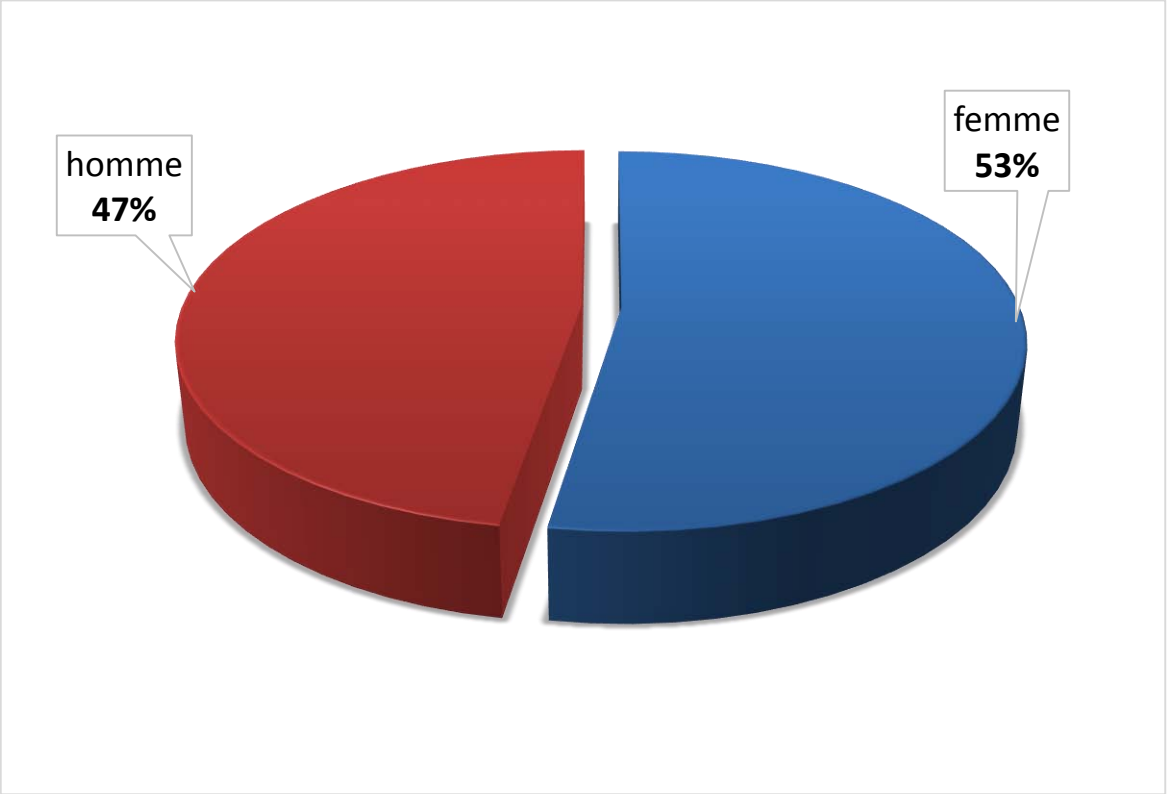


Figure 22 Proportion Femmes/Hommes de l'enquête

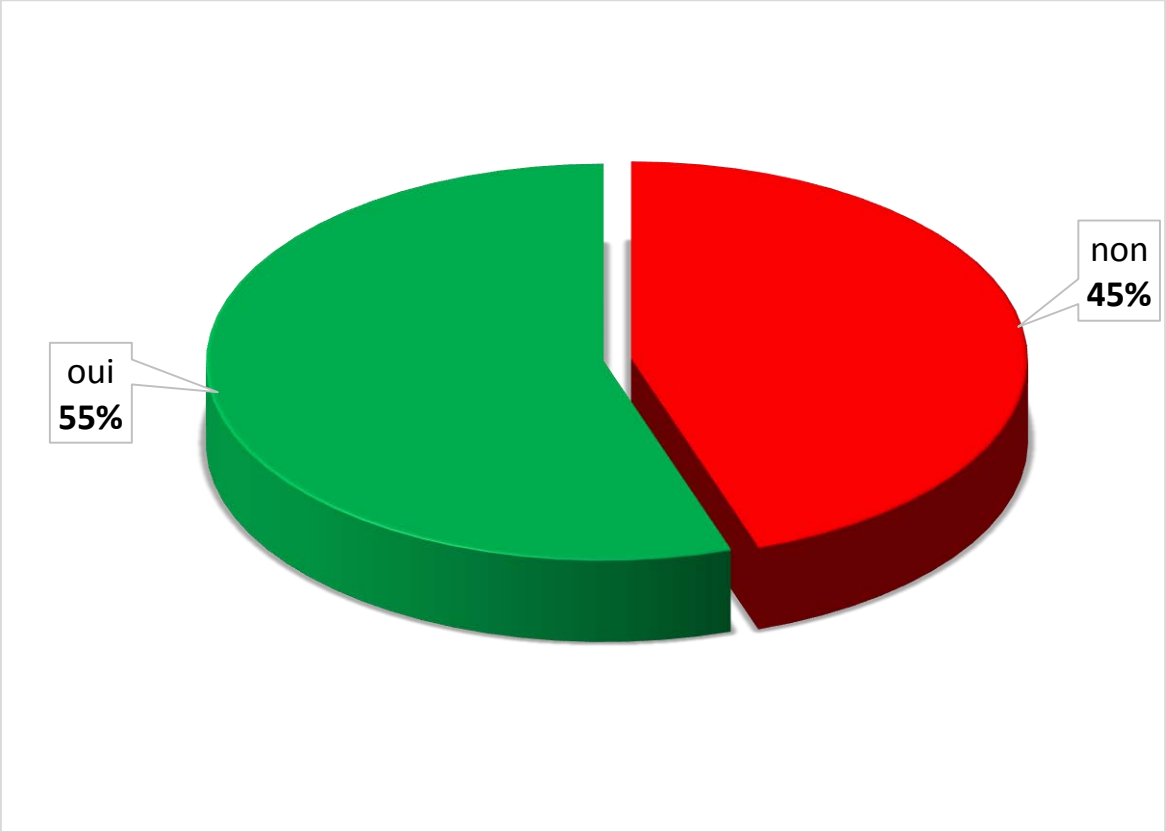


Figure 23 Pourcentage de vaccinés/non vaccinés

Sur l'année, un taux global de couverture de 55% soit 64 personnes est observé. Celui-ci est comparable en valeur à celui de la moyenne nationale (50,1 %) avec une forte proportion (55% soit 52 personnes) de non vaccinés (*figure 23*).

La proportion homme/femme à s'être fait vacciner est relativement équilibrée (47% des hommes soit 30 personnes et 53% des femmes soit 37 personnes) . Il est donc possible de conclure que la vaccination n'est pas meilleure en fonction du sexe de l'individu (*figure 24 et tableau VIII*).

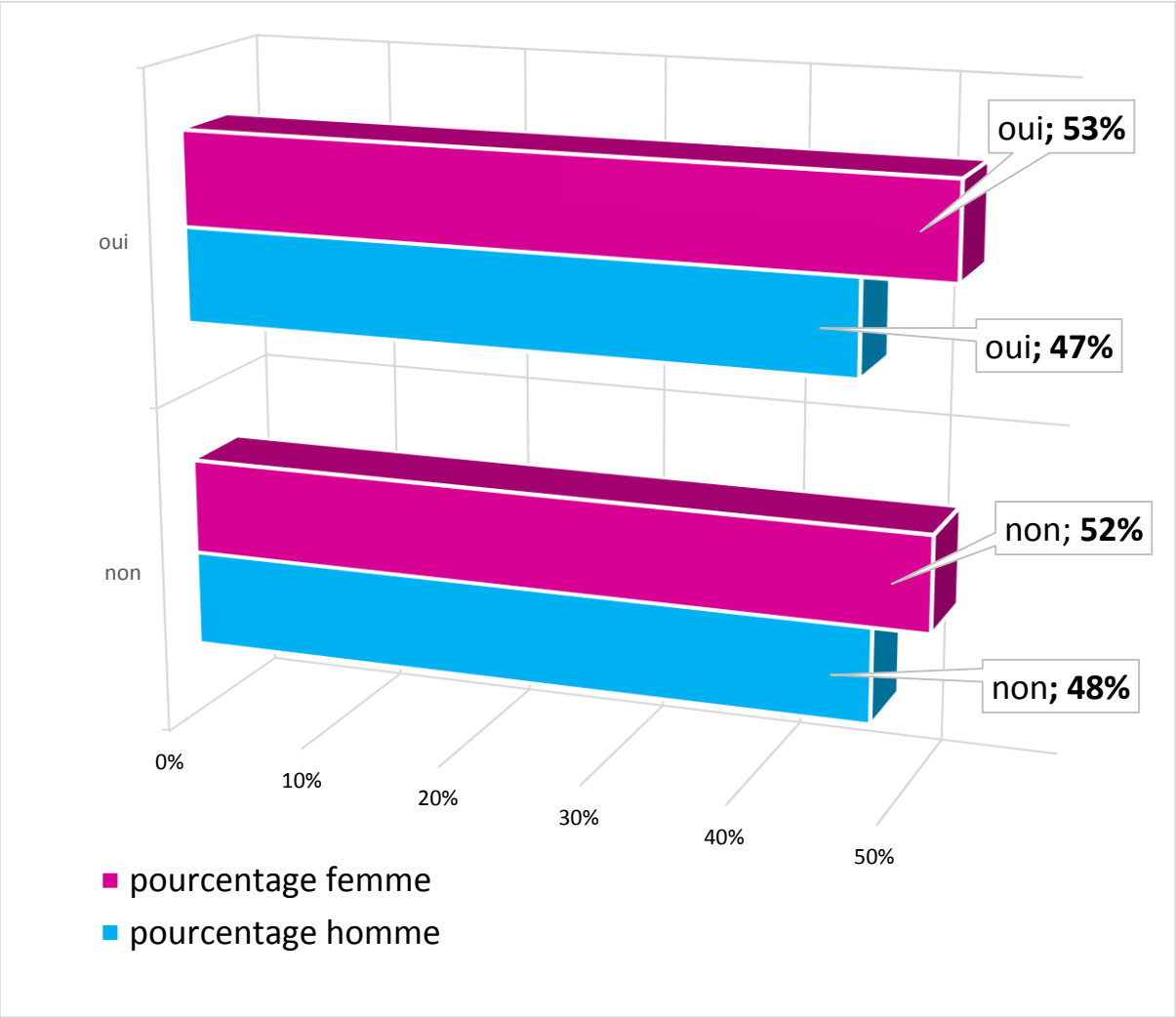


Figure 24 Proportion Femmes/Hommes dans les catégories vaccinés/non vaccinés

Tableau VI Nombre de femmes et d'hommes vaccinés et non vaccinés

Etes-vous vacciné cette année ?	femme	homme	total	pourcentage femme	pourcentage homme
non	27	25	52	52%	48%
oui	34	30	64	53%	47%
Total général	**61**	**55**	**116**	**53%**	**47%**

En terme de catégories d'âges, il y a presque 90% des sondés dans une catégorie d'âge supérieure à 50 ans avec 27% soit 31 personnes pour les 50-64 ans et 60% soit 70 personnes dans la catégorie 65 et plus. Le reste de l'échantillon est composé pour 11% soit 13 personnes appartenant à la catégorie 35-49 ans et 2% soit 2 personnes pour les 25-34 ans. L'échantillon est donc bien représentatif d'une population fréquentant une officine de quartier de ville (*figure 25*).

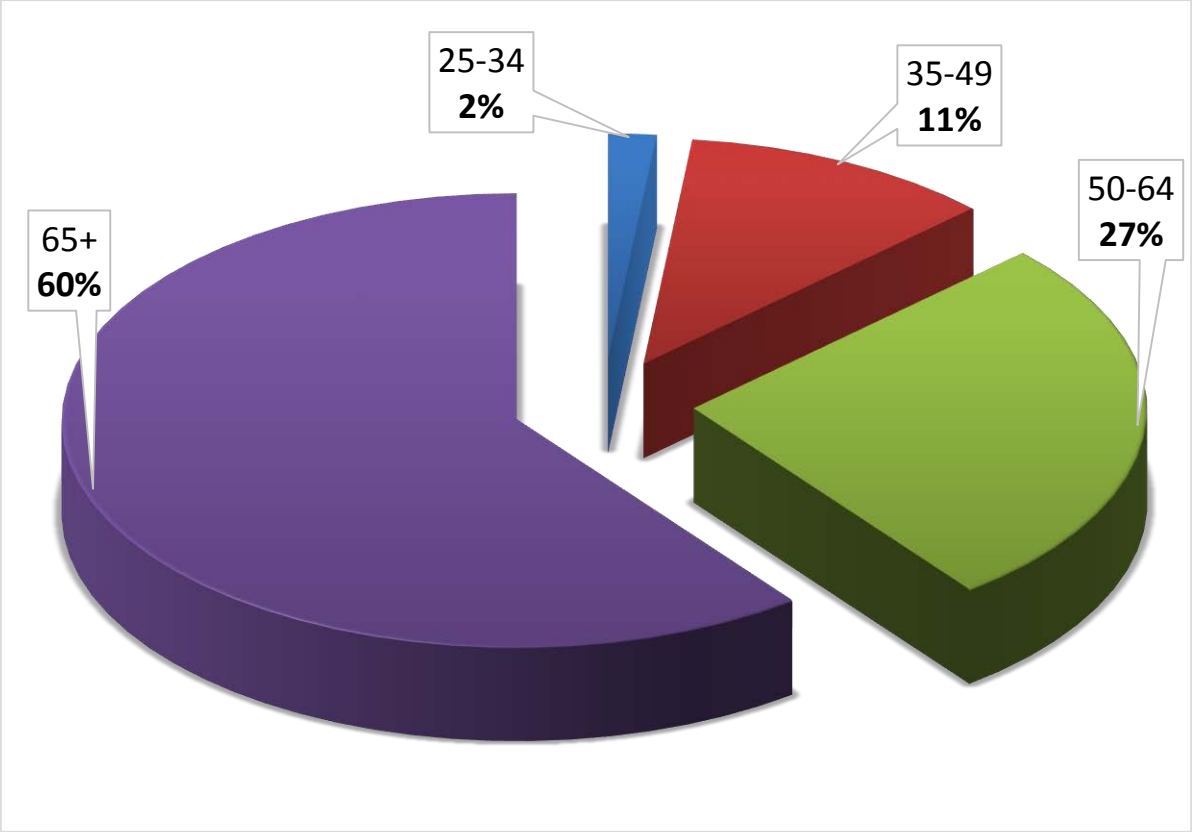


Figure 25 Nombres de personne en fonction de la catégorie d'âge

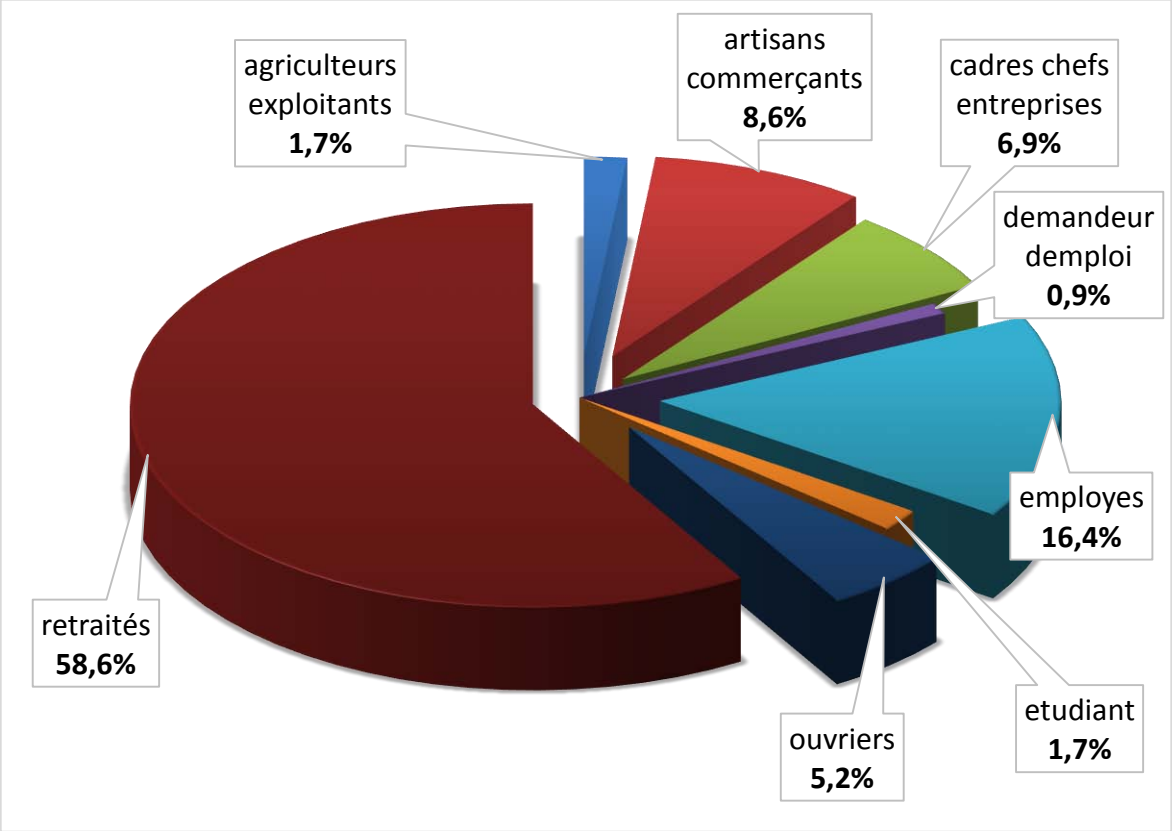


Figure 26 Répartition socio professionnelles des sondés

Tableau VII Nombre de personnes en fonction de la catégorie socio-professionnelle

Profession	Agriculteurs exploitants	artisans commerçants	cadres chefs entreprises
Nombre	2	10	8
Profession	étudiants	ouvriers	retraités
Nombre	2	6	68
Profession	employés	demandeurs d'emploi	Total
Nombre	19	1	116

De ce fait, dans le choix de la catégorie socio-professionnelle, une majorité de retraités est retrouvée (58,6% soit 68 personnes). Suivent ensuite les catégories « employés » avec 16,4% des interrogés soit 19 personnes et les artisants commerçants (8,6% soit 10 personnes). Au contraire, l'enquête comporte un pourcentage faible d'étudiants (1,7% soit 2 personnes) (*figure 26 et tableau X*).

3.2. Résultats concernant la vaccination

Comme souligné en préambule, un recul marqué est notable (diminution de 8% soit une diminution de 5 personnes [69 à 64]) entre l'année actuelle et l'année précédente de la vaccination dans la population générale (*tableau XI, XII et figure 27*).
Un pourcentage de couverture nettement plus élevé dans la population sondée est retrouvé chez les 65 et plus (87% soit 61 personnes). Ce résultat (pondéré toute année confondue) sera cependant à nuancer car il ne montre pas la diminution observée entre l'année en cours et l'année précédente du nombre de personnes vaccinées (*cf. Résultats chez les 65ans et plus*).

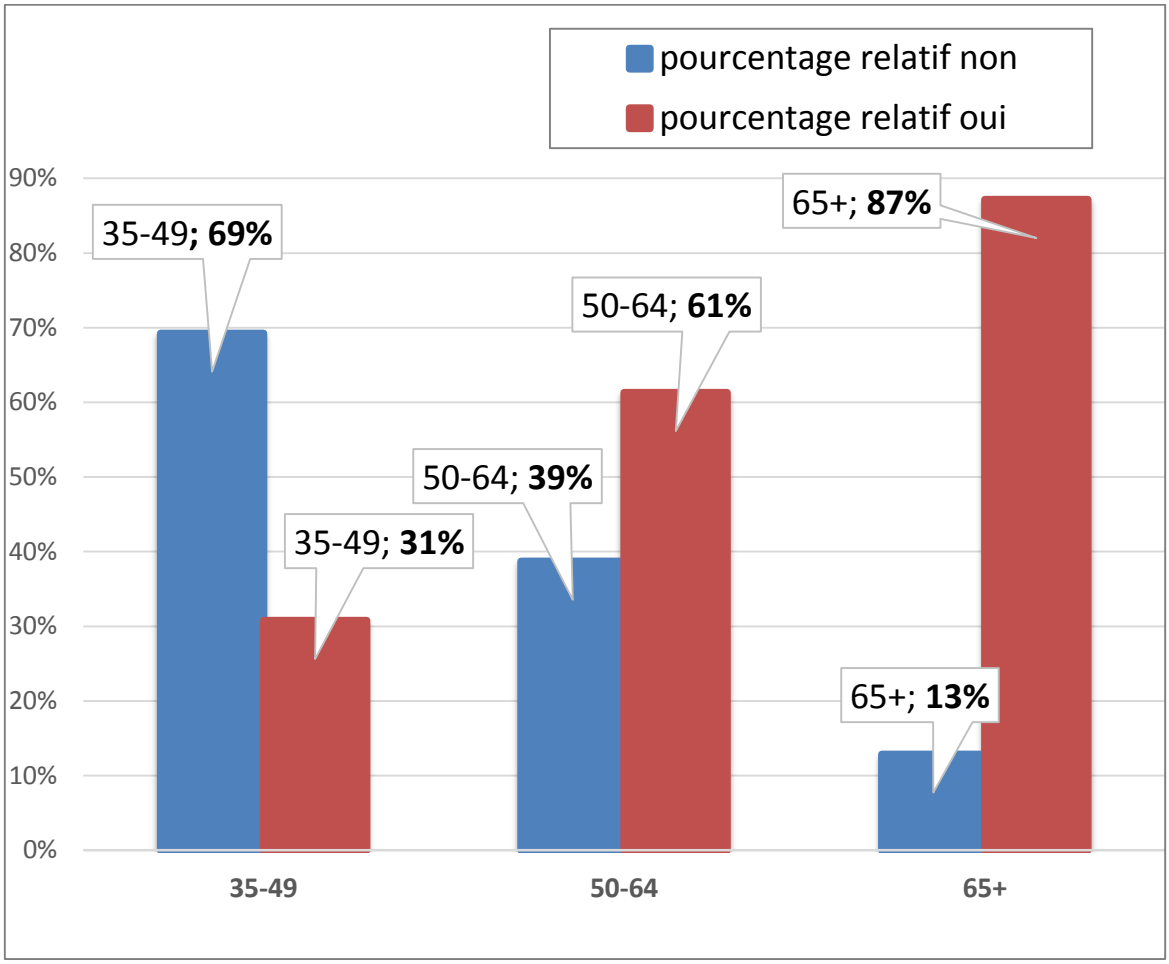


Figure 27 Evolution du pourcentage relatif de vaccinés en fonction de l'âge

Tableau VIII Evolution de la proportion de personnes vaccinées entre l'an dernier et cette année

déjà été /vacciné cette année	non	oui	Total général
non	30		30
oui	22	64	86

-8%

déjà été /vacciné an dernier	non	oui	Total général
non	30		30
oui	17	69	86

Tableau IX Proportions de vaccinés dans les différentes catégories d'âge

déjà été vacciné/catégorie d'âge	25-34	35-49	50-64	65+
Non (total = 30)		9	12	9
Oui (total = 86)	2	4	19	61
Total général	**2**	**13**	**31**	**70**
pourcentage relatif non		69%	39%	13%
pourcentage relatif oui		31%	61%	87%

3.3. Raisons invoquées à la non vaccination

Pour tous les graphiques de concernant les raisons invoquées, plusieurs réponses étaient possibles par individu. Les résultats obtenus prennent donc en compte ce paramètre et ne représentent pas un nombre d'individus mais un nombre de réponses dans une catégorie spécifique.

Sur l'année actuelle, parmi les non vaccinés les trois grandes raisons données sont la peur des effets secondaires avec une proportion de 30,9%, le faible risque d'attraper la grippe avec 17,65% et le manque de motivation avec 20,59% (*figure 28).*

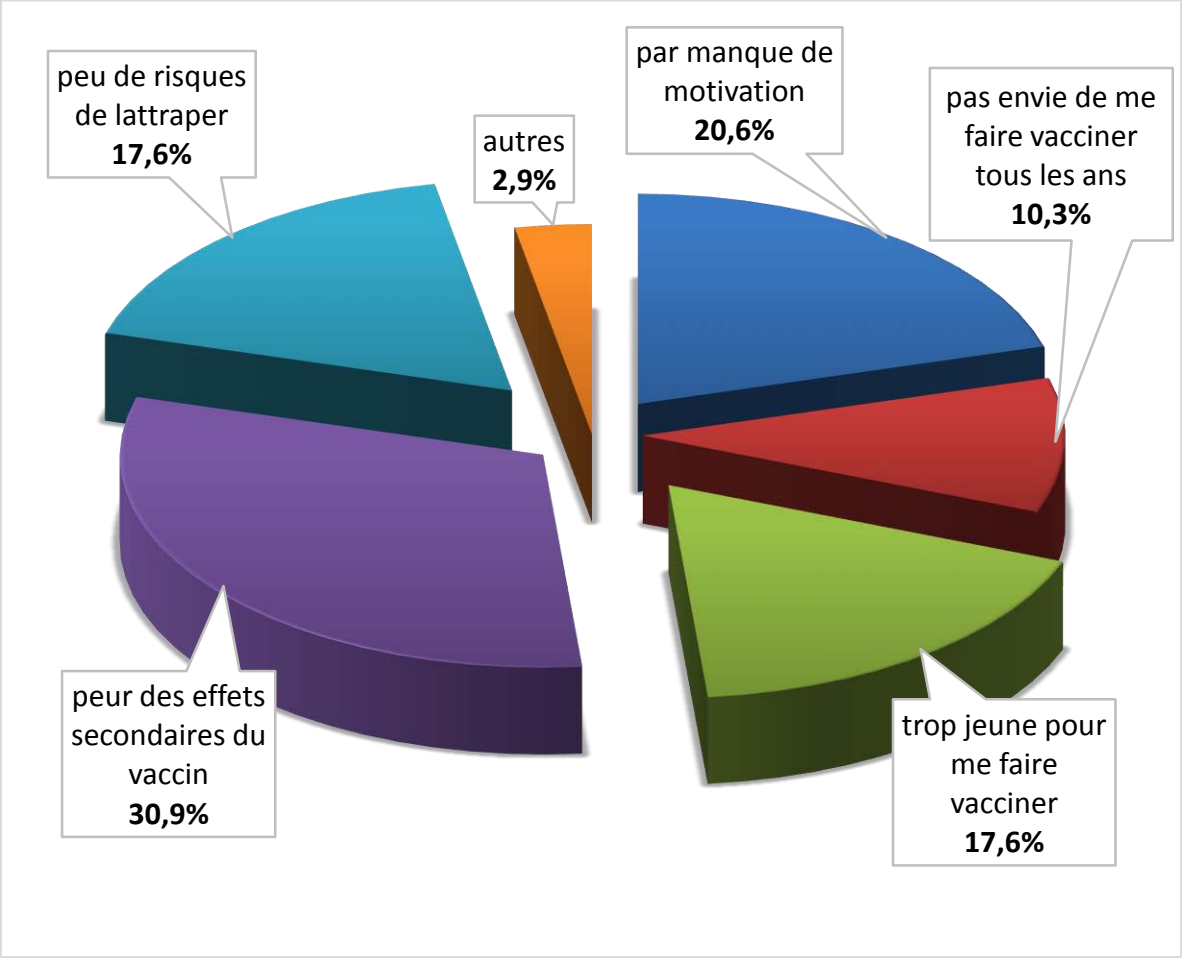


Figure 28 Raisons de non-vaccination cette année (2013)

Sur l'année dernière, 1 personne sur 4 estime que les effets secondaires sont trop importants. Trois autres raisons arrivent ex-aequo en deuxième position avec un pourcentage de 21% : le faible risque, le manque de motivation et le fait que la personne se sente trop jeune pour se faire vacciner (*figure 29*).

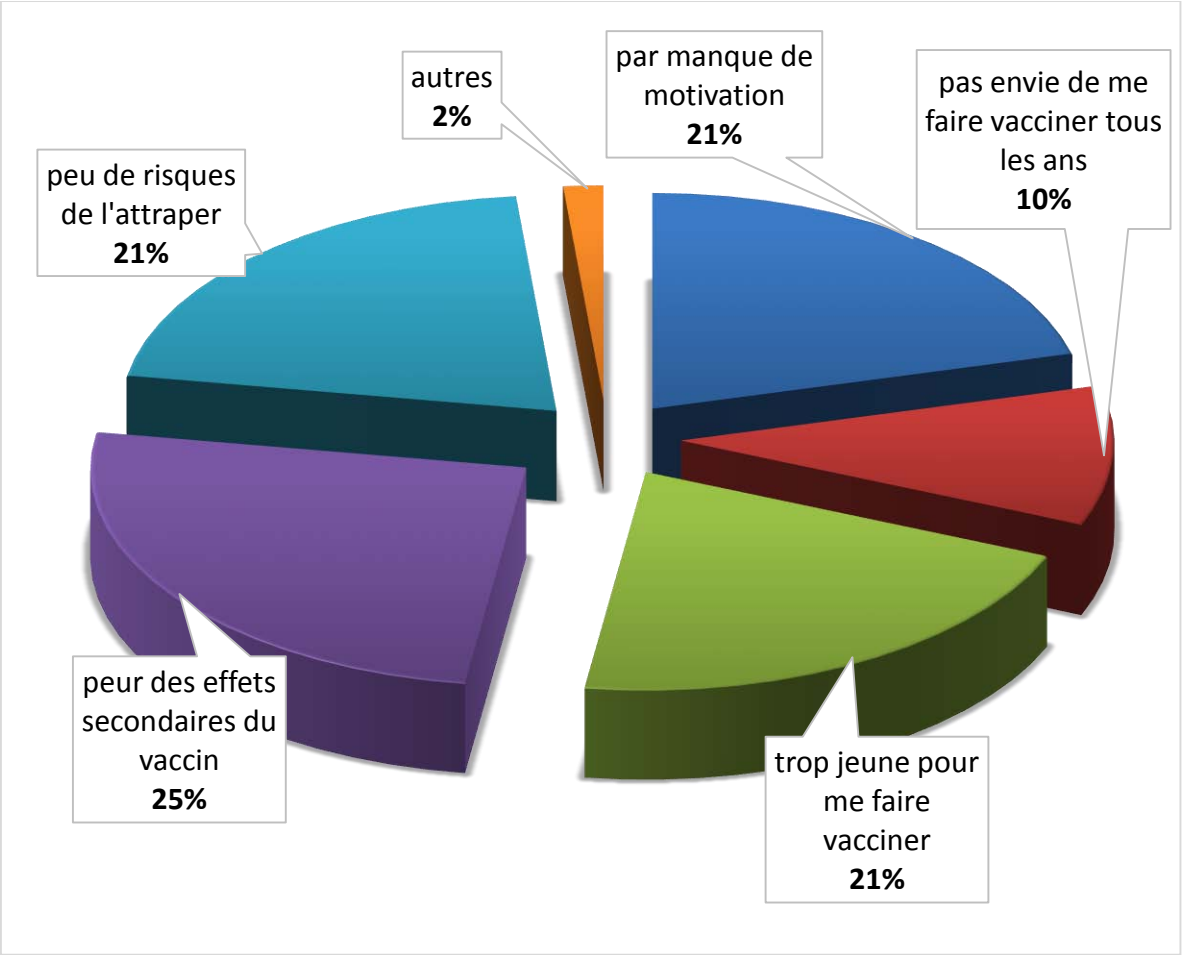


Figure 29 Raisons de non vaccination l'an dernier (2012)

En pondérant les résultats, les quatre raisons évoquées précédemment (peur des effets secondaires, manque de motivation, trop jeune pour me faire vacciner et peu de risque d'attraper la grippe) se répartissent équitablement pour un total cumulé de 90% (environ 22,5% pour chaque prétexte) du total des arguments donnés aux non vaccinations (*figure 30 et tableau XV*).

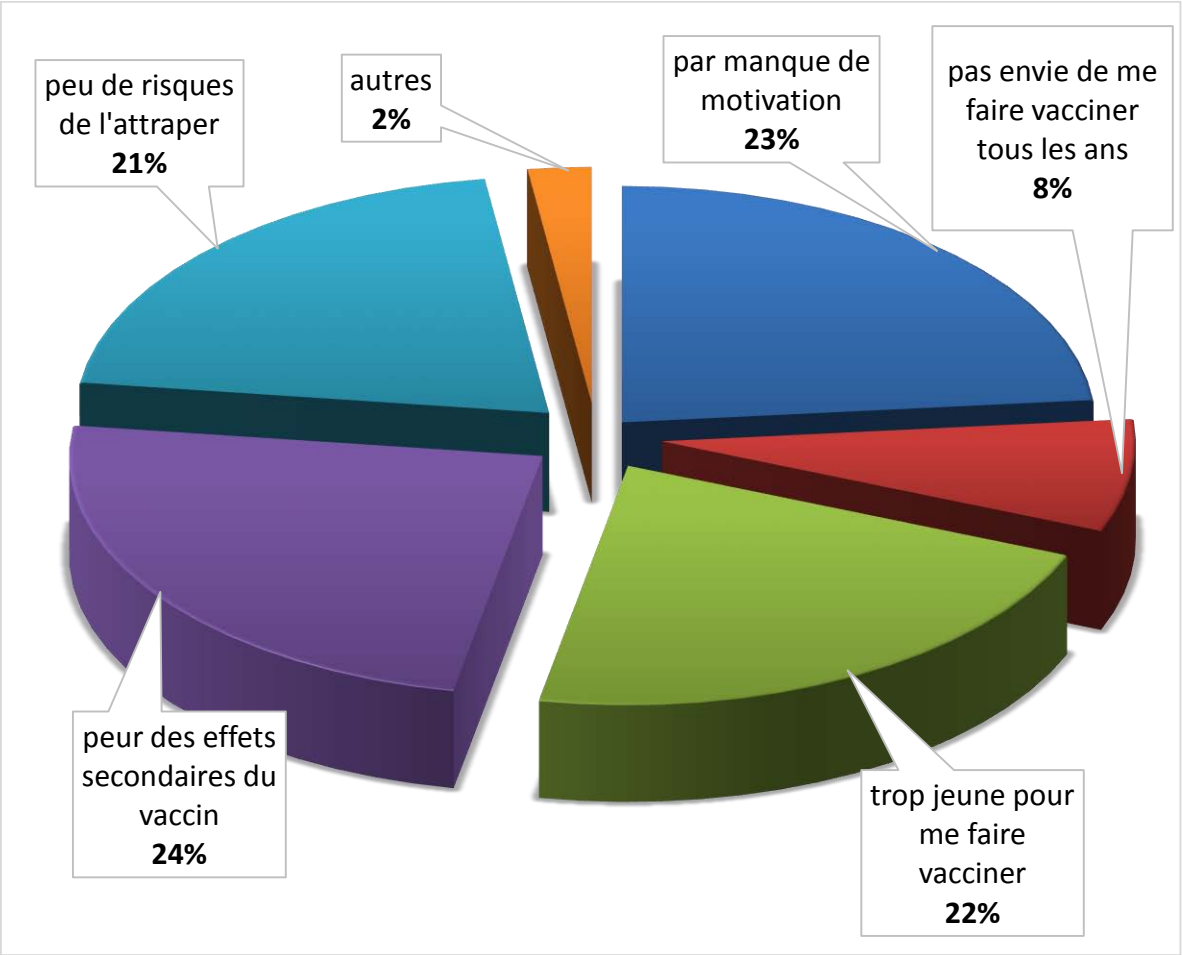


Figure 30 Pondération des raisons de non vaccination données

Tableau X Proportion des raisons données (Pondéré)

raisons	pas vaccine	an dernier	cette année	total
par manque de motivation	15	14	14	43
pas envie de me faire vacciner tous les ans	0	7	7	14
trop jeune pour me faire vacciner	14	14	12	40
peur des effets secondaires du vaccin	6	17	21	44
peu de risques de l'attraper	12	14	12	38
autres	1	1	2	4
total	**48**	**67**	**68**	**183**

3.4. Qui vaccine ?

Parmi les vaccinés cette année, 75% soit 48 patients se font vaccinés par leur médecins traitants, 22% soit 14 personnes le sont par une infirmière à domicile et 3% soit 2 personnes se font vacciner par une autre personne (*figure 31*).

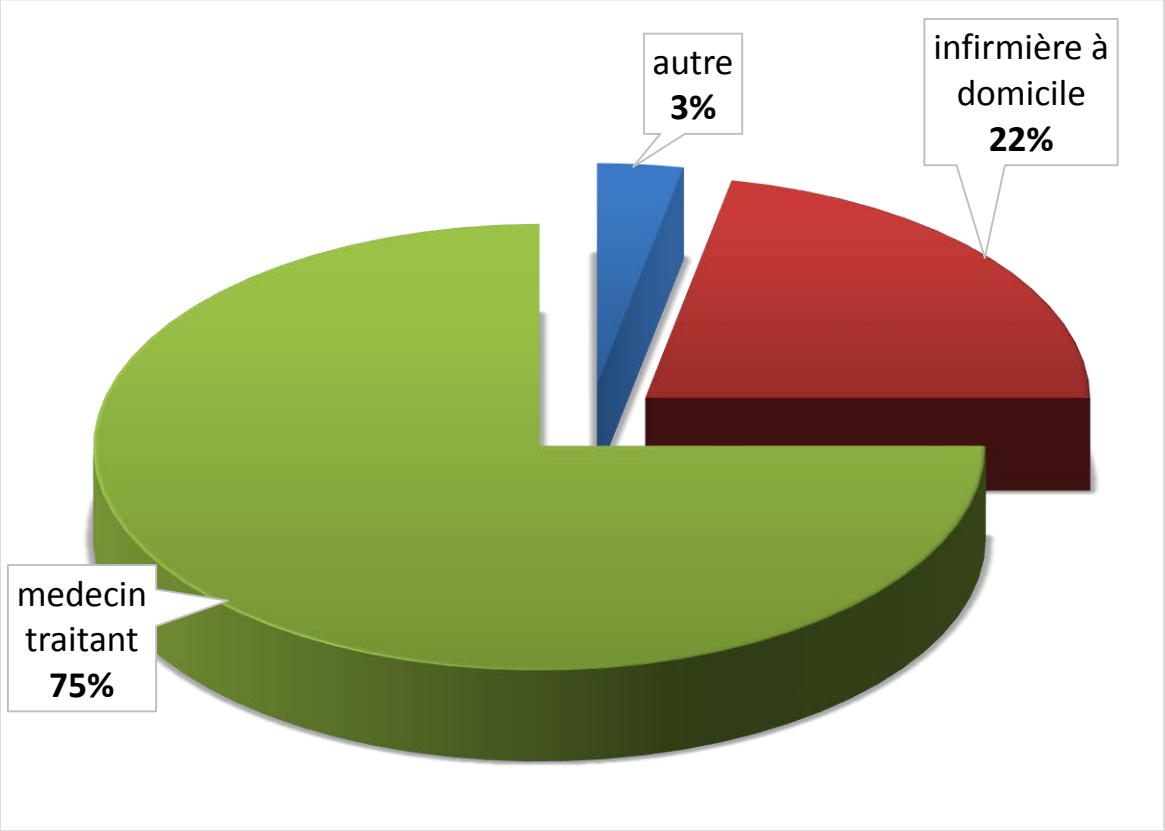


Figure 31 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination cette année (2013)

L'an dernier, ces pourcentages restent relativement identiques avec une part de 68% (47 personnes) de vaccinés par le médecin généraliste, 26% (18 personnes) par une infirmière et 6% (4 personnes) par un autre individu (*figure 32*).

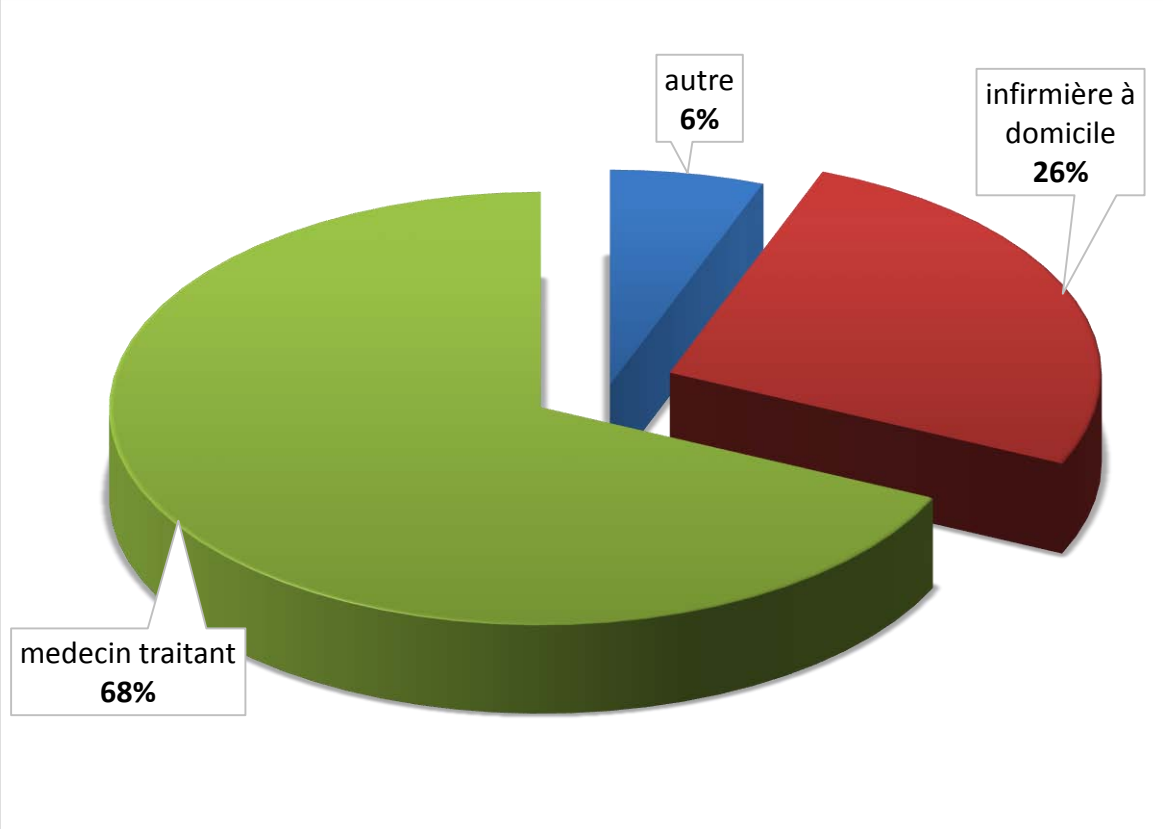


Figure 32 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination l'an dernier (2012)

Du fait de ces résultats, il est donc logique de trouver des résultats pondérés proches des deux autres avec une nette prédominance du médecin traitant (72%), le reste des vaccinations étant quasiment toutes assurées par l'infirmière. (23%). La catégorie autre représente 5% (*figure 33 et tableau XVIII*).

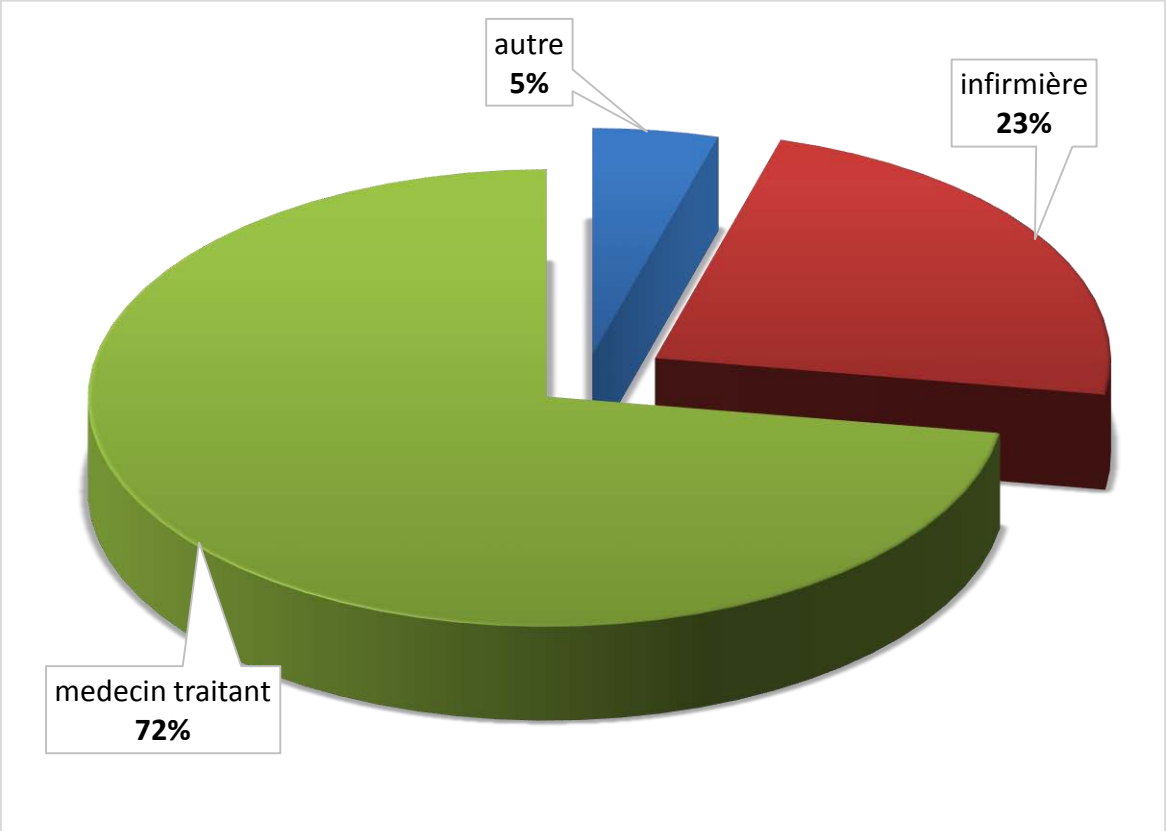


Figure 33 Répartitions des personnels de santé ayant pratiqué la vaccination (pondéré)

Tableau XI Proportion des professionnels ayant pratiqué la vaccination (pondéré)

	Pondéré	déjà	an dernier	cette année
autre	10	4	4	2
infirmière	52	20	18	14
médecin traitant	163	68	47	48

3.5. Qui sensibilise ?

Dans cette catégorie, pharmacien et médecin sont dissociés pour évaluer leur impact propre. L'impact de la sensibilisation est quasi-identique qu'elle soit réalisée par le pharmacien ou le médecin. Environ 67% de la population interrogée soit 78 personnes se dit sensibilisée par le pharmacien alors que 33% de la population soit 38 personnes se déclare comme non sensibilisée (*figure 34*).

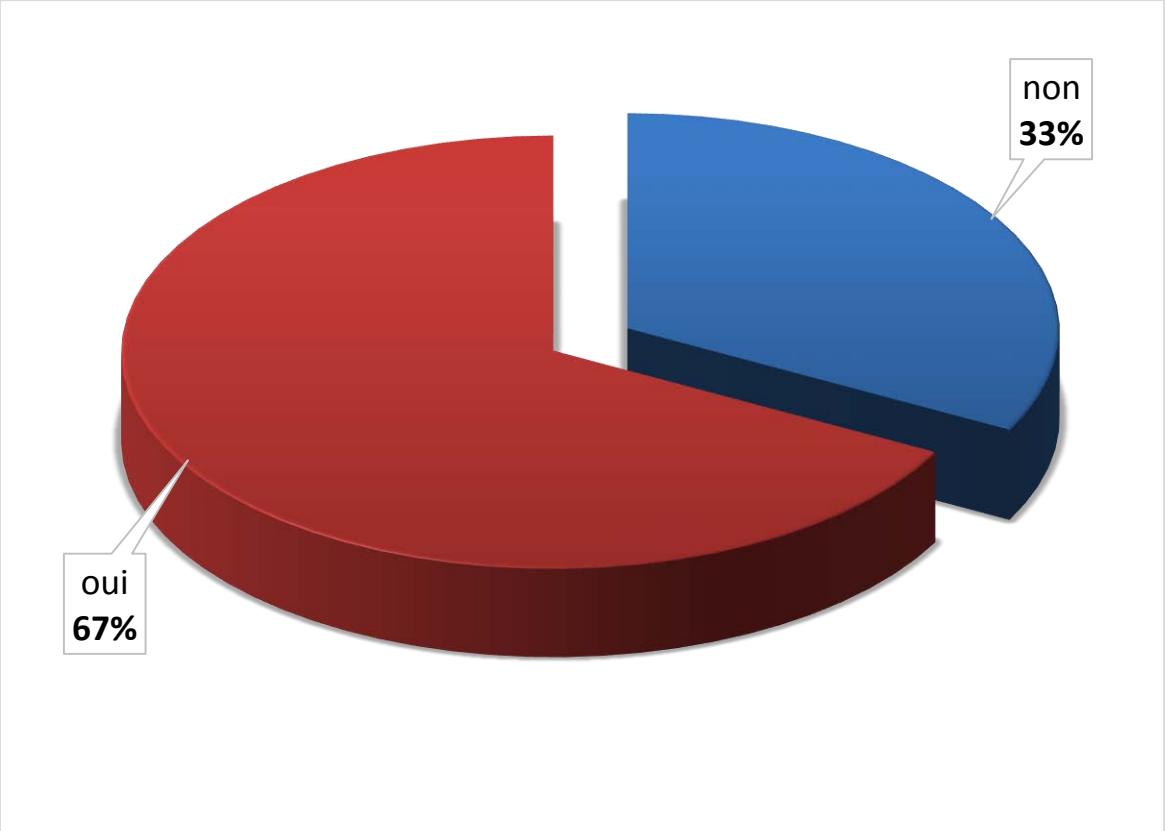


Figure 34 Sensibilisation par le pharmacien

Les items étant différents, on retrouve cependant une proportion équivalente à celle observée pour le pharmacien d'environ 31% de gens (soit 36 personnes se déclarants comme non-sensibilisés par le médecin) (80 personnes soit 69% se disent sensibilisées) (*figure 35*). L'analyse croisée ci-après va permettre de savoir une certaine proportion de personnes non convaincues par un professionnel le sera par l'autre et quelle proportion ne sera pas convaincue ni par l'un ni par l'autre professionnel de santé.

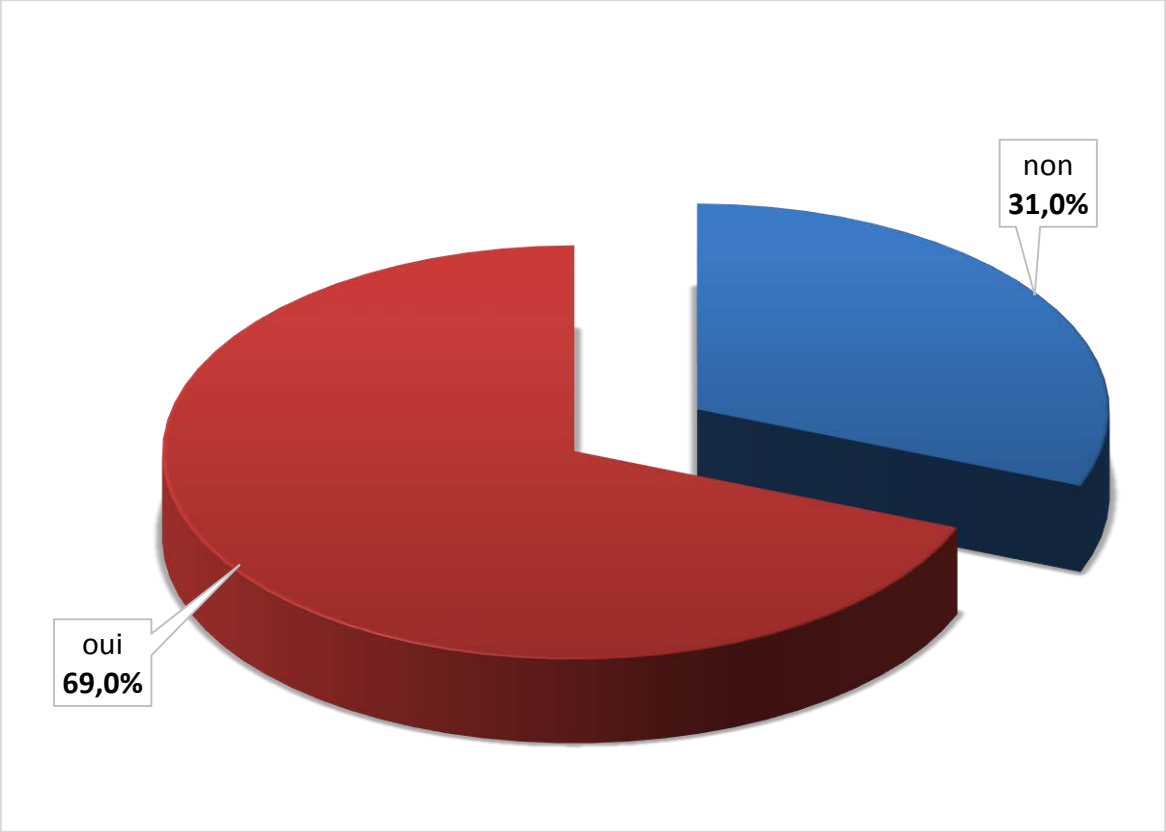


Figure 35 Sensibilisation par le médecin

Un très faible pourcentage de non convaincus par un professionnel le sera par l'autre. En effet, pour 36 patients non informés par le médecin, seulement 6 individus (17%) diront l'être par le pharmacien et 30 personnes (83%) ne seront pas convaincues par celui-ci lorsqu'elles ne l'étaient pas par le médecin (*figure 36*).

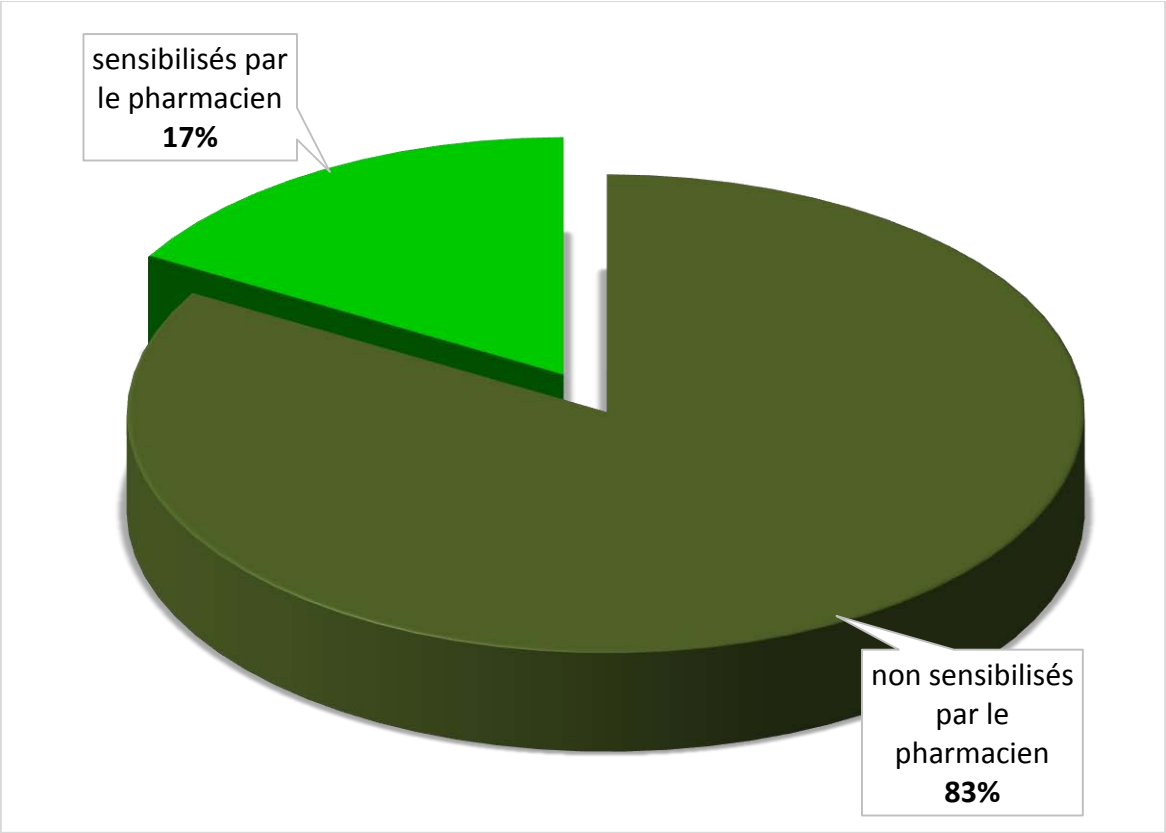


Figure 36 Proportion de patients sensibilisés par le pharmacien parmi les non sensibilisés par le médecin

En ce qui concerne les personnes non sensibilisées par le pharmacien, seulement 8 patients sur 80 (10%) se déclarent être informés par le généraliste alors que le pharmacien ne les avaient pas sensibilisés (*figure 37)*. On note cependant que lorsque les patients se déclarent sensibilisés par le médecin une très grande partie (90% soit 72 personnes) se dit également l'être par le pharmacien. On constate donc que la récupération de patients non-sensibilisés est loin d'être suffisante. L'item suivant demandait les sujets sur lesquels les patients souhaitaient un complément d'informations. Les résultats permettront de mettre en place une stratégie de réponses adaptées.

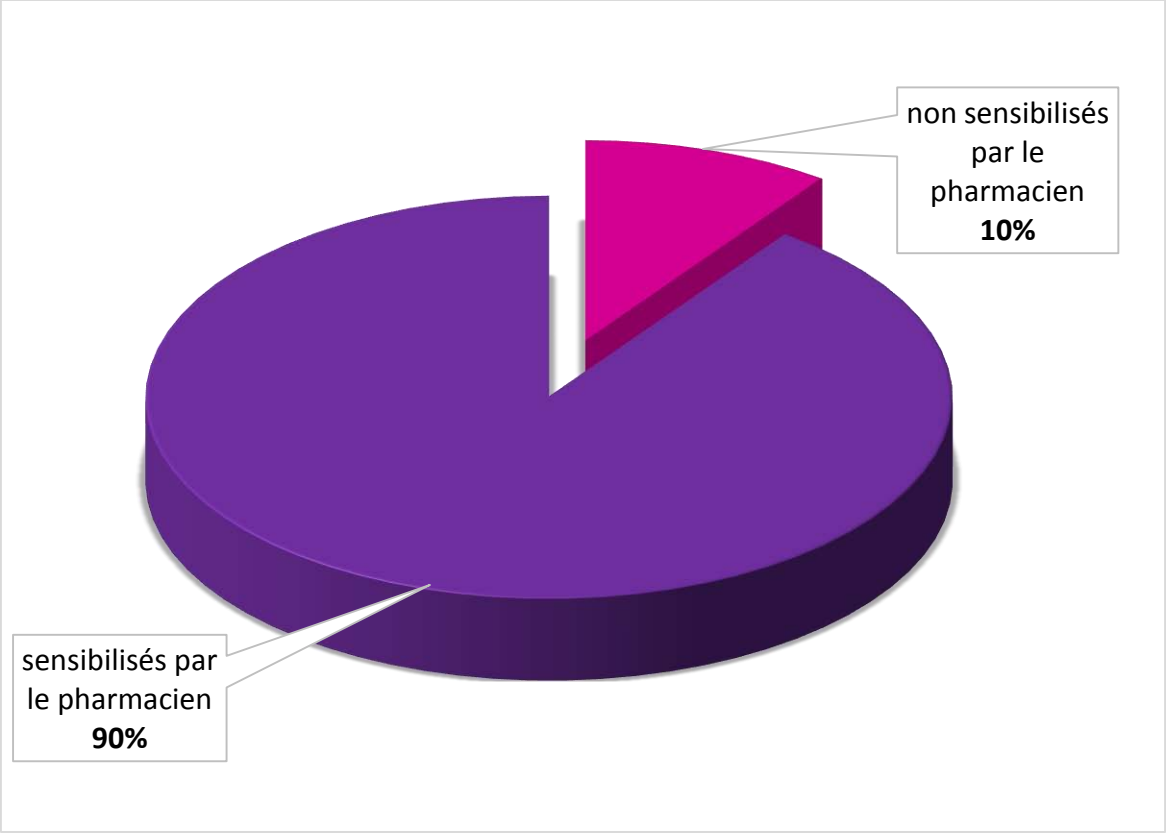


Figure 37 Proportion de patients sensibilisés par le pharmacien parmi ceux sensibilisés par le médecin

3.6. Sujets sur lesquels les patients veulent être sensibilisés

Tout comme les raisons de non-vaccination, plusieurs réponses étaient possibles pour une même personne. Les résultats présentés ici sont donc un nombre de réponses total qui est donc supérieur au nombre d'individus sondés.

Les patients non sensibilisés souhaitent majoritairement être informés sur l'utilité de la vaccination (34%) et les effets secondaires du vaccin (35%). Ensuite, ce sont le manque d'informations au sujet du coût et du remboursement du vaccin qui sont énoncés par le sondé (*figure 38*).

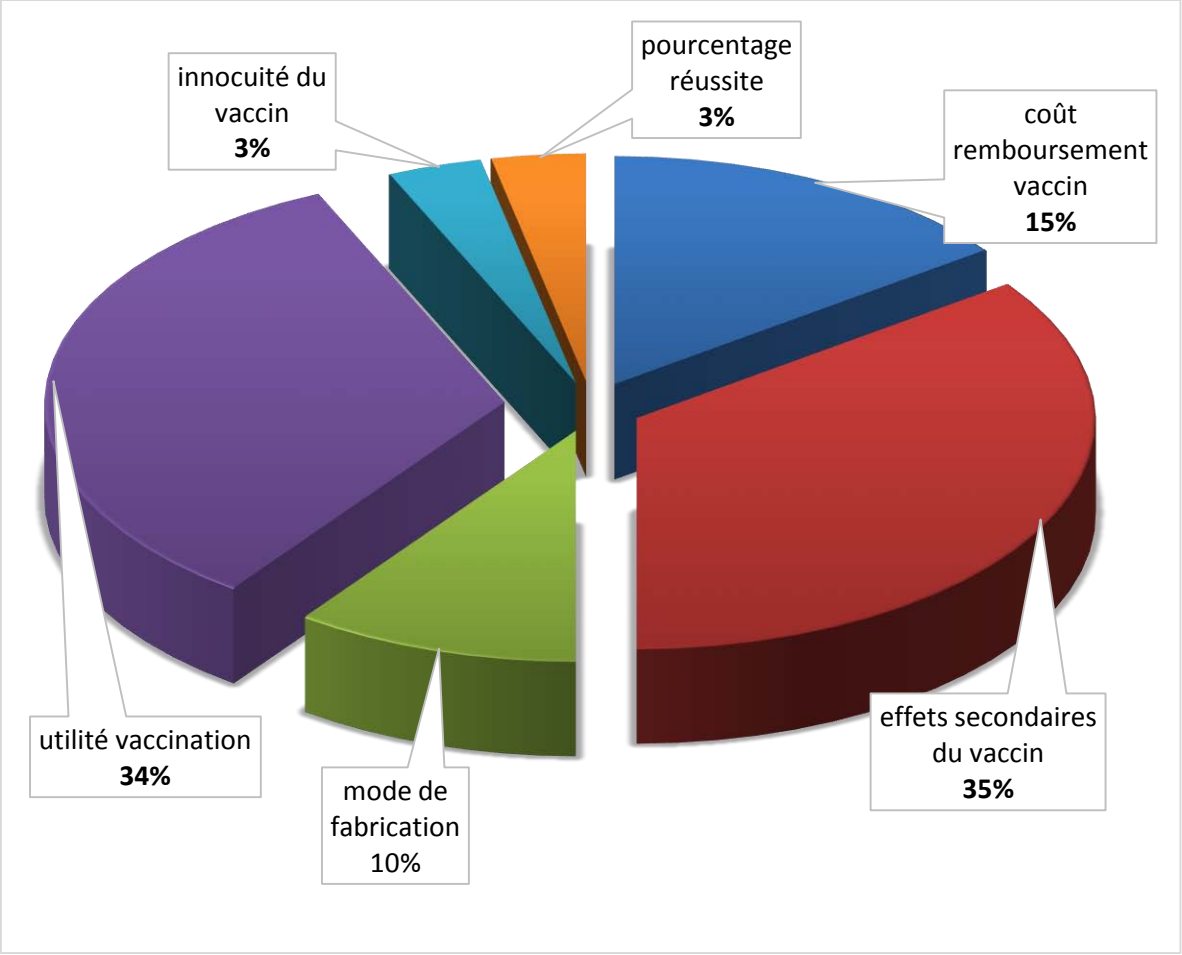


Figure 38 Items sur lesquels les non sensibilisés souhaitent être informés

Chez les personnes non averties par le pharmacien, les effets secondaires et l'utilité de la vaccination arrivent en proportions égales (40% pour chaque item) et l'item coût/prise en charge en troisième position avec 20% (*figure 39*).

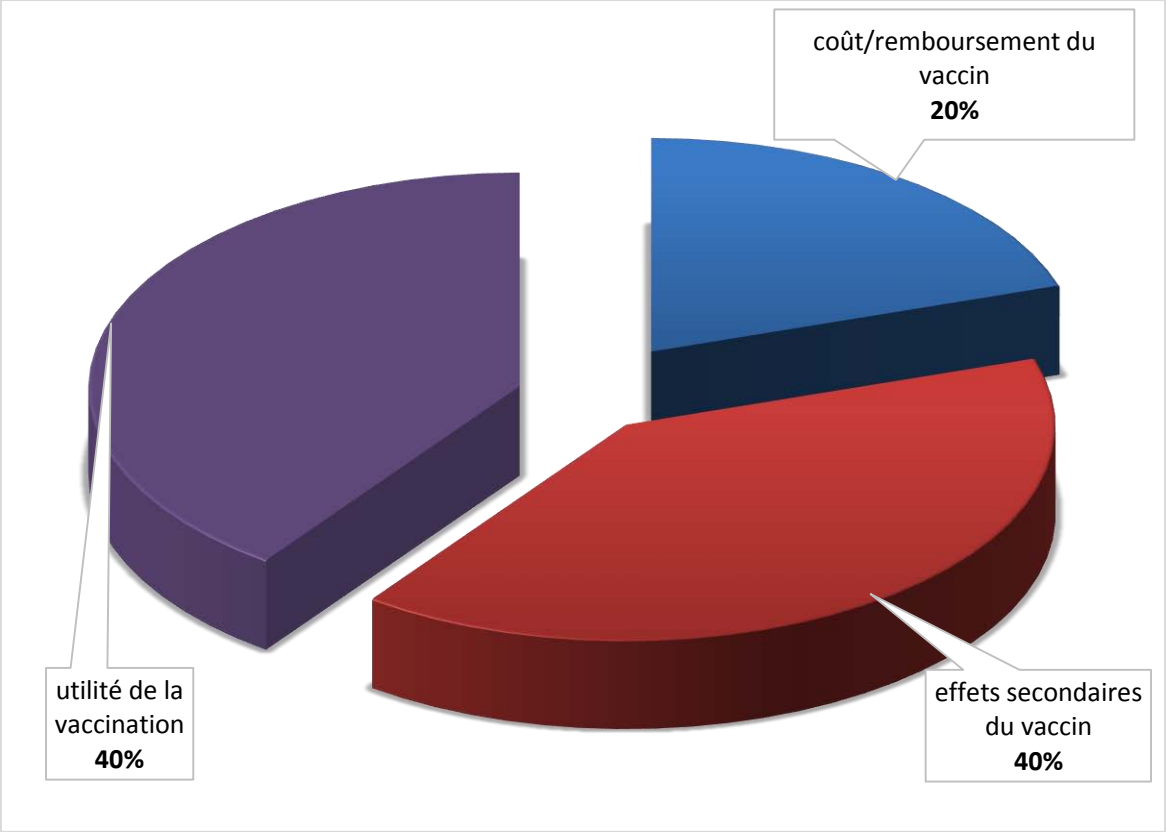


Figure 39 Raisons mentionnées par les non sensibilisés par le pharmacien

Chez les non convaincus par le généraliste l'utilité, le mode de fabrication et les effets secondaires du vaccin sont retrouvés à parts égales (30% environ) (*figure 40*).

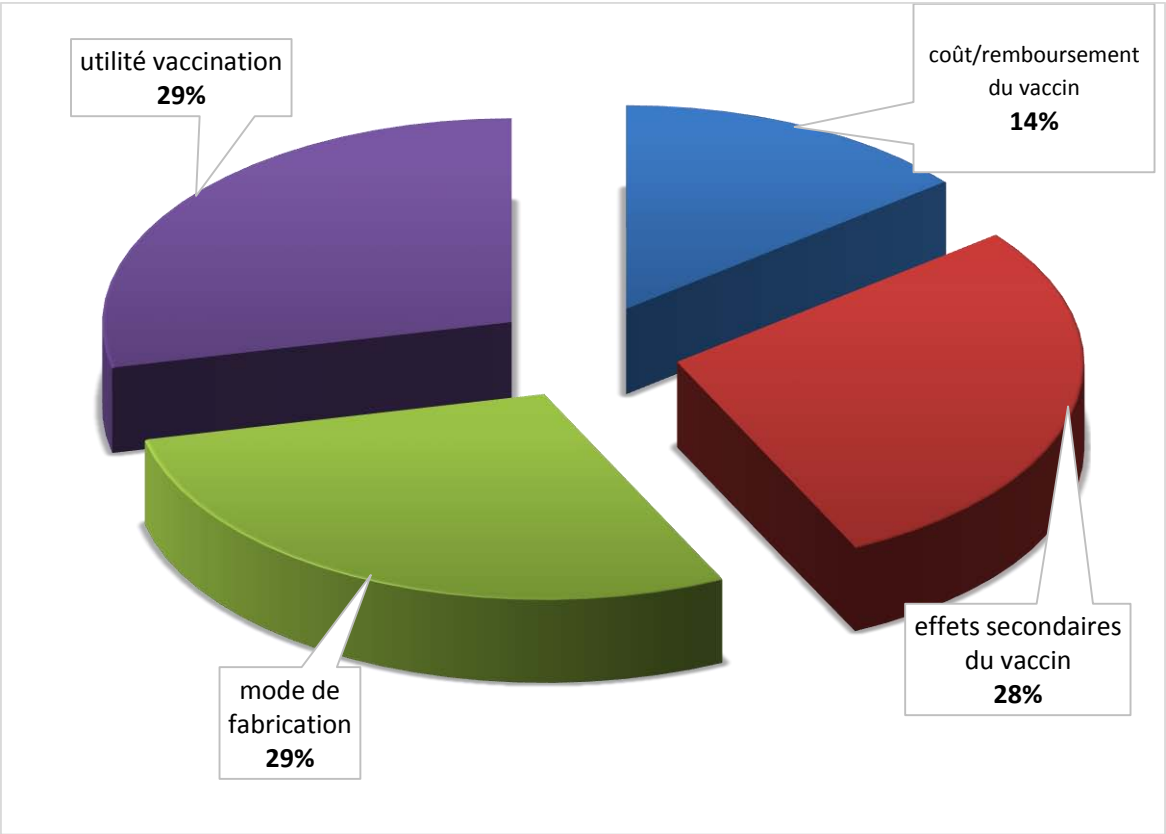


Figure 40 Raisons données par les non sensibilisés par le médecin

En regroupant et en pondérant tous les résultats, environ près de 2/3 des réponses vont vers deux préoccupations : l'utilité de la vaccination (33%) et les effets secondaires du vaccin (35%) (*figure 41 et tableau XXVI*).

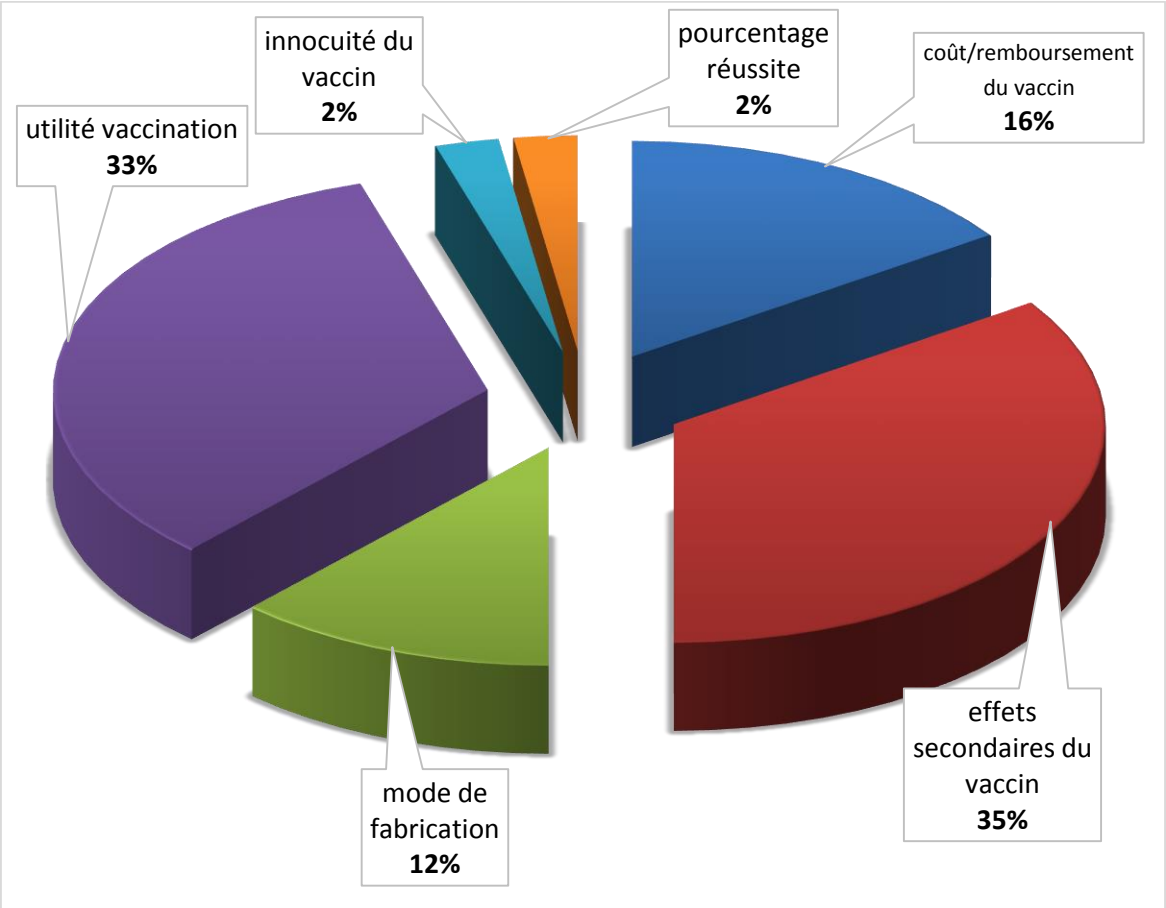


Figure 41 Résultat pondéré des thèmes souhaités par les non-sensibilisés

Tableau XII Nombre pondéré des raisons invoquées par les non-sensibilisées

Raison	Total
Coût/remboursement vaccin	13
effets secondaires du vaccin	29
mode de fabrication	10
utilité vaccination	28
innocuité du vaccin	2
pourcentage réussite	2

3.7. La campagne de 2009

Parmi les sondés, une quasi-totalité (88% soit 102 personnes) a entendu parler de la grippe pandémique de 2009 de type A/H1N1 (12% soit 14 personnes non pas entendu parlé de cet épisode) (*figure 42*).

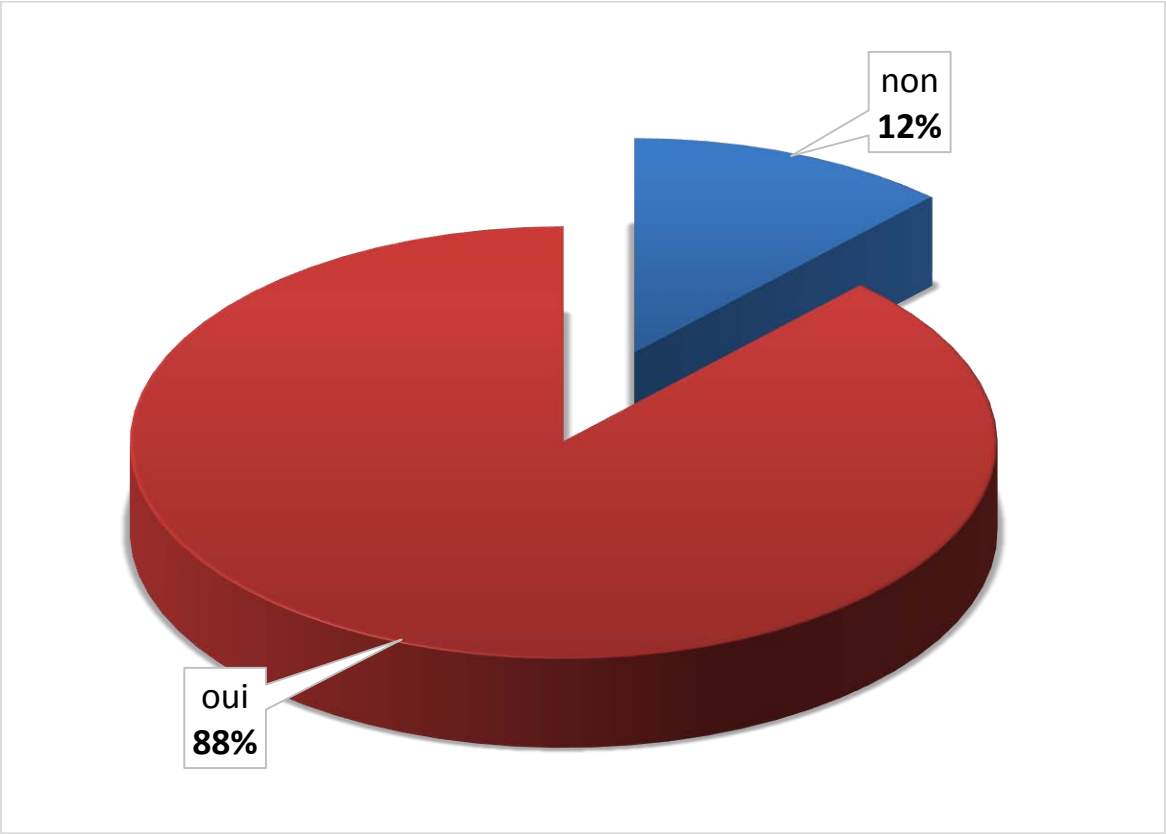


Figure 42 Proportion de personnes ayant entendu parler de la grippe H1N1

Les proportions de réponses positives et négatives varient en fonction des catégories socio professionnelles. En effet, on constate en pourcentage relatif que ce sont les catégories des retraités et des employés qui vont avoir le plus entendu parler de la grippe (89,7% ou 61 retraités et 84,2% ou 16 employés) (*tableau XIII*). En effet, même si certaines catégories ont des résultats positifs à hauteur de 100% ceux-ci sont à corrélés au pourcentage total de la population que représentent ces échantillons qui est représenté en vert sur l'histogramme (*figure 43)*.

Tableau XIII Nombres de personnes ayant entendu parler de la grippe A/H1N1 en fonction de la catégorie socio-professionnelle

Catégorie socio professionnelle	agriculteurs exploitants	artisans commerçants
Grippe A H1N1		
non		2
oui	2	8
Total général	2	10
Catégorie socio professionnelle	**employés**	**étudiant**
Grippe A H1N1		
non	3	
oui	16	2
Total général	19	2
Catégorie socio professionnelle	**cadres chefs entreprises**	**demandeur d'emploi**
Grippe A H1N1		
non		
oui	8	1
Total général	8	1
Catégorie socio professionnelle	**ouvriers**	**retraités**
Grippe A H1N1		
non	2	7
oui	4	61
Total général	6	68
Total "non"	14	
Total "oui"	102	
Total	116	

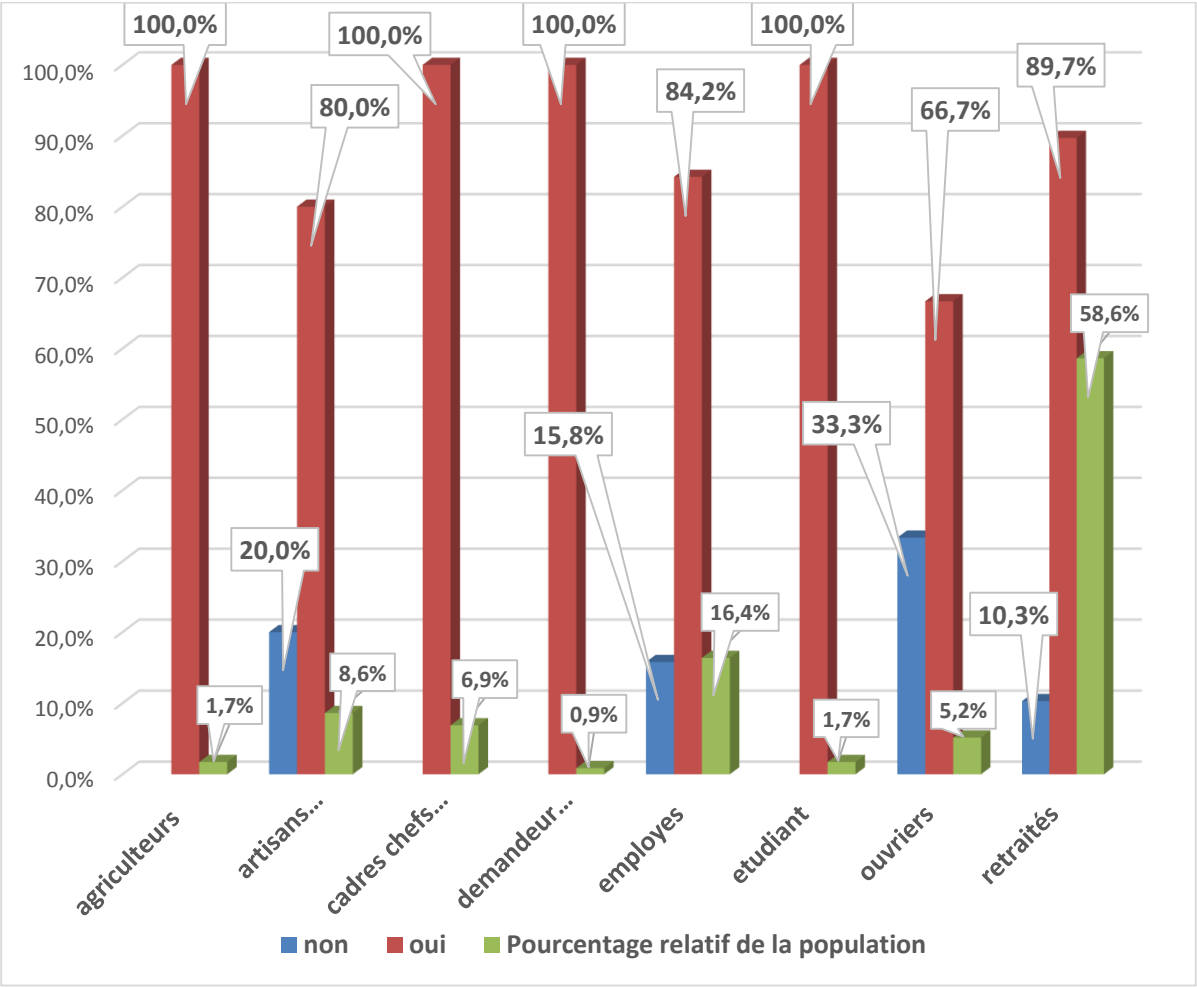


Figure 43 Histogramme de comparaison des pourcentages de personnes ayant entendu de la grippe H1N1

En ce qui concerne l'impact de la gestion de la pandémie au niveau du comportement vis-à-vis de la vaccination saisonnière, les réponses sont partagées avec (54% ou 63 personnes pour le non) mais avec une proportion importante pour le « oui » (46% soit 53 personnes) (*figure 44).*

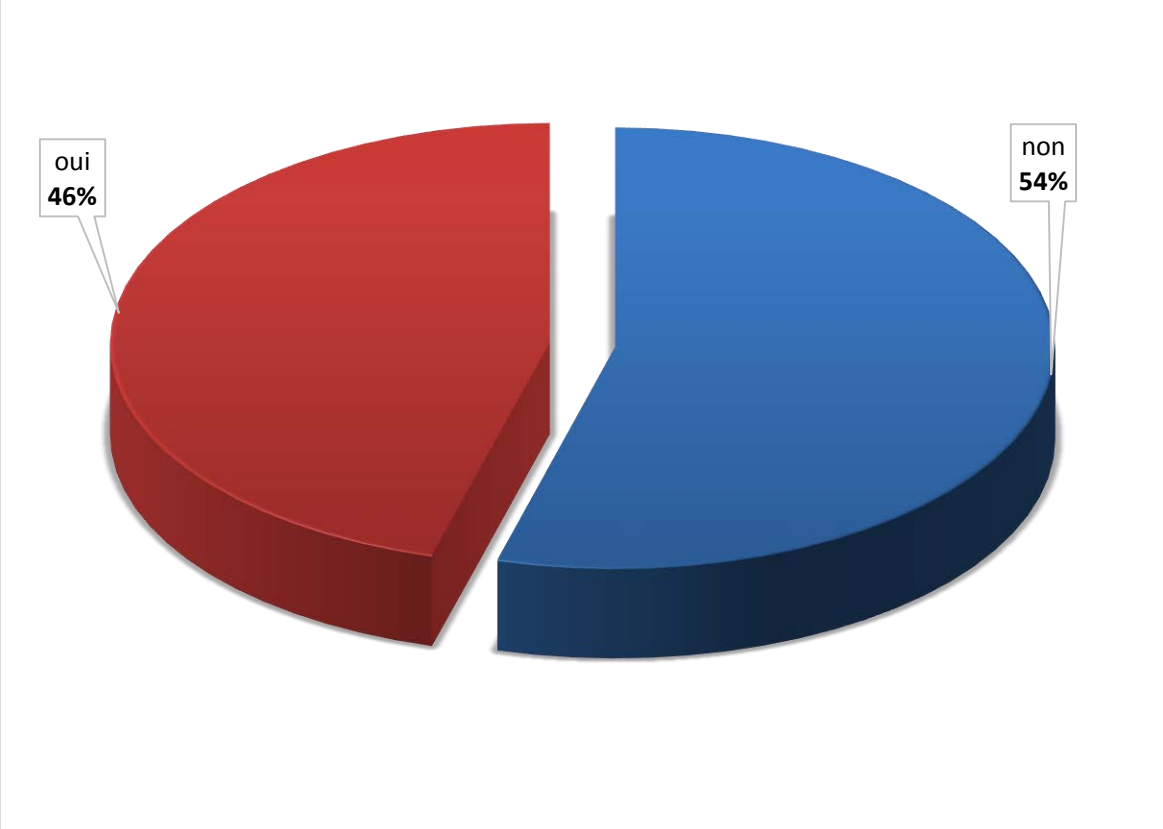


Figure 44 Proportion de sondés chez qui la campagne de 2009 a modifié l'attitude vis à vis de la vaccination

En ce qui concerne les éléments vis-à-vis desquels les patients ont modifié leur attitude (plusieurs réponses étant possibles les pourcentages indiquent une proportion de réponses totales et non pas un nombre d'individus), la raison invoquée est: pour la majorité d'entre eux une méfiance vis-à-vis du vaccin (52%). Vient ensuite l'inutilité du vaccin (22%) et le coût de la vaccination (17%) (*figure 44*).

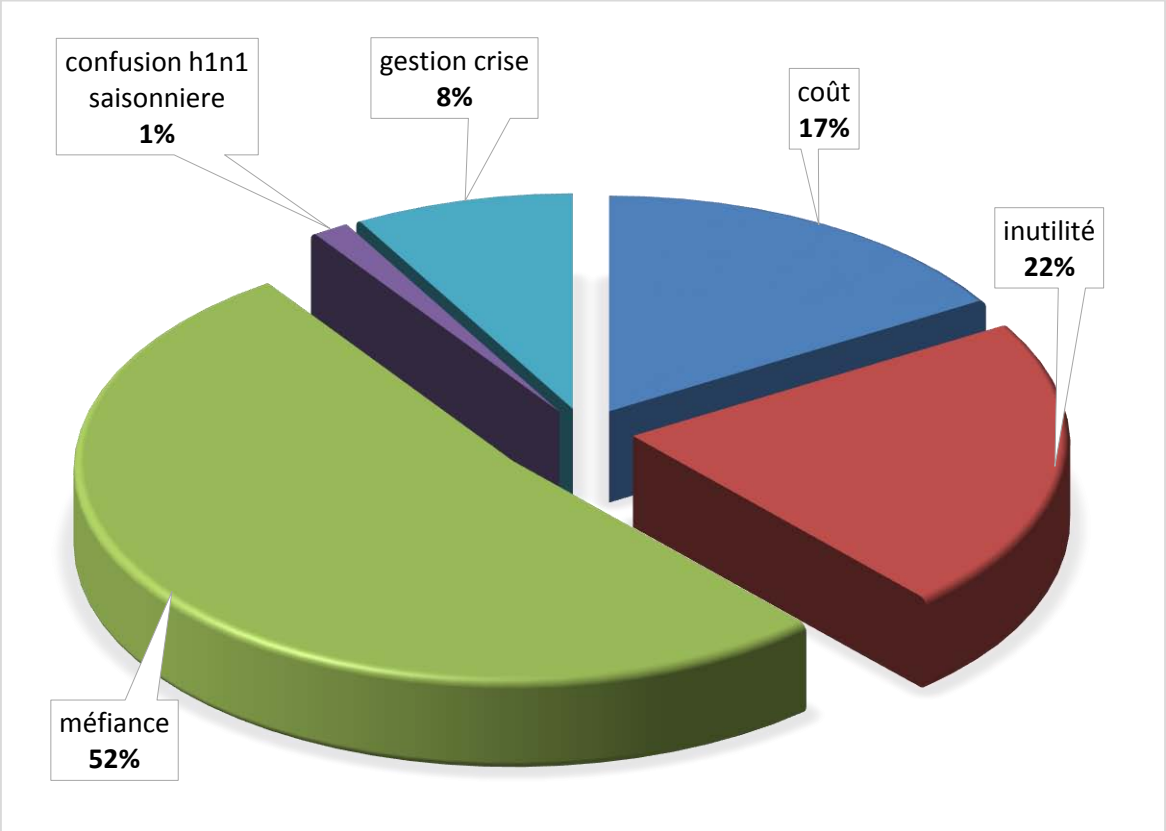


Figure 45 Points sur lesquels les sondés ont changé leur comportement

Par conséquent, un chiffre considérable de 38% des sondés s'exprime au niveau du changement d'attitude chez la population se disant avoir « déjà été vaccinée » contre la grippe. La proportion est encore plus impressionnante (66%) chez la population des non-vaccinés (*tableau XXX et figure 45).*

Tableau XIV Nombre de personnes vaccinées/non vaccinées chez qui l'attitude a changé

	déjà été vacciné		
Campagne 2009	**non**	**oui**	**Total général**
non	10	53	63
oui	20	**33**	53
Total général	30	86	116

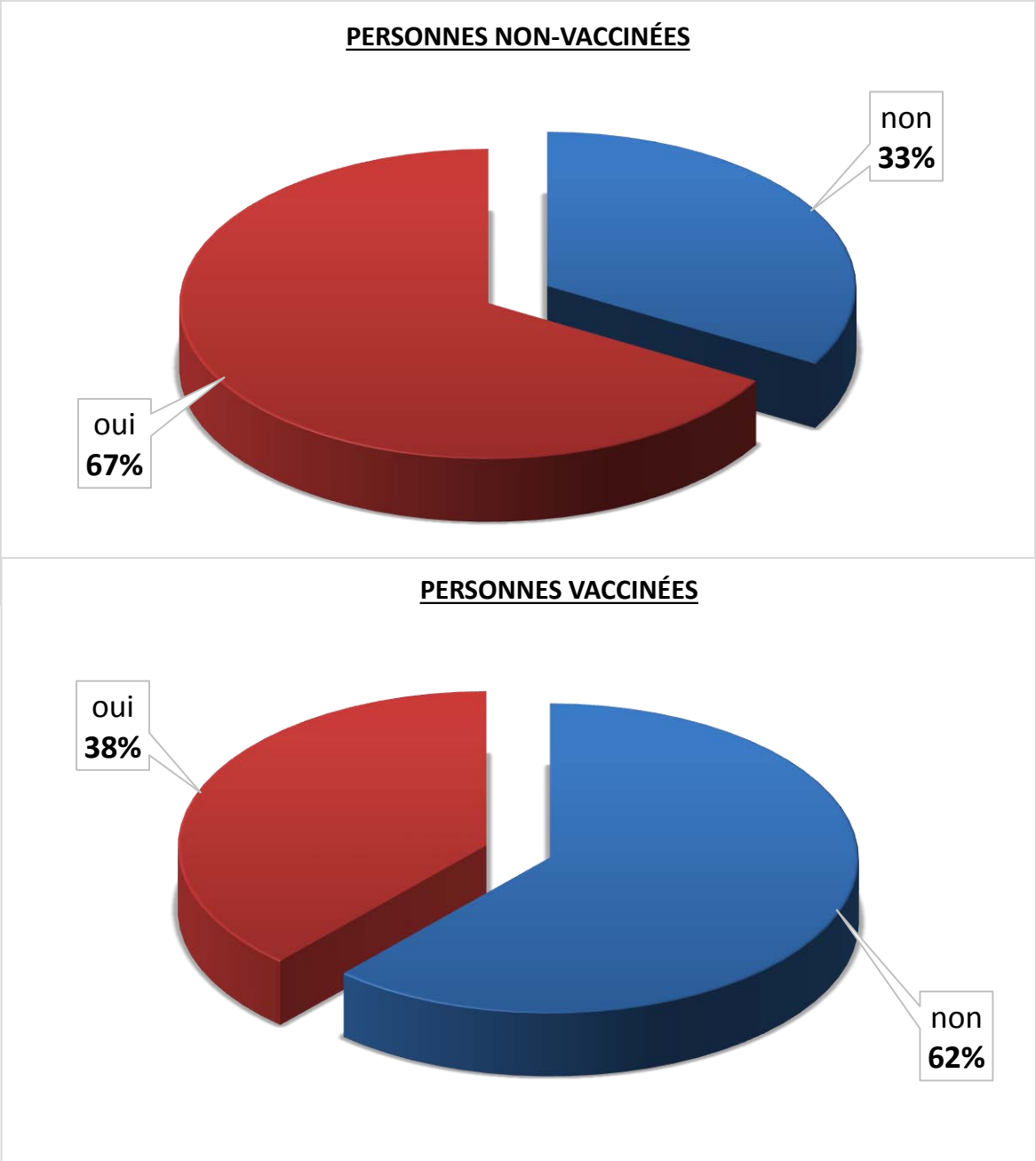


Figure 46 Comparaison vaccinés/non vaccinés vis à vis de la modification de l'attitude après la campagne de 2009

3.8. Focalisation sur la population des 50 et plus

Tout d'abord, une diminution de 7 % des vaccinés est observée dans la population « 65 et plus » (*tableau XXXI, tableau XXXII et figure 46*).

Tableau XV Evolution du nombre de vaccinés chez les 65 ans et plus

65&+ vaccin cette année?	Nombre
non	29
oui	41

65&+ vaccin année dernière?	Nombre
non	24
oui	46

De plus, dans la même tranche d'âge, chez les gens se déclarant déjà avoir été vaccinés ; 36% évoquent un changement d'attitude qui s'effectue après l'épisode de 2009. Le taux atteint 89% chez les non-vaccinés.

Tableau XVI Proportion des 65et plus vaccinés/non vaccinés chez qui la campagne de 2009 a modifié leur attitude

	déjà été vacciné ?		
Campagne 2009	non	oui	Total général
non	1	39	40
oui	8	22	30
Total général	9	61	70

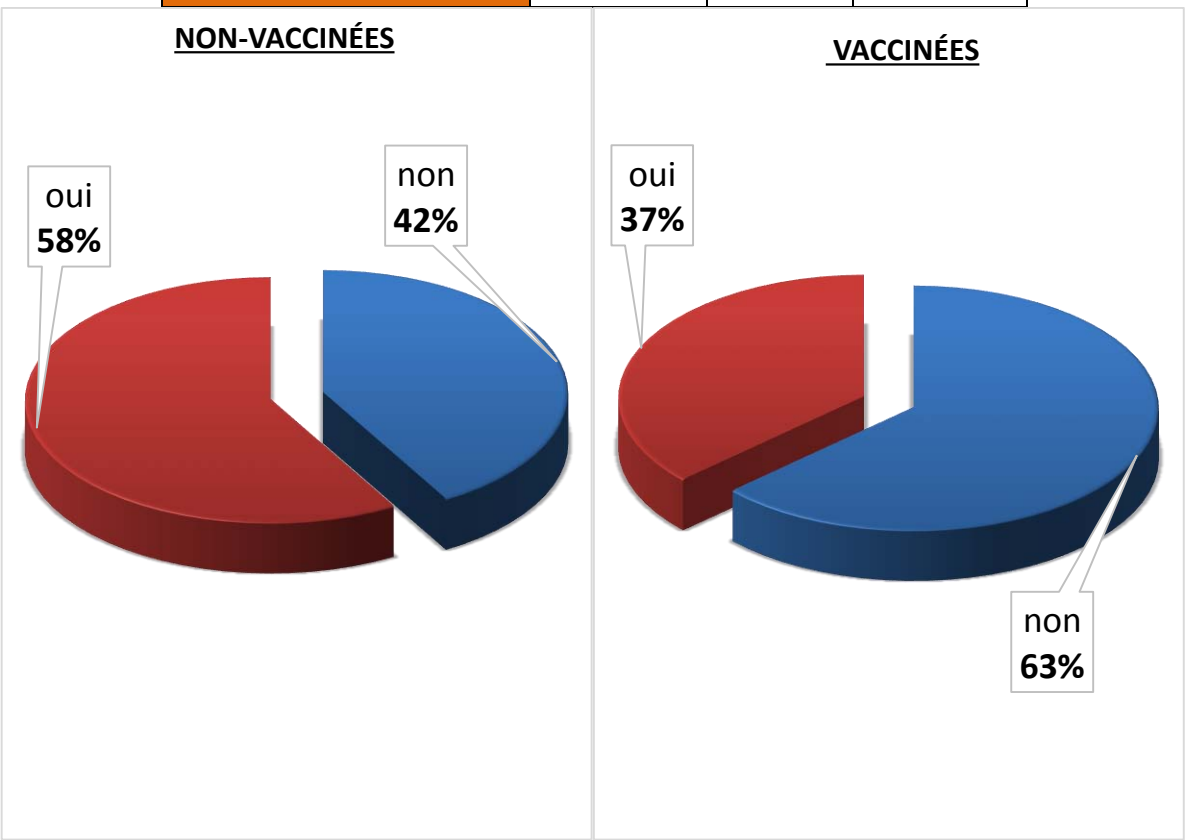


Figure 47 Comparaison de pourcentages chez les vaccinés/ non vaccinés de 65 ans et plus concernant la modification de leur attitude vis à vis de la vaccination après la campagne de 2009

En ce qui concerne la sensibilisation par le médecin et le pharmacien chez les 65 ans et plus on retrouve des statistiques relativement proches quel que soit le professionnel de santé concerné. Pour le médecin généraliste, on obtient 73% (51 personnes) se déclarant sensibilisés et 27% (19 personnes) ne l'étant pas. En ce qui concerne le pharmacien on retrouve 70% (49 personnes) sensibilisées et 30% (21 personnes) non sensibilisées

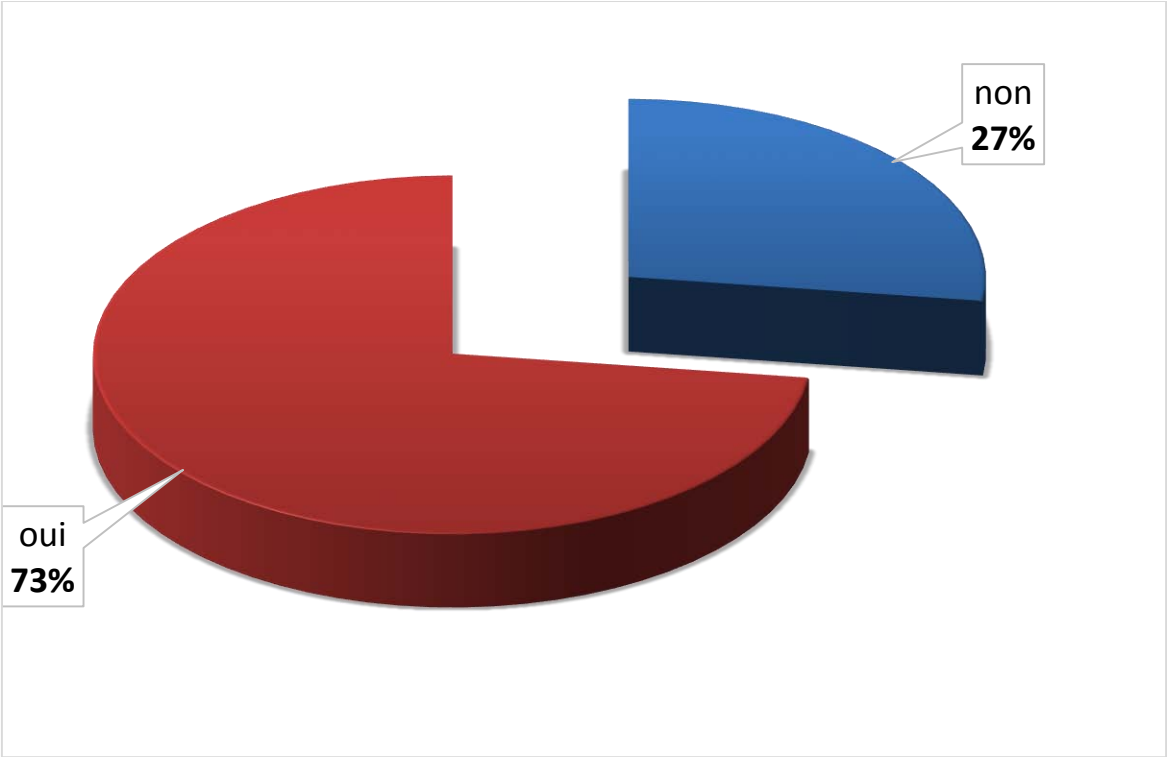


Figure 48 Pourcentage de personnes de 65ans et plus sensibilisées par le médecin

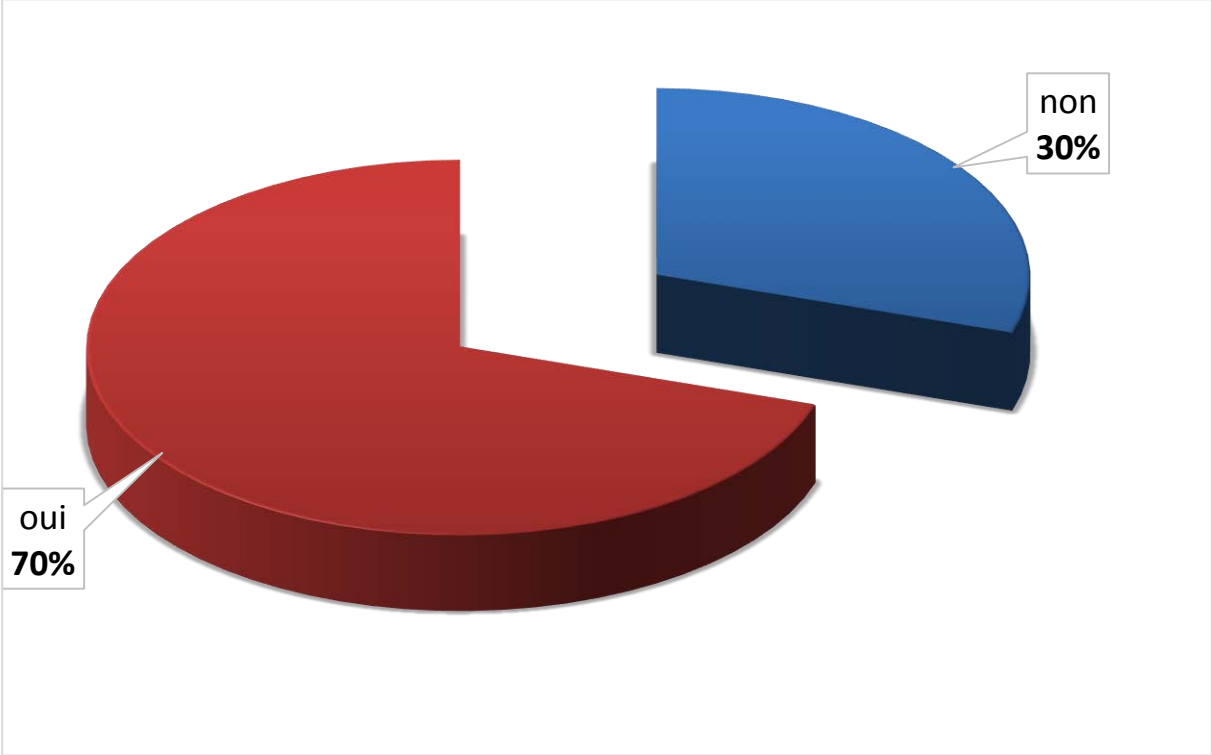


Figure 49 Pourcentage de personnes de 65ans et plus sensibilisées par le pharmacien

Les résultats croisés approfondis permettent de connaitre si au niveau de cette population spécifique un professionnel de santé parvient à sensibiliser plus que l'autre. Même si les pourcentages relatifs restent proches, le pharmacien arrive à mieux sensibiliser sur une proportion plus faibles (4 personnes sur 19 soit 21% environ) par rapport au médecin (échantillon de 51 personnes avec 6 personnes sensibilisés soit 12% environ).

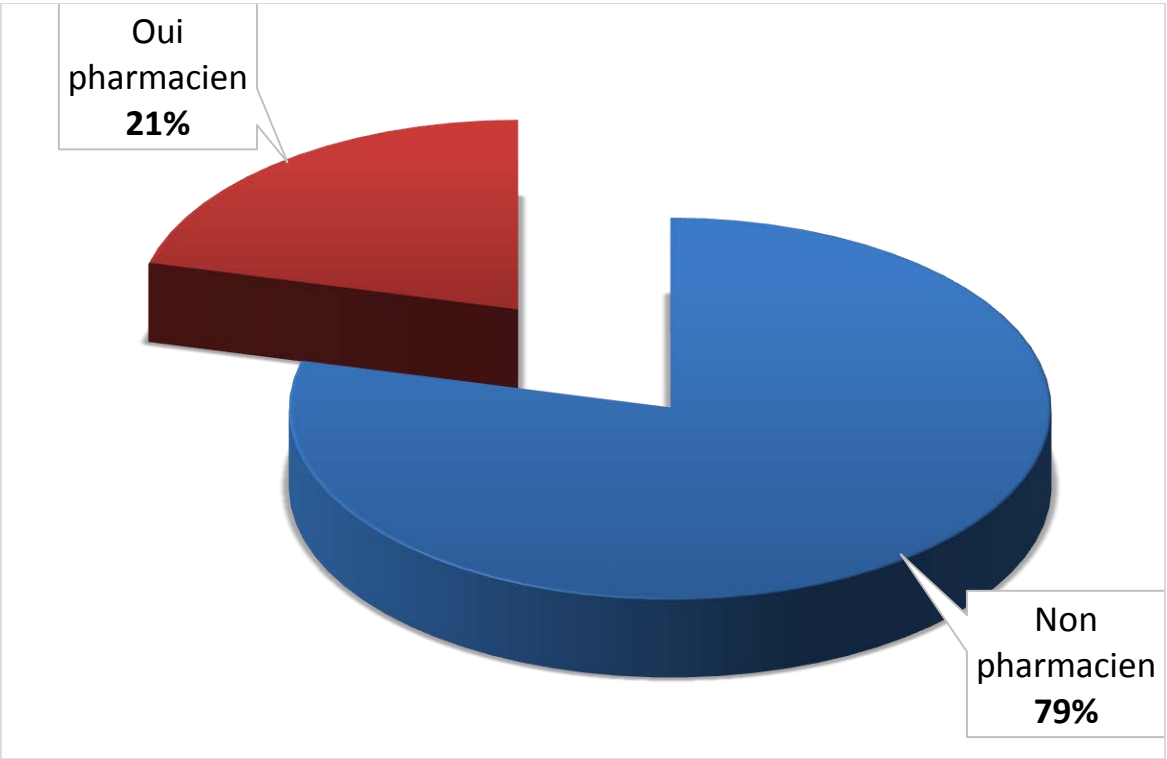


Figure 50 Sensibilisation par le pharmacien lorsque les patients ne sont pas sensibilisés par le médecin

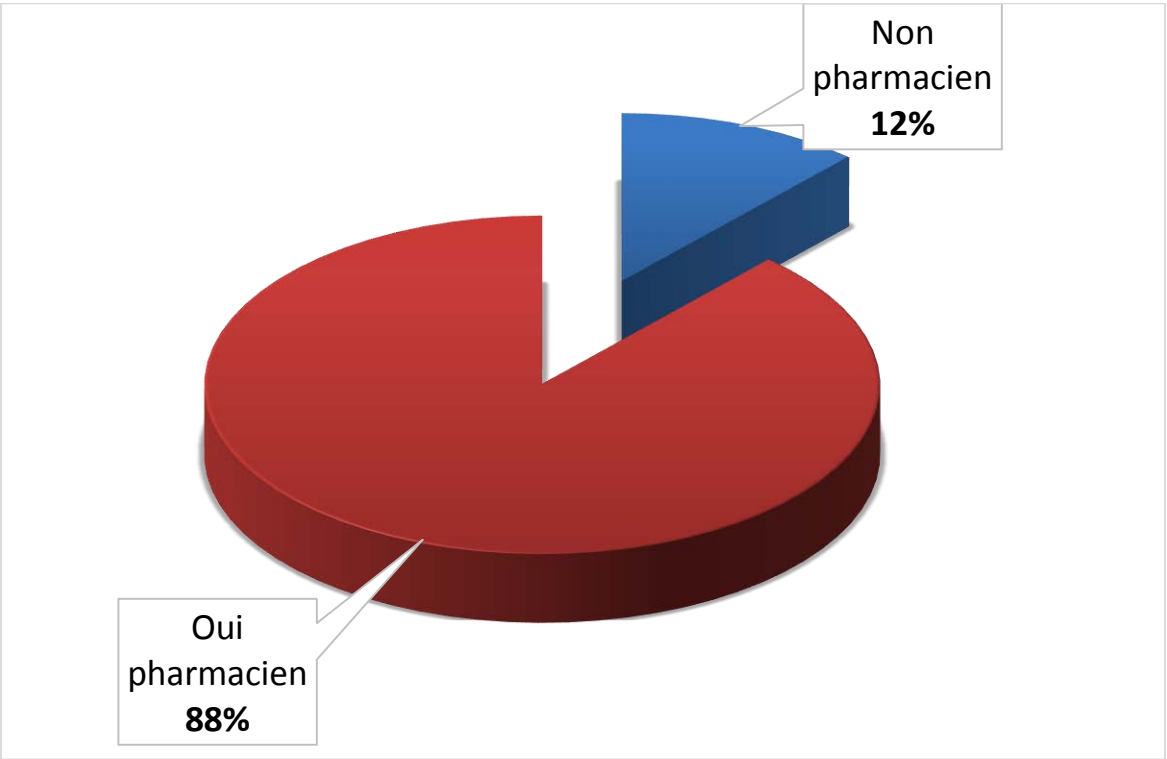


Figure 51 Sensibilisation par le pharmacien lorsque les patients sont sensibilisés par le médecin

En ce qui concerne les 50-64 ans, une modification du comportement chez 37% (soit 7 personnes sur 19) des vaccinés et 58% (soit 7 personnes sur 12) des non-vaccinés se remarque. Tous ces résultats viennent confirmer le fait que la gestion de la pandémie a été un catalyseur de la fronde contre la vaccination en général et en particulier envers la grippe (*figure 47*).

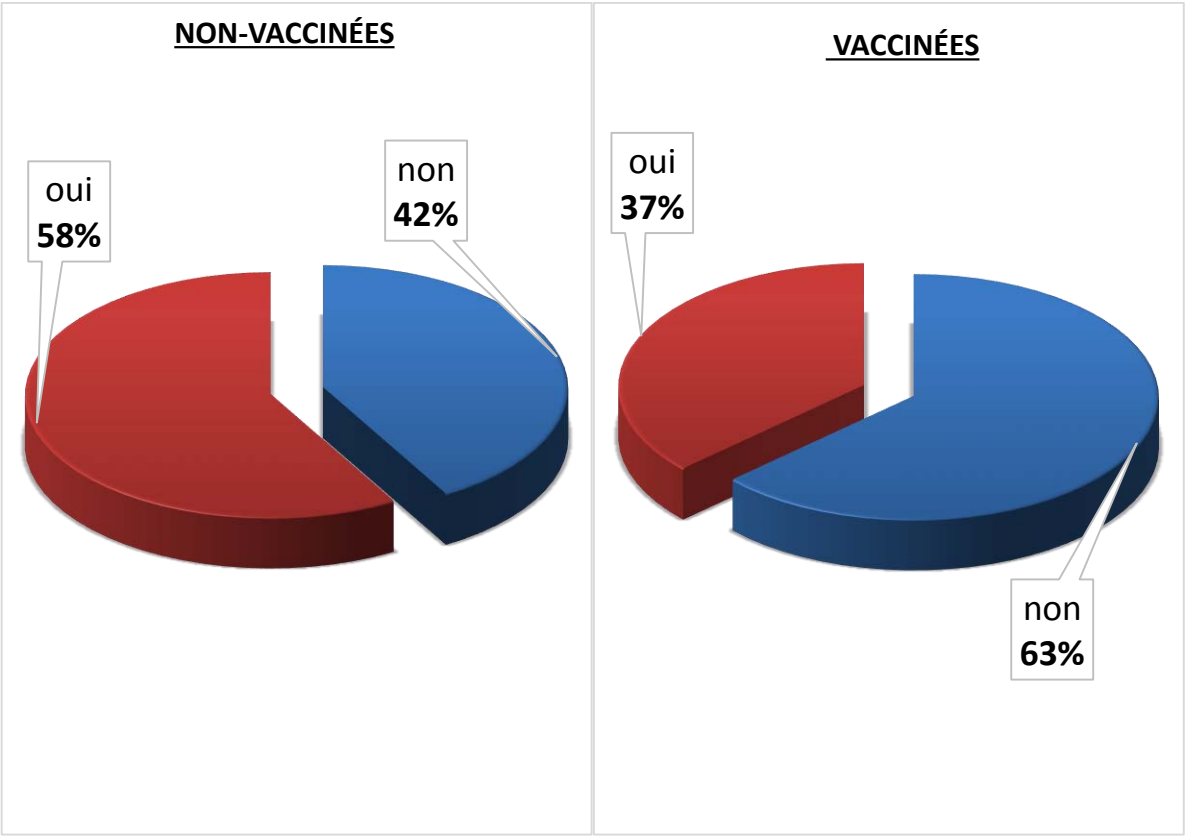


Figure 52 Comparaison de pourcentages chez les vaccinés/ non vaccinés des 50-64 ans concernant la modification de leur attitude vis à vis de la vaccination après la campagne de 2009

4. Discussion et perspectives

4.1. Enseignements et réponses

Premièrement, il apparait assez nettement que la baisse du nombre de vaccinés est liée à la mauvaise image laissée par la gestion de la pandémie de 2009 (84). C'est tout d'abord un échec de santé publique car moins de 10% de la population ont été vaccinés. En comparaison, certains pays nordiques ont obtenus des résultats de 60% de la population couverte. De plus, les professionnels de santé et plus particulièrement les médecins généralistes se sont sentis mis à l'écart par le plan de vaccination massif dans les lieux publics. Cette rupture ne les a pas encouragés depuis à la promotion de la vaccination. Ces éléments montrent tout le travail à fournir pour atteindre les objectifs fixés. C'est notamment en axant les solutions par le pharmacien d'officine en tant que pivot de santé à part entière que la promotion vaccinale pourra se faire.

Deuxièmement, la commande surnuméraire de doses, alors que les recommandations d'expert préconisaient une seule dose a eu pour effet d'entrainer un doute massif. Il a été relayé par les médias et Internet en particulier qui ont axé toute la stratégie de communication sur la théorie du complot et la volonté d'enrichissement par les laboratoires pharmaceutiques dans un contexte général de crise économique. Enfin, les messages de santé publique ne semblent plus avoir d'impact aux yeux de la population. Devenus inefficaces et souvent contreproductifs à l'encontre des cibles réticentes, il apparait nécessaire de changer la stratégie de communication générale d'où la place des professionnels de « terrains ».

Troisièmement, les raisons invoquées en faveur de la non-vaccination sont relativement aisées à contredire. Tout d'abord concernant le risque de contracter la maladie et le fait de se sentir trop jeune pour se faire vacciner, l'épisode de 2009 a prouvé que la pathogénicité de la grippe peut tout aussi bien affecter les sujets jeunes. L'alerte a été donnée par l'hémisphère Sud lors de sa période hivernale de 2009. Les autorités sanitaires témoignent alors d'apparition de détresses respiratoires nécessitant une oxygénation lourde ainsi que l'apparition de grippe maligne chez des sujets jeunes sains (85) (86) (87).
Concernant les populations à risque, le taux de couverture est en nette diminution alors que la morbidité et la surmortalité y sont les plus importantes (88). Il est donc nécessaire de rappeler l'objectif premier de la vaccination qui est de prévenir la survenue des complications notamment dans ces populations.

Ensuite, dans une société de plus en plus individualiste, il faut insister sur l'intérêt de l'aspect collectif que revêt la protection vaccinale ainsi que sur le coût annuel engendré par les hospitalisations imputées à la grippe. En effet, c'est en prenant des mesures de protection individuelles qu'il sera possible d'éviter toute dissémination incontrôlée du virus.
Et c'est notamment auprès des personnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières…) qu'il faut être fortement incitatif puisqu'ils représentent un vecteur potentiel de la maladie. Obtenir un meilleur taux de vaccination au sein des professionnels de santé serait certainement un des messages clés de la communication future.

En outre une vaccination plus large permettrait de nettement diminuer le coût global pour l'assurance maladie (environ 200 millions d'euros en 2012). Il est nécessaire de rappeler que le prix moyen constaté d'un vaccin antigrippal en 2013 est de 6,50€. L'injection peut être prise en charge à 70% par la sécurité sociale. D'un accès simple et remboursée dans de nombreux cas, il semble également nécessaire d'insister au niveau de la population.

De plus, des études ont prouvé le rôle de pivot clé qu'a le médecin généraliste au niveau incitatif. En effet, pour 36% des personnes, le fait que le médecin ait conseillé de se faire vacciner est un élément déclencheur. De plus cette enquête a également prouvé que le pharmacien avait également un rôle de conseil pharmaceutique à jouer notamment au niveau de la population des 65 ans et plus. Il apparait que sa proximité avec le patient lui permet de mieux sensibiliser et l'inciter à se faire vacciner annuellement. De plus, en tant que professionnel du médicament, il peut répondre à toutes les attentes et dissiper toutes les craintes par la diffusion de messages simples et efficaces.

Au niveau de la sensibilisation, l'étude a montré le rôle encore trop faible du médecin et du pharmacien dans ce domaine. Il est apparu cependant relativement aisé de dispenser quelques messages clairs envers les idées reçues. Pour lutter tout d'abord contre les craintes des effets secondaires, il faudrait souligner l'absence d'apparition de symptômes de gravité équivalente à ceux apparaissant dans un tableau clinique compliqué. La bonne tolérance de l'organisme humain au vaccin antigrippal et le peu d'effets indésirables rencontrés en font un argument de poids. Il faut savoir prévenir le patient qu'en cas de vaccination, un syndrome pseudo-grippal peut apparaitre et l'enjoindre à ne pas être déstabilisé par celui-ci. Il existe des médications simples comme le paracétamol qui permettent de juguler efficacement leurs survenues.

Le CSHP (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique) a émis un avis concernant la prévention antigrippale par l'homéopathie. Non soumise aux règles de mise sur le marché en se basant uniquement sur une tradition homéopathique et en l'absence de preuves et de publications scientifiques, elle ne peut en aucun cas remplacer la vaccination, notamment chez les personnes à risque (89).

En 2009, la décision d'utiliser des vaccins vivants atténués adjuvés pour accélérer la réponse immunitaire est prise, avec pour corollaire quelques cas rapportés de réactions post-injections (sclérose en plaque, …). Ces complications ont été largement médiatisées semant le trouble dans l'opinion générale ne distinguant pas vaccin avec et sans adjuvants. Cela contribue à la confusion générale et la communication doit donc être renforcée sur le caractère non adjuvé du vaccin saisonnier. Il faut rappeler que tous les vaccins disponibles en officine contre la grippe saisonnière sont non adjuvés et inactivés. Cela doit permettre en toute logique d'écarter toutes les superstitions consistant à penser que les vaccins ont un quelconque effet nocif sur la santé d'autant plus qu'il n'y a toujours pas de lien formel prouvé.

4.2. Limites de l'enquête

Bien que les résultats de l'enquête permettent d'extraire de nombreux renseignements, ceux-ci sont à modérer en plusieurs points.

Tout d'abord, la totalité des patients ayant fréquentés la pharmacie n'a pu être ciblée. En effet, avec une fréquentation estimée à 4406 personnes, le nombre de participants représente 2,63% seulement. Ce qui est très éloigné des 5% d'échantillonnage minimal requis pour faire des comparaisons d'homogénéité satisfaisantes. La raison principale du faible taux de participants vient d'abord du fait que la présence hebdomadaire de l'enquêteur principal est limitée à 35 heures sur les 50 heures d'ouverture de l'officine. Cela amène obligatoirement à une perte directe. De plus, bien que relativement court, le questionnaire nécessite de consacrer entre 5 et 10 minutes d'explications afin d'obtenir une compréhension et une éventuelle adhésion du patient. Lors des pics d'affluence de patientèle, il devient alors impossible de proposer le questionnaire.

Les refus de participation au questionnaire n'ont pas été quantifiés. Il est donc impossible d'avoir une valeur rétrospective. Leur évaluation aurait vraisemblablement permis de renforcer l'impact de l'étude.

L'étude se limite à un seul lieu, ce qui constitue un frein au nombre total de participants, mais permet d'avoir un meilleur échange avec les sondés. Ceci améliore qualitativement le recueil des données. Tous les participants ont réellement bien accueilli le questionnaire. Leur avis est précieux dans la compréhension des mécanismes de diminution de la vaccination et pour les réponses à y apporter.

Un autre biais, celui de «l'effet blouse blanche» peut influer sur la nature des réponses. En effet, le questionnaire n'ayant pas été rapporté au domicile des sondés, il faut se demander dans quelle mesure la véracité du nombre de vaccinations déclarées est plausible. Le nombre de personnes vaccinés peut être sensiblement majoré (par crainte ?) lors du recueil. Même si les chiffres paraissent cohérents et que les évaluations vont dans le même sens que les observations réalisées au niveau national, il a pu apparaitre difficile aux personnes interrogées de tout cocher de façon négative. En outre, il est probable que le même biais puisse être présent sur la question concernant « la sensibilisation sur le sujet par le pharmacien ».

Le patient peut être amené à répondre positivement face à l'enquêteur dans la crainte d'être jugé et interrogé sur les raisons de sa non-vaccination.

La durée de l'étude peut être également un facteur limitant. Effectivement dans quelle mesure le prolongement jusque fin avril du questionnaire aurait-il permis de recueillir des témoignages supplémentaires sur le ressenti des patients. Ceci est d'autant plus vrai qu'une légère mutation de la souche H3N2 s'est produite lors de la saison 2012-2013, entrainant une diminution d'efficacité du vaccin. Cela aurait peut-être permis d'avoir d'autres craintes ou questions provoquées par le phénomène.

4.3. Rôle du pharmacien.

L'enquête montre que le pharmacien a un rôle important dans la promotion de la vaccination contre la grippe. De par le fait qu'il est souvent le relais privilégié entre le patient et le généraliste, il se doit d'agir en synergie avec ce dernier pour convaincre du bien-fondé et de l'utilité du vaccin. Plusieurs pistes afin d'améliorer cet axe peuvent être proposées.

La première d'entre elle consisterait à faire de l'éducation thérapeutique multidisciplinaire. Elle pourrait avoir un intérêt lors de réunion auprès du grand public. Cela permettrait en outre de crédibiliser le message tout en a apportant toutes les garanties nécessaires sur le sujet avec un discours de proximité efficace.
Concernant la loi HPST (Hôpital, patients, santé, territoires) de 2009, celle-ci a permis via l'article L5125-1-1-1 du CSP d'ouvrir les champs d'application au pharmacien. Il interviendra alors en tant que pivot supplémentaire dans les possibilités offertes aux patients au travers de nouvelles compétences dans la vaccination. A travers une certification des compétences, ainsi qu'une formation indispensable, cet interlocuteur de santé permettrait de par sa bonne répartition sur le territoire d'être efficace.

De plus, avec le bon fonctionnement du dossier pharmaceutique, le pharmacien pourrait compléter le carnet vaccinal et connaitre également le statut vaccinal du patient. Il servira également à une traçabilité par l'inscription du numéro de lot du produit. Un rapport favorable au développement dans ce sens a été rendu par l'Académie Nationale de Pharmacie(90). Cette dernière y voit d'autres avantages comme l'amélioration de la pharmacovigilance qui reste sous-utilisée en France et permettrait de faire remonter les déclarations plus aisément. Elle évoque aussi une diminution du risque et du coût pour le patient et pour le payeur. Enfin sur un objectif à plus long terme, il permettrait de fournir un éclairage fiable des ARS sur la réalité de l'étendue de la couverture vaccinale. Elle nécessite cependant une certification professionnelle mais aussi une adaptation des locaux. Au travers de ses réflexions, les nouvelles missions de santé publique intègrent le pharmacien à un réseau pluridisciplinaire et lui donnent de nouvelles prérogatives en tant qu'acteur majeur de première ligne pour la santé.

Enfin, une nouvelle stratégie de communication innovante a été expérimentée en milieu hospitalier (91). Basée sur la « communication engageante », elle permet de placer la cible en tant qu'acteur et non plus comme simple spectateur ou auditeur. Au travers d'un suivi psychologique, elle s'articule autour de personnes réfractaires au départ à la vaccination. Après des séances d'analyses de difficultés, elles deviennent progressivement promoteurs de la vaccination au sein de leurs établissements par l'intermédiaire de mise en place d'objectifs. Les premiers résultats paraissent probants et doivent être confirmés par la publication d'une étude sur l'évolution des taux de couvertures chez les infirmières. Au travers de la mise en place de journées de promotion, un tel objectif semble éventuellement réalisable et transposable en activité officinale voire même une activité pluridisciplinaire. La formation de «citoyens sentinelles» permettrait vraisemblablement de maintenir une communication engageante et sécurisante.

Conclusion

Pouvant être à l'origine de futures pandémies, le virus de la grippe fait actuellement l'objet d'une vigilance accrue de la part des réseaux de soins.

En l'absence d'existence d'un traitement rapide, universel et efficace, la grippe reste une pathologie contre laquelle une prophylaxie adéquate reste la meilleure stratégie. A travers une enquête dans le milieu officinal, la confirmation d'une nette diminution de la vaccination notamment chez les personnes âgées a été soulignée. Chez les personnes réticentes, certains facteurs de non-adhésion ont été identifiés. Cependant, il existe des messages et des solutions de mise en place relativement simples. De plus, il apparait évident que la sensibilisation effectuée par les professionnels de santé notamment le médecin généraliste et le pharmacien reste à l'heure actuelle nettement insuffisante.

Au travers d'une professionnalisation et une responsabilisation de son rôle en tant que dispensateur de médicaments et acteur pivot s'intégrant au système de soin, le pharmacien occupe une place primordiale. Il doit effectuer un rôle de relais essentiel en établissant une relation de confiance durable patient-pharmacien-médecin. Il peut permettre la promotion, mais aussi la surveillance et la complémentarité des actions instituées par d'autres professions de santé.

Cette enquête d'un point de vue personnel m'a permis de constater que l'abord de ce sujet n'est pas forcément aisé.

Au début de la réalisation de l'enquête, il était parfois difficile d'avoir des réponses argumentées pertinentes et cohérentes par rapport aux attentes des patients questionnés. C'est par l'amélioration de mes connaissances, le travail de recherches bibliographiques ainsi que la consultation de la presse généraliste qui m'a permis d'être plus spontané et convaincant dans mes réponses. Dans l'ensemble plutôt très bien accueilli par la patientèle de l'officine, le sondage a permis aux personnes d'exprimer leur ressenti mais aussi de partager et d'échanger avec moi leurs expériences et leurs vécus vis-à-vis de la vaccination anti-grippale.

En outre, ce travail fut révélateur du rôle clé du pharmacien par sa maitrise du médicament dans le conseil pharmaceutique et l'adaptation de ce dernier au patient.

Expérience très enrichissante bien que relativement longue lors du traitement et de l'exploitation des données, elle n'en reste pas moins un des meilleurs moyens pour prouver la valeur ajoutée qu'apporte le métier de pharmacien d'officine au travers de cette démarche.

Bibliographie

1. ICTV Virus Taxonomy 2013 [Internet]. [cited 2014 Jul 10]. Available from: http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp

2. Buisson Nicand Saliou. La Grippe en face. Xavier Montauban. 2007.

3. Lagathu G, Colimon R. Grippe: vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. Médecine Thérapeutique. 2010;16(4):357–73.

4. Hannoun Léophonte Peyramond. La grippe conception actuelles. John Libbey Eurotext. 2003.

5. L'hémagglutinine, la neuraminidase et l'acide sialique — Acces [Internet]. [cited 2014 Feb 24]. Available from: http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/lhemagglutinine

6. Vaccin_antigrippal_2013_2014.pdf [Internet]. [cited 2014 Feb 26]. Available from: http://www.grog.org/documents/Vaccin_antigrippal_2013_2014.pdf

7. L'hémagglutinine, la neuraminidase et l'acide sialique — Acces [Internet]. [cited 2014 Jul 15]. Available from: http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/lhemagglutinine

8. Structure & Reactivity in Chemistry: IB4 - IMF: Carbohydrates [Internet]. [cited 2014 Jul 15]. Available from: http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch125/IB4_IMF_Carbohydrates.html

9. GRIPPE-H1N1-diaporamaNANCY.ppt [Internet]. [cited 2014 Feb 26]. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/alertes/grippe/GRIPPE-H1N1-diaporamaNANCY.ppt

10. L2L3 Diversité génétique Variation Echappement 2012 - Diversite_genetique_et_variation_antigenique_consequences_epidemiologiques_et_therapeutiques.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 15]. Available from: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_agent_infectieux_hote/Ressources_locales/1_Interaction_hote-agent_infectieux/Diversite_genetique_et_variation_antigenique_consequences_epidemiologiques_et_therapeutiques.pdf

11. La grippe - Variabilité des virus grippaux [Internet]. [cited 2014 Jul 15]. Available from: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Grippe/co/04_virus_grippaux_4.html

12. John Libbey Eurotext : Éditions médicales et scientifiques France : revues, médicales, scientifiques, médecine, santé, livres - Texte intégral de l'article [Internet]. [cited 2014 Feb 26]. Available from: http://www.jle.com/e-docs/00/04/61/43/article.phtml?fichier=images.htm

13. GROG : Situation en France [Internet]. [cited 2014 Apr 18]. Available from: http://www.grog.org/cgi-files/db.cgi

14. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. PLoS Pathog. 2007;3(10):e151.

15. La grippe saisonnière - EM|consulte [Internet]. [cited 2014 Apr 18]. Available from: http://www.em-consulte.com/article/249607/figures/la-grippe-saisonniere

16. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Texte court. Médecine Mal Infect. 2005 Nov;35:S237–S244.

17. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Texte court. Médecine Mal Infect. 2005 Nov;35:S237–S244.

18. Grossesse et grippe pandÃ©mique A(H1N1) 2009. ActualitÃ©s pour les anesthÃ©sistes rÃ©animateurs - 1-s2.0-S075076581000002X-main.pdf [Internet]. [cited 2014 Apr 30]. Available from: http://ac.els-cdn.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/S075076581000002X/1-s2.0-S075076581000002X-main.pdf?_tid=e59a2030-d083-11e3-acb6-00000aab0f6b&acdnat=1398875246_5f7760cbaeed7ce74c3b46ff070e3ede

19. Vaccins et grossesse - main.pdf [Internet]. [cited 2014 Apr 30]. Available from: http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/showarticlefile/858651/main.pdf

20. FMPMC-PS - Virologie - DCEM1 [Internet]. [cited 2014 Apr 30]. Available from: http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.7.html

21. Pierre Charboneau MWo. Infectiologie en réanimation. Springer Verlag France. p. 187–8.

22. Principles and Practice of Clinical Virology (Fifth Edition).pdf [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://silentbobcdn.blolol.com/school/Principles%20and%20Practice%20of%20Clinical%20Virology%20(Fifth%20Edition).pdf

23. doi:10.1016/j.medmal.2006.07.004 - main.pdf [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/showarticlefile/54038/main.pdf

24. 11 MG ehpad diag grippe 11.2012 - 11_Grippe_EHPAD.pdf [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.cclinparisnord.org/REGION/HTN/Ehpad221112/11_Grippe_EHPAD.pdf

25. NEJM — H1N1 Influenza A Disease — Information for Health Professionals [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMe0903992&aid=NEJMe0903992_attach_1&area=&

26. Microsoft Word - WHO_CDS_EPR_2007_2-FR 26 Mar 07 final.doc - WHO_CDS_EPR_2007_2_FRc.pdf [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2007_2_FRc.pdf?ua=1

27. VIRUS GRIPPAL - Agent de la grippe [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCGRIPPE?OpenDocument

28. WHO--Work programme. Manuel de sécurité biologique en laboratoire. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2005.

29. RDP_2004_1_89.pdf [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2004_1_89.pdf

30. Les symptômes et le diagnostic — Acces [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/les-symptomes-et-le-diagnostic

31. Reverse Genetics: Building Flu Vaccines Piece by Piece, Flu (Influenza) [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/vaccineResearch/Pages/ReverseGenetics.aspx

32. Flu (Influenza) Reverse Genetics Illustration [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/basic/Pages/ReverseGeneticsIllustration.aspx

33. ReverseGenetics_HiRes.jpg (JPEG Image, 2145 × 2620 pixels) - Scaled (0%) [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/flu/ReverseGenetics_HiRes.jpg

34. Influenza hemagglutination inhibition assay [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.virology.ws/2009/05/27/influenza-hemagglutination-inhibition-assay/

35. Vaccins contre la grippe VE 28.11.13 [Mode de compatibilité] - 2014-DUCIV-Lyon-Escuret_vaccin_grippe.pdf [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/2014-DUCIV-Lyon-Escuret_vaccin_grippe.pdf

36. 3_test_diagnostic.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 24]. Available from: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/Auvergne/Journee/2014/15_04_14/3_test_diagnostic.pdf

37. 4. Techniques genes - com.univ.utils.LectureFichierJoint [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: https://www.u-picardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1225977721818&LANGUE=0

38. Bandt D, Monecke S, Scott C, Gall A, Hoffmann B, Ehricht R. Economic high-throughput-identification of influenza A subtypes from clinical specimens with a DNA-oligonucleotide microarray in an outbreak situation. Mol Cell Probes. 2012 Feb;26(1):6–10.

39. Ryabinin VA, Kostina EV, Maksakova GA, Neverov AA, Chumakov KM, Sinyakov AN. Universal Oligonucleotide Microarray for Sub-Typing of Influenza A Virus. Tripp R, editor. PLoS ONE. 2011 Apr 29;6(4):e17529.

40. Microsoft Word - syndrome_de_reye_et_aspirine - syndrome_de_reye_et_aspirine.pdf [Internet]. [cited 2014 May 7]. Available from: http://www.grog.org/documents/syndrome_de_reye_et_aspirine.pdf

41. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Texte court. Médecine Mal Infect. 2005 Nov;35:S237–S244.

42. doi:10.1016/S0140-6736(02)11772-7 - 1-s2.0-S0140673602117727-main.pdf [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://ac.els-cdn.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/S0140673602117727/1-s2.0-S0140673602117727-main.pdf?_tid=7c06c592-ddc6-11e3-8a43-00000aab0f01&acdnat=1400333210_3a282d3797a4f2c3d44407c2c36dd596

43. Pharmacorama - Inhibiteurs des interactions virus-cellule cible [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Paroia4.php

44. Stanicova J, Miškovskỳ P, Šutiak V. Amantadine: an antiviral and antiparkinsonian agent. 2001 [cited 2014 May 17]; Available from: http://vri.cz/docs/vetmed/46-10-244.pdf

45. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://www.pnas.org/content/106/18/7379.full.pdf+html

46. Winquist AG, Fukuda K, Bridges CB, Cox NJ. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1999 [cited 2014 May 17];48(RR-14). Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm

47. Inhibiteurs des neuraminidases – au centre: oseltamivir - 2010-03-110.pdf [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2010/2010-03/2010-03-110.pdf

48. Methodology [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://www.isirv.org/site/index.php/resistance/methodology

49. TAMIFLU_02-11-2011_AVIS_CT-9677 - tamiflu_02-11-2011_avis_ct-9677.pdf [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/tamiflu_02-11-2011_avis_ct-9677.pdf

50. CDC H1N1 Flu | Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#4

51. Crat ostelmavir [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=544

52. CDC H1N1 Flu | Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm

53. BioCryst: Peramivir [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.biocryst.com/peramivir

54. Rapiacta (peramivir) - Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Influenza - Drug Development Technology [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/peramivir/

55. Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, Smee DF, Patick AK, Faix DJ, et al. Triple Combination of Amantadine, Ribavirin, and Oseltamivir Is Highly Active and Synergistic against Drug Resistant Influenza Virus Strains In Vitro. Klein R, editor. PLoS ONE. 2010 Feb 22;5(2):e9332.

56. Lu J, Guo Z, Pan X, Wang G, Zhang D, Li Y, et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F (ab') 2 in mice. Respir Res. 2006;7(1):43.

57. Effective prophylaxis of influenza A virus pneumonia in mice by topical passive immunotherapy with polyvalent human immunoglobulins or F(ab′)2 fragments - Ramisse - 2001 - Clinical & Experimental Immunology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2014 May 20]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2249.1998.00538.x/pdf

58. Des gestes simples pour limiter les risques de transmission - Affiche - affiche-gestes-simples.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.inpes.fr/grippeah1n1/pdf/affiche-gestes-simples.pdf

59. Hygiène des mains simple et efficace - Affiche - affichette-hygiene-des-mains.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.inpes.fr/grippeah1n1/pdf/affichette-hygiene-des-mains.pdf

60. Fiche_Masques.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Masques.pdf

61. 010331_1_b.jpg (JPEG Image, 900 × 900 pixels) - Scaled (62%) [Internet]. [cited 2014 Jul 10]. Available from: http://www.distrimed.com/images/imagesmulti/010331_1_b.jpg

62. 831181_RB_00_FB.EPS_1000.jpg (JPEG Image, 1000 × 1000 pixels) - Scaled (55%) [Internet]. [cited 2014 Jul 10]. Available from: http://www.conrad.fr/medias/global/ce/8000_8999/8300/8310/8311/831181_RB_00_FB.EPS_1000.jpg

63. La résistance à l'adamantane des virus humains et saisonniers de la grippe A à Calgary, en Alberta (janvier 2007 à août 2008), Pulsus Group Inc [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.pulsus.com/journals/abstract.jsp?sCurrPg=journalF&jnlKy=3&atlKy=9515&isuKy=917&spage=1&isArt=t&fromfold=&fold=Abstract

64. PII: S0399-077X(05)80862-5 - 1-s2.0-S0399077X05808625-main.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://ac.els-cdn.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/S0399077X05808625/1-s2.0-S0399077X05808625-main.pdf?_tid=d7ef18c8-e0f0-11e3-8f48-00000aab0f02&acdnat=1400681257_14fb30bd36ef67ebd1662d704eedcb6e

65. MesVaccins.net - fiche vaccin FLUENZ [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.mesvaccins.net/home/fluenz.html

66. Guide des vaccinations 2012 - Vaccination contre la grippe saisonnière - GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf

67. Communication INSERM_Composition des vaccins GRIPPE A H1N1_Oct 09 - 09_10_inserm_adjuvants.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.urps-corse-ml.org/dossiers/grippeH1N1/09_10_inserm_adjuvants.pdf

68. index2.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.infovac.fr/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=1&id=637

69. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):36–44.

70. Pourquoi se faire vacciner [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.grippe-geig.com/webapp/website/website.html?id=2535762&pageId=198624

71. Vaccination contre la grippe - saison 2013-2014 : Questions / Réponses - Professionnels de santé - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cited 2014 Jul 10]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/vaccination-contre-la-grippe-saison-2013-2014-questions-reponses-professionnels-de-sante.html

72. les aspects economiques de la grippe - maladies et vaccinations [Lecture seule] - les-aspects-economiques-de-la-grippe-maladies-et-vaccinations.pdf [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://www.ehesp.fr/wp-content/uploads/2010/07/les-aspects-economiques-de-la-grippe-maladies-et-vaccinations.pdf

73. Immunization with Reverse-Genetics–Produced H5N1 Influenza Vaccine Protects Ferrets against Homologous and Heterologous Challenge [Internet]. [cited 2014 May 21]. Available from: http://jid.oxfordjournals.org/content/194/2/159.full.pdf+html

74. Tang M, Harp JA, Wesley RD. Recombinant adenovirus encoding the HA gene from swine H3N2 influenza virus partially protects mice from challenge with heterologous virus: A/HK/1/68 (H3N2). Arch Virol. 2002 Oct 1;147(11):2125–41.

75. Grippe [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/grippe

76. chidiac-grippe-jni03.PDF - chidiac-grippe-jni03.pdf [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2003/chidiac-grippe-jni03.pdf

77. Site Web Institut Pasteur - La grippe sous haute-surveillance [Internet]. [cited 2014 May 3]. Available from: http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/dossiers-de-presse/la-grippe-sous-haute-surveillance

78. iPLESP - Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique - UMR S 1136 [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: http://www.iplesp.upmc.fr/

79. Microsoft Word - GROG présentation générale mars 2014.doc - grog_presentation_generale.pdf [Internet]. [cited 2014 May 7]. Available from: http://www.grog.org/documents/grog_presentation_generale.pdf

80. Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2014 May 7]. Available from: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe

81. Présentation PowerPoint - presentation_finale2013.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_finale2013.pdf

82. DP grippe 2013 081013 FIN def - DP_grippe_2013_081013.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/DP_grippe_2013_081013.pdf

83. Couverture vaccinale [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.grippe-geig.com/webapp/website/website.html?id=2535762&pageId=198625

84. 14H00 O.ROBERT - O.ROBERT.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://streams.univ-lyon1.fr/videoStream/streams/lyon1/modules/8ca93/web/95728/Documents/rencontres/25rencontres/O.ROBERT.pdf

85. Visualisation LettreBiblioCERC [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110805-092054-891/src/htm_fullText/fr/LettreBiblioCERC194.htm

86. jce90005_1888_1895.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4486/jce90005_1888_1895.pdf

87. bvs_rm_05_2010.pdf - doc_num.php [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7259

88. CDC Novel H1N1 Flu | 2009 H1N1 Early Outbreak and Disease Characteristics [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm

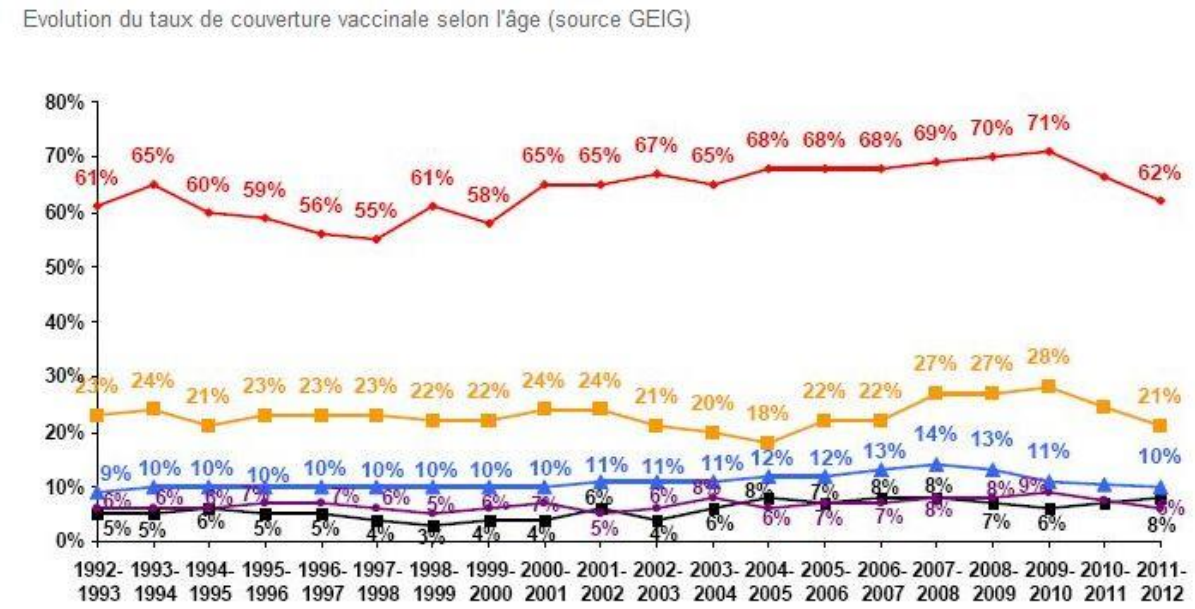
89. Telecharger.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=a_061124_grippehomeopathie_def.pdf

90. RAPPORT_FINAL_Role_des_pharmaciens_vaccination_ver_6_2011.02.07_VF_JPC_2.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_FINAL_Role_des_pharmaciens_vaccination_ver_6_2011.02.07_VF_JPC_2.pdf

91. 14H00 E.BOUVET [Mode de compatibilité] - E.BOUVET.pdf [Internet]. [cited 2014 May 24]. Available from: http://streams.univ-lyon1.fr/videoStream/streams/lyon1/modules/8ca93/web/95728/Documents/rencontres/25rencontres/E.BOUVET.pdf

Annexes

Annexe 1 : Graphique d'évolution du pourcentage de vaccination d'après le GEIG



Source : http://www.grippe-geig.com/webapp/website/website.html?id=2535762&pageId=198625

Annexe 2 : Première version du questionnaire d'enquête

Questionnaire en vue d'une thèse de Docteur en Pharmacie.

Enquête sur la vaccination grippale

1) Vous êtes :
   - ☐ Une femme
   - ☐ Un Homme
2) A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?
   - ☐ 15-24 ans
   - ☐ 25-34 ans
   - ☐ 35-49 ans
   - ☐ 50-64 ans
   - ☐ 65 ans et plus
3) Avez-vous-été vacciné cette année contre la grippe ?
   - ☐ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé :)
   - ☐ NON
4) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Précisez) :
5) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☐ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre(Précisez):
6) Avez-vous-été vacciné l'année dernière contre la grippe ?
   - ☐ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé :)
   - ☐ NON
7) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Préciser):

8) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☐ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre (Préciser):
9) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé à l'intérêt de la vaccination antigrippale par votre médecin traitant ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
10) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé l'intérêt de la vaccination antigrippale par pharmacien ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
11) Si vous avez répondu NON à la question 9 ou 10 pourriez-vous indiquer les points sur lesquels vous aimeriez être mieux informés ?
   - ☐ Mode de fabrication du vaccin
   - ☐ Effets secondaires du vaccin
   - ☐ Coût et remboursement du vaccin
   - ☐ Utilité de la vaccination
   - ☐ Autre Raison(Précisez):
12) Pensez vous que la campagne de vaccination contre le virus H1N1(en 2009) a modifié votre attitude vis-à-vis de la vaccinations saisonnière contre la grippe?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON
13) Si OUI pourriez-vous précisez sur quel point ?
   - ☐ Méfiance vis-à-vis de la vaccination
   - ☐ Inutilité de la vaccination
   - ☐ Coût de la vaccination
   - ☐ Autre Raison (Précisez)
14) Remarques éventuelles :

Merci de m'avoir accordé quelques minutes pour répondre

Victorien THOMAS

Annexe 3 : Exemple d'un questionnaire rempli

Questionnaire en vue d'une thèse de Docteur en Pharmacie.

Enquête sur la vaccination grippale

1) Vous êtes :
   - ☐ Une Femme
   - ☒ Un Homme
2) A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?
   - ☐ 15-24 ans
   - ☐ 25-34 ans
   - ☐ 35-49 ans
   - ☒ 50-64 ans
   - ☐ 65 ans et plus
3) Indiquez votre profession :
   - ☐ Agriculteurs exploitants
   - ☐ Artisans, commerçants,
   - ☐ Cadres, chefs d'entreprise
   - ☒ Employés
   - ☐ Ouvriers
   - ☐ Demandeur d'emploi
   - ☐ Etudiant
   - ☐ Retraités
4) Avez-vous-été vacciné cette année contre la grippe ?
   - ☒ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé : Vacci grippe.
   - ☐ NON
5) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Précisez) :
6) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☒ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre(Précisez):
7) Avez-vous-été vacciné l'année dernière contre la grippe ?
   - ☒ OUI (Indiquez si possible le vaccin utilisé : idem .)
   - ☐ NON
8) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Préciser):

9) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☒ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre (Préciser):

10) Avez-vous- déjà été vacciné contre la grippe ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON

11) Si NON pourquoi ?
   - ☐ Je n'ai pas envie de me faire vacciner tous les ans
   - ☐ Je suis encore trop jeune pour me faire vacciner
   - ☐ J'ai peur des effets secondaires du vaccin
   - ☐ Par manque de motivation
   - ☐ Je pense avoir peu de risque de l'attraper
   - ☐ Autre raison (Préciser):

12) Si OUI qui vous a vacciné ?
   - ☒ Mon médecin traitant
   - ☐ Personnel soignant
   - ☐ Infirmière à domicile
   - ☐ Autre (Préciser):

13) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé à l'intérêt de la vaccination antigrippale par votre médecin traitant ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON

14) Pensez-vous être suffisamment sensibilisé l'intérêt de la vaccination antigrippale par pharmacien ?
   - ☐ OUI
   - ☐ NON

15) Si vous avez répondu NON à la question 14 pourriez-vous indiquer les points sur lesquels vous aimeriez être mieux informés ?
   - ☐ Mode de fabrication du vaccin
   - ☐ Effets secondaires du vaccin
   - ☐ Coût et remboursement du vaccin
   - ☐ Utilité de la vaccination
   - ☐ Autre Raison(Précisez):

16) Avez-vous entendu parlé du virus de la grippe A [H1N1]
   - ☒ OUI
   - ☐ NON

17) Est-ce que la campagne de vaccination contre le virus de la grippe A [H1N1] en 2009 a modifié votre attitude vis-à-vis de la vaccination saisonnière contre la grippe ?
   - ☐ OUI
   - ☒ NON

18) Si OUI pourriez-vous précisez sur quel point ?
   - ☐ Méfiance vis-à-vis de la vaccination
   - ☐ Inutilité de la vaccination
   - ☐ Coût de la vaccination
   - ☐ Autre Raison (Précisez) :

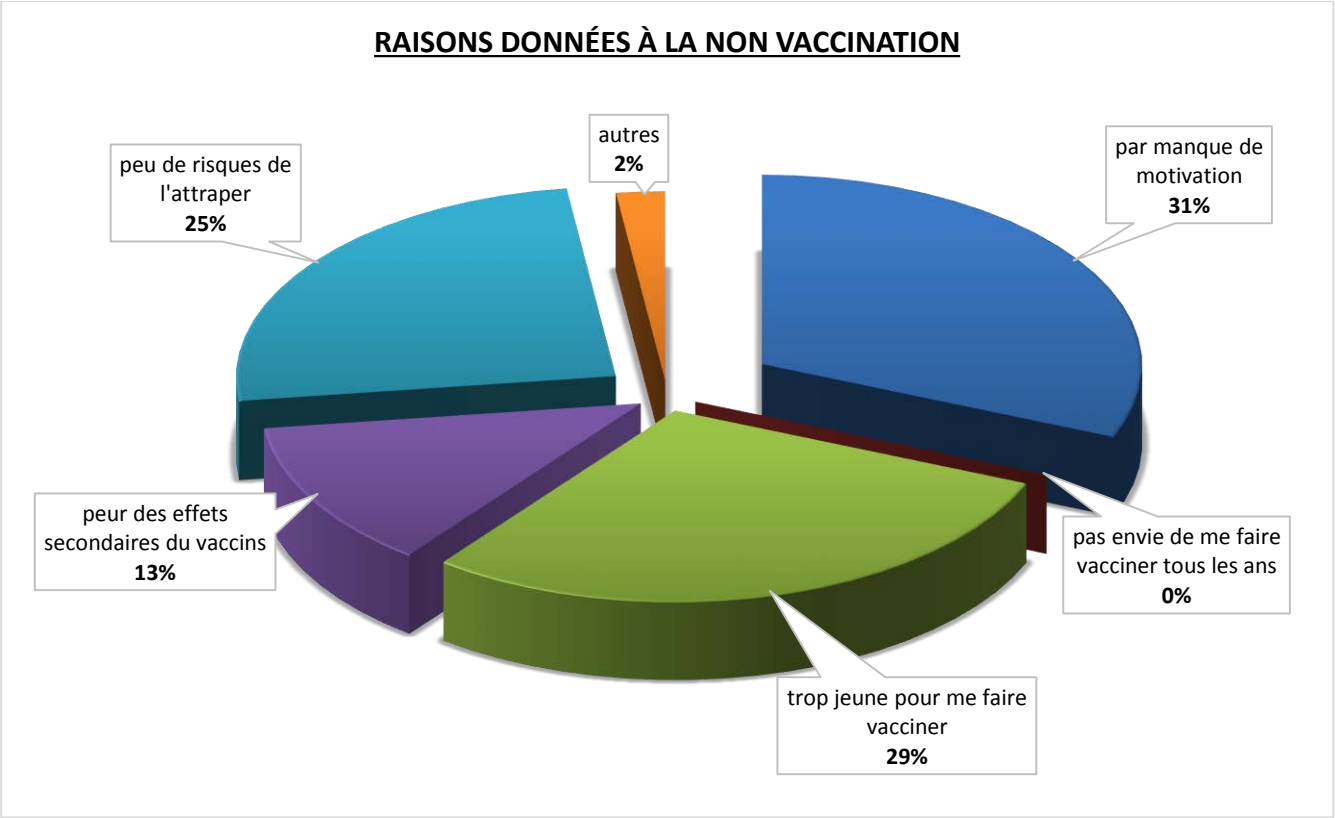
   j'ai fais comme tout le monde.

19) Remarques éventuelles :

Merci de m'avoir accordé quelques minutes pour répondre

Victorien THOMAS

Annexe4 : Raisons données à la non vaccination chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées



raisons	nombre
par manque de motivation	15
pas envie de me faire vacciner tous les ans	0
trop jeune pour me faire vacciner	14
peur des effets secondaires du vaccin	6
peu de risques de l'attraper	12
autres	1
total	48

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17/09/2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : VICTORIEN THOMAS Sujet : INFORMATION ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT DANS LE CADRE DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE ROLE DU PHARMACIEN A L'OFFICINE Jury : Président : MR DUVAL Professeur Directeur : MR DUVAL Professeur Juges : MME GERARD, Pharmacien d'officine MR TROCKLE, Maître de conférences MR VARBANOV, Maître de conférences	Vu, Nancy, le 25/07/2014 Le Président du Jury — Mr DUVAL Raphaël Directeur de Thèse — Mr DUVAL Raphaël
Vu et approuvé, Nancy, le 19.08.2014 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le 26 AOUT 2014 Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président Martial DEMIGNON *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

INFORMATION ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT DANS LE CADRE DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE ROLE DU PHARMACIEN A L'OFFICINE

Thèse soutenue le 17 septembre 2014

Par Victorien THOMAS

RESUME :

Maladie courante et récurrente, la grippe reste en constante évolution. Virus complexe responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes, la grippe malgré le fait qu'elle soit bien identifiée est l'objet d'une surveillance accrue. Le vaccin reste à l'heure actuelle la meilleure stratégie de lutte et de prévention contre l'épidémie grippale.

Cependant, dans un climat général de défiance et de diminution de la population française vis-à-vis de la vaccination, il apparait difficile d'atteindre les objectifs nationaux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière.

Dans un premier en temps, cette thèse permet, à travers une synthèse bibliographique de faire le point sur les connaissances actuelles sur le virus de la grippe. Cette partie détaille la structure du virus, la physiopathologie de l'infection virale, les traitements adaptés et la prévention adéquate pour tenter de limiter l'impact du virus grippal.

Dans un deuxième temps, par l'intermédiaire d'une enquête menée à l'officine, ce travail permet d'identifier les causes de la diminution de la vaccination depuis 2009. Avec la mise en évidence des raisons de non vaccinations et des sujets sur lesquels les personnes souhaiteraient être sensibilisées, les résultats permettent d'établir des pistes de réflexion.

Le travail situe également le rôle du pharmacien d'officine dans une démarche d'accompagnement, de sensibilisation du patient et de promotion à la vaccination.

MOTS CLES : grippe, vaccination, enquête, officine, rôle du pharmacien, information du patient

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Raphaël DUVAL	**Laboratoire de Microbiologie clinique**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** 6

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**