



HAL
open science

La rougeole en France de 2008 à 2012. Situation épidémiologique. Place de la prévention vaccinale à partir d'une enquête à visée incitative réalisée auprès d'une patientèle de pharmacie de ville.

Marine Nespola

► **To cite this version:**

Marine Nespola. La rougeole en France de 2008 à 2012. Situation épidémiologique. Place de la prévention vaccinale à partir d'une enquête à visée incitative réalisée auprès d'une patientèle de pharmacie de ville.. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732212

HAL Id: hal-01732212

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732212v1>

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.



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

2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 19 février 2013, sur un sujet dédié à :

LA ROUGEOLE EN FRANCE

DE 2008 A 2012

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

**Place de la prévention vaccinale à partir d'une enquête à visée
incitative réalisée auprès d'une patientèle de pharmacie de ville**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marine NESPOLA
née le 27 novembre 1987 à Saint-Dizier (52)

Membres du Jury

Président :	Mme Chantal FINANCE	Virologue, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
Juges :	Mme Véronique VENARD	Virologue, Maitre de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, CHU de Nancy
	Mme Sibylle BEVILACQUA	Infectiologue, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
	Mme Dominique GAWUR	Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

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	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL ³	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN ³	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA ³	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT ³	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE ³	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	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 ma Directrice de thèse et Présidente du jury,

Mme Chantal FINANCE

PU-PH en virologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU de Nancy

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre sympathie.

Vos conseils toujours avisés et votre expertise ont permis

l'aboutissement de cette thèse.

Je tiens également à vous remercier de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect sincère,
pour les cours que vous nous avez donnés durant ces années d'études et

les connaissances que vous nous avez inculquées.

A mes juges,

Mme Véronique VENARD

MCU-PH en virologie, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, CHU de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

J'espère que vous l'apprécierez.

Qu'il soit la preuve de mon profond respect.

Mme Sibylle BEVILACQUA

PH, Infectiologue, CHU Nancy

Merci d'avoir aimablement accepté de participer à mon jury de thèse.

Que ce travail témoigne de ma reconnaissance.

Mme Dominique GAWUR

Docteur en Pharmacie

Je vous remercie pour votre pédagogie et votre patience lors de mon stage de 6^{ème} année.

Vous m'avez accompagné et m'avez montré
les différents aspects du métier de pharmacien.

Vos conseils, votre expérience et votre professionnalisme m'ont permis
de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Votre écoute et votre soutien
m'ont permis d'avancer et de me construire professionnellement.

Pour tout cela, Mme Gawur, je vous remercie.

A Mme Martine ULMER

Docteur en Pharmacie

Pour votre soutien tout au long de mon stage officinal (et même avant, et même après).

Vous avez su me transmettre cette passion du métier de pharmacien.

Pour vos conseils, tant professionnels que personnels et votre écoute.

Que mon travail témoigne de ma sincère gratitude.

A l'équipe de la Pharmacie Ulmer-Gawur,

Marie-Christine, Marion et Lydie

Qui participaient grandement à l'ambiance chaleureuse et apaisante de cette officine

Qui m'ont permis de passer un stage officinal dans les meilleures conditions.

A l'équipe de la Pharmacie des Jardins d'Eau,

Mme Hencké, M. Berenguier, Manuela et Alicia

Mes nouveaux collègues, une nouvelle étape...

A mon papa,

Tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours encouragée.
Voir la fierté dans tes yeux sera pour moi la plus belle récompense.
Je te remercie pour les valeurs que tu m'as transmises,
pour cette curiosité et ce goût d'apprendre.
Pour m'avoir permis de me construire, d'avoir fait de moi ce pharmacien que je suis
aujourd'hui.
Mon papa, je te remercie.

A ma maman,

Pour ton écoute et ton soutien qui m'ont été si précieux lors de mes moments de doute.
Nos longues discussions téléphoniques étaient pour moi si réconfortantes.
Pour les bons moments que nous avons passés toutes les deux.
Pour m'avoir donné les moyens de suivre ce long cursus et de
m'accomplir professionnellement.
Je te remercie, que cette thèse témoigne de mon amour.

A Julien, mon grand-frère,

Tu as toujours été et tu resteras un modèle pour moi.
Cette page est l'occasion de te témoigner toute mon affection.
Je te souhaite toute la réussite que tu mérites
tant au niveau professionnel que personnel.

A toute ma famille : Prune, Nico, Laetitia, Chantal et Christian et les autres.

A ma belle-famille : Fabienne, Michel, Pauline et Loïc

Pour m'avoir accueillie et pour votre gentillesse.
Pour votre soutien et votre intérêt pour mon travail.

Merci à vous tous pour votre soutien, pour tous ces bons moments passés ensemble...

A Henri,

La faculté de pharmacie aura joué les entremetteuses,
rien que pour cela je suis si heureuse d'avoir choisi ce métier.

Pour ton amour inconditionnel, ta gentillesse et ton soutien,

Je te remercie.

Que nous puissions désormais voler vers d'autres horizons (quand ta thèse sera terminée !).

A Mélanie,

Une rencontre sur les bancs de la fac, depuis une merveilleuse amitié.
Malgré la distance qui nous sépare maintenant tu restes toujours présente.

A Coralie,

Pour ta bonne humeur inébranlable et si communicative.
Pour nos fous rires à toutes les 3 et notre complicité qui reste toujours intacte.

**A Benoit, à p'tite Claire, à grande Claire, à Clément, à Pauline, à Philibert et tous ceux que
j'oublie**

Pour avoir rendu ces années d'études si agréables et finalement trop courtes.

Pour nos soirées mémorables

Pour nos futures soirées

Je vous remercie.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	23
LA ROUGEOLE	25
1. La situation épidémiologique	26
1.1. La veille sanitaire	26
1.2. L'évolution de l'épidémie	27
1.2.1. L'évolution temporelle	27
1.2.2. La distribution spatiale	29
1.3. La description des cas	30
1.3.1. L'âge des cas	30
1.3.2. Le statut vaccinal	31
1.3.3. La sévérité des cas	32
1.4. La situation épidémiologique dans le monde	34
1.4.1. L'augmentation de l'incidence des cas de rougeole en Europe	34
1.4.2. La situation épidémiologique de la rougeole aux Etats-Unis	37
2. Le virus responsable	39
2.1. La structure	39
2.2. La réplication du virus de la rougeole	41
2.3. Les propriétés antigéniques	42
3. Les aspects cliniques et physiopathologiques	44
3.1. La transmission du virus et l'incubation	44
3.2. La physiopathologie	44

3.3.	Les symptômes.....	47
3.3.1.	La phase d'invasion	47
3.3.2.	La phase d'éruption.....	48
3.4.	L'évolution.....	49
3.5.	Les complications	49
3.5.1.	Les complications respiratoires.....	50
3.5.2.	Les complications neurologiques	52
3.5.3.	Autres complications.....	54
4.	Le diagnostic.....	55
4.1.	La clinique.....	55
4.2.	Le diagnostic virologique.....	55
4.2.1.	Le diagnostic indirect par recherche d'anticorps.....	56
4.2.2.	Le diagnostic direct	57
5.	Le traitement.....	62
6.	La prévention	63
6.1.	La prévention primaire	63
6.2.	La prévention secondaire.....	63

LA VACCINATION 65

1.	Les principes de la vaccination.....	66
1.1.	L'histoire de la vaccination.....	66
1.2.	Les bases immunologiques.....	68
1.2.1.	La réaction immunitaire cellulaire	68
1.2.2.	La réaction immunitaire humorale	72
1.3.	La réponse vaccinale immunitaire	74
1.3.1.	La dynamique de formation des anticorps	75
1.3.2.	La réponse immunitaire cellulaire.....	77
1.3.3.	Les différents facteurs intervenant dans la réponse vaccinale.....	78
1.4.	L'évolution d'une maladie sous l'effet de la vaccination	82
2.	Les différents vaccins	85
2.1.	Les principales étapes de la conception d'un vaccin	85
2.2.	Les vaccins classiques.....	87
2.2.1.	Les vaccins vivants atténués.....	87
2.2.2.	Les vaccins inactivés.....	89
2.2.3.	Les anatoxines purifiées.....	91

2.2.4.	Les vaccins sous-unités.....	91
2.3.	Les nouvelles techniques	94
2.3.1.	Les vaccins vivants recombinants	94
2.3.2.	Les vaccins vivants atténués par génie génétique	96
2.3.3.	Les vaccins peptidiques.....	97
2.3.4.	Les vaccins génétiques	98
2.4.	Les autres composants des vaccins.....	99
2.4.1.	Les adjuvants.....	99
2.4.2.	Les conservateurs.....	103
2.4.3.	Les stabilisants.....	104
2.4.4.	Les protéines présentes à l'état de traces	104
3.	Le vaccin contre la rougeole.....	107
3.1.	Les dates clefs.....	107
3.2.	Les recommandations vaccinales actuelles	108
3.2.1.	Les recommandations générales.....	108
3.2.2.	Les recommandations autour d'un cas de rougeole.....	109
3.2.3.	Les recommandations professionnelles.....	111
3.3.	Les vaccins disponibles en France	112
3.3.1.	Le vaccin monovalent anti-rougeoleux	112
3.3.2.	Les vaccins associés (Rougeole, Rubéole, Oreillons).....	113
3.3.3.	L'efficacité de la vaccination	117
3.3.4.	Les effets indésirables	117
3.3.5.	Les contre-indications	118
3.4.	La couverture vaccinale en France.....	119
3.4.1.	Les objectifs.....	119
3.4.2.	La situation	120
3.4.3.	Les principaux freins à la vaccination.....	124

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'incitation à la vaccination contre la rougeole.....125

1.	L'enquête réalisée auprès des patients	126
1.1.	La présentation de l'enquête	126
1.1.1.	Les objectifs.....	126
1.1.2.	La population ciblée	127
1.1.3.	Le questionnaire.....	127
1.1.4.	La réalisation pratique.....	128

1.2.	Les résultats obtenus	128
1.2.1.	La fiche de renseignement	129
1.2.2.	La rougeole : évaluation des connaissances	132
1.2.3.	La vaccination contre la rougeole	138
1.3.	La synthèse et la conclusion de l'enquête	153
1.3.1.	Un manque d'information.....	153
1.3.2.	Un taux de vaccination insuffisant	155
1.3.3.	Les causes de ce taux de vaccination encore insuffisant	157
2.	Les actions déjà menées pour inciter à la vaccination.....	158
2.1.	La campagne nationale pour la vaccination contre la rougeole	158
2.2.	Le nouveau programme national d'amélioration de la politique vaccinale	158
2.3.	La semaine européenne de la vaccination.....	159
2.4.	L'information relayée par la presse	160
2.5.	L'opération rougeole à Montpellier	160
3.	Les actions à mener pour obtenir un meilleur taux de vaccination.....	162
3.1.	La réalisation d'une brochure à distribuer aux patients	162
3.2.	La mise en place du carnet de vaccination électronique (CVE)	163
3.2.1.	Les avantages du CVE	164
3.2.2.	Les améliorations à apporter au CVE	165
3.3.	La simplification des recommandations vaccinales	167
	CONCLUSION	168
	ANNEXES	170
	BIBLIOGRAPHIE.....	184
	WEBOGRAPHIE	189

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cas de rougeole déclarés en France par mois, de janvier 2008 à septembre 2012 (données provisoires pour septembre 2012) (Institut national de Veille Sanitaire, 2012d).	28
Figure 2 : Evolution de l'épidémie de rougeole en France d'octobre 2008 à avril 2011 (Baudon, <i>et al.</i> , 2011).	29
Figure 3 : Taux d'incidence par groupes d'âges pour les cas déclarés en France sur les 3 vagues épidémiques, octobre 2008-avril 2011 (Baudon, <i>et al.</i> , 2011).	30
Figure 4 : Statut vaccinal des cas de rougeole par groupes d'âges (Baudon, <i>et al.</i> , 2011).....	32
Figure 5 : Proportion de cas de rougeole hospitalisés avec et sans complications de janvier 2008 à avril 2011 en France (Baudon, <i>et al.</i> , 2011).	33
Figure 6 : Distribution des cas de rougeole en Europe, pour l'année 2011.	35
Figure 7 : Répartition et origine des cas de rougeole aux Etats-Unis, en 2011 (McLean, 2012).	37
Figure 8 : Structure du virus de la rougeole (Moss and Griffin, 2006)	39
Figure 9 : Schéma de l'ARN du virus de la rougeole	40
Figure 10 : Réplication du virus de la rougeole (Moss and Griffin, 2006)	41
Figure 11 : Physiopathologie du virus de la rougeole	45
Figure 12 : Evolution des manifestations cliniques et des marqueurs virologiques au cours de la rougeole.....	46
Figure 13 : Signe de Köplick (Wolff, <i>et al.</i> , 2005).....	47
Figure 14 : Papules planes confluant en plaques (Wolff, <i>et al.</i> , 2005).....	48
Figure 15 : Ecouvillon utilisé pour le prélèvement salivaire (Institut national de Veille Sanitaire, 2012b).	58
Figure 16 : Structure des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II (Cours pharmacie, 2012a).	69
Figure 17 : Structure du récepteur TcR des lymphocytes T (Malissen, and Malissen, 1996). .	70
Figure 18 : Structure d'une immunoglobuline (Cours pharmacie, 2012b)	73

Figure 19 : Courbe de croissance du taux d'anticorps en fonction du temps, suite à une injection vaccinale.....	76
Figure 20 : Schéma des zones d'injection vaccinale (Sparadrap, 2012).....	80
Figure 21 : Schéma de production d'une protéine recombinante.....	92
Figure 22 : Les nouveaux vaccins (inspiré de Espinosa and Chillet, 2010).....	94
Figure 23 : Recommandations de vaccination antigrippale chez les personnes allergiques à l'œuf.....	106
Figure 24 : Schéma des recommandations vaccinales.....	109
Figure 25 : Présentation du vaccin trivalent M-M-R VAXPRO®.....	113
Figure 26 : Composition du vaccin trivalent M-M-R VAXPRO®.....	114
Figure 27 : Présentation du vaccin trivalent PRIORIX®.....	115
Figure 28 : Nombre de vaccins trivalent remboursés par mois chez les enfants âgés de moins de 3 ans (Ministère chargé de la santé, 2012).....	121
Figure 29 : Nombre de vaccins trivalents remboursés par mois chez les personnes âgés de 3 ans et plus (Ministère chargé de la santé, 2012).....	123
Figure 30 : Première partie du questionnaire : la fiche de renseignement.....	129
Figure 31 : Répartition des répondants selon le sexe (n=36).....	129
Figure 32 : Ages des personnes ayant répondu au questionnaire (n=36).....	130
Figure 33 : Nombre d'enfants par personne ayant répondu (n=36).....	131
Figure 34 : Deuxième partie du questionnaire : la rougeole.....	132
Figure 35 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole et des personnes ne connaissant pas les risques (n=36).....	133
Figure 36 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole ou non en fonction de la présence d'enfants dans le foyer ou non (n=36).....	134
Figure 37 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole ou non en fonction de leur âge (n=36).....	134
Figure 38 : Répartition des personnes connaissant le mode de transmission de la rougeole et des personnes ne connaissant pas son mode de transmission (n=36).....	135
Figure 39 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole et des personnes non informées (n=36).....	136
Figure 40 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole ou non selon la présence d'enfants dans le foyer (n=36).....	136

Figure 41 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole ou non en fonction de l'âge (n=36)	137
Figure 42 : Répartition des âges des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole (n=20)	137
Figure 43 : Troisième partie du questionnaire : la vaccination contre la rougeole	138
Figure 44 : Connaissance du statut immunitaire des personnes interrogées (n=36)	139
Figure 45 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire ou non en fonction de la présence d'enfants dans le foyer (n=36)	139
Figure 46 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire ou non en fonction de leur âge (n=36)	140
Figure 47 : Répartition des différents statuts immunitaires des patients le connaissant (n=29)	140
Figure 48 : Statut immunitaire des personnes interrogées ayant des enfants (n=23)	141
Figure 49 : Statut immunitaire des personnes interrogées sans enfants (n=13)	141
Figure 50 : Statut immunitaire des enfants des personnes qui ont répondu au questionnaire (n=22)	142
Figure 51 : Statut immunitaire des enfants des personnes interrogées (n=23)	142
Figure 52 : Répartition des différentes raisons de la vaccination des enfants des personnes interrogées (n=18)	143
Figure 53 : Répartition des personnes se sentant bien informées ou non quant à la vaccination contre la rougeole en fonction de la présence d'enfants dans le foyer ou non (n=36)	144
Figure 54 : Répartition des personnes se sentant bien informées ou non quant à la vaccination contre la rougeole en fonction de leur âge (n=36)	145
Figure 55 : Avis des personnes interrogées quant à l'intérêt de la vaccination (n=32)	146
Figure 56 : Rappel des personnes vaccinées (n=23)	147
Figure 57 : Répartition des statuts immunitaires complets des patients ayant répondu qu'ils connaissent leur statut immunitaire (n=29)	147
Figure 58 : Rappel de vaccination des enfants vaccinés (n=18)	148
Figure 59 : Répartition des statuts immunitaires complets des enfants dont les parents ont répondu qu'ils connaissent leur statut immunitaire	148

Figure 60 : Répartition des personnes ayant effectuées l'injection de rappel en fonction de la présence d'enfants dans le foyer	149
Figure 61 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non (n=36)	149
Figure 62 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non selon la présence d'enfants dans le foyer (n=36)	150
Figure 63 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non selon leur âge (n=36)	150
Figure 64 : Répartition des personnes connaissant le vaccin trivalent en fonction de la présence d'enfants dans le foyer (n=36)	151
Figure 65 : Répartition des personnes connaissant le vaccin trivalent en fonction de l'âge (n=36)	152
Figure 66 : La situation de la couverture vaccinale contre la rougeole des quartiers de Montpellier (URPS, 2012).....	161

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de signalement de la rougeole (Denetiere and Fort, 2011).....	27
Tableau 2 : Propriétés des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés.	90
Tableau 3 : Couverture vaccinale pour une dose de vaccin trivalent, à 24 mois (Institut national de Veille Sanitaire, 2012c).	120
Tableau 4 : Couverture vaccinale pour 2 doses de vaccin trivalent, en fonction de l'année de naissance (Ministère chargé de la Santé, 2012)	122
Tableau 5 : Nombre de personnes interrogées par tranches d'âge.....	130
Tableau 6 : Nombre d'enfants des personnes interrogées.....	131
Tableau 7 : Ages des enfants des familles interrogées	131
Tableau 8 : Evaluation de la gravité de la rougeole	132
Tableau 9 : Connaissance des risques de la rougeole	133
Tableau 10 : Connaissance du mode de transmission du virus de la rougeole	135
Tableau 11 : Connaissance de la recrudescence des cas de rougeole en France	135
Tableau 12 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire.....	139
Tableau 13 : Statut immunitaire des patients le connaissant.....	140
Tableau 14 : Statut immunitaire des enfants des personnes interrogés.....	142
Tableau 15 : Raisons de la vaccination des enfants	143
Tableau 16 : Intérêt de la vaccination selon les personnes interrogées.....	145
Tableau 17 : Répartition des réponses des personnes pensant que l'intérêt de la vaccination est une protection personnelle.....	146
Tableau 18 : Rappel des personnes vaccinées	146
Tableau 19 : Rappel des enfants vaccinés.....	147
Tableau 20 : Répartition des personnes ayant réalisé le rappel selon l'absence ou la présence d'enfants dans le foyer.....	148
Tableau 21 : Nombre de personnes connaissant le vaccin trivalent.....	151

LISTE DES ABREVIATIONS

ACF : Adjuvant complet de Freund

AIF : Adjuvant incomplet de Freund

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

CD4 : Cluster of Differentiation 4

CD8 : Cluster of Differentiation 8

CD79 : Cluster of Differentiation 79

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNR : Centre National de Référence

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CVE : Carnet de Vaccination Electronique

DICC50 : Dose Infectieuse 50 sur Culture Cellulaire

DICT50 : Dose Infectieuse 50 sur Culture de Tissu

DGS : Direction Générale de la Santé

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EMA : European Medical Association

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

GEP : Groupe d'Etude en Préventologie

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPV : Human Papillomavirus

IFN γ : Interféron gamma

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IL-1 : Interleukine de type 1

IL-2 : Interleukine de type 2

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LPS : Lipopolysaccharide

LT4 : Lymphocyte T de type CD4

LT8 : Lymphocyte T de type CD8

LTc : Lymphocyte T cytotoxique

LTh1 : Lymphocyte T helper de type 1

LTh2 : Lymphocyte T helper de type 2

MDP : Muramyl Dipeptide

MPL : MonoPhosphoryl Lipide A

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PESS : Panencéphalite Sclérosante Subaigüe

PPAV : Poliomyélite Paralytique Associée à la Vaccination

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

TDM : Tréhalose DiMycolate

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

VLP : Virus Like Particle

INTRODUCTION

Malgré l'existence d'un traitement prophylactique sûr, efficace et peu coûteux, la rougeole continue de sévir en France et dans le monde.

La rougeole est une maladie virale qui a de graves complications. Il n'existe pas de traitement curatif spécifique à cette maladie, mais un vaccin est disponible.

Depuis l'introduction du vaccin contre la rougeole en France en 1983, le nombre de cas de cette maladie virale a diminué chaque année pour passer de 330 000 cas en 1987 à moins de 5 000 cas en 2004. Cependant, depuis janvier 2008, plus de 23 000 cas de rougeole ont été recensés, avec une croissance quasi exponentielle du nombre de cas déclarés chaque année pour atteindre presque 15 000 cas en 2011.

Le vaccin contre la rougeole a donc permis de diminuer la circulation du virus, mais a provoqué une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie. Par ailleurs le taux encore insuffisant de la couverture vaccinale en France a créé des poches épidémiologiques, permettant au virus de continuer à circuler. L'objectif d'élimination de la rougeole en Europe pour 2010 n'a donc pu être atteint. La couverture vaccinale doit être de 95 % pour la première dose et de 80 % pour la deuxième dose à 24 mois pour interrompre la transmission du virus de la rougeole. En France ces chiffres ne sont pas encore atteints.

Afin de comprendre cette recrudescence des cas de rougeole en France, ce travail s'articulera autour de trois axes.

Dans une première partie, il sera utile de décrire la maladie et de rappeler son mode de transmission. L'épidémiologie de la rougeole, l'agent infectieux responsable, ainsi que ses signes cliniques et ses traitements seront donc développés.

La deuxième partie de ce travail sera dédiée à la vaccination. Il existe un traitement prophylactique à la rougeole, cependant cette maladie touche encore de nombreuses personnes. Nous tenterons ici d'expliquer les difficultés d'élimination de la rougeole malgré l'existence d'un vaccin sûr et efficace. Le principe général de la vaccination y sera évoqué. Nous verrons également les différents types de vaccins existants et en cours d'étude. Puis les différents vaccins contre la rougeole seront décrits.

Enfin la dernière partie sera consacrée à l'amélioration du taux de vaccination contre la rougeole en France. Une enquête réalisée auprès de la population fréquentant une officine de quartier permettra de déterminer les points à améliorer pour encourager la population à la vaccination et à la revaccination. Une démarche d'incitation à la vaccination sera ensuite abordée, ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de cette maladie.

LA ROUGEOLE

La rougeole, malgré sa réputation de maladie infantile bénigne, touche de plus en plus de patients en France, provoquant de graves complications, et plusieurs décès par an.

Afin d'étudier cette maladie et comprendre pourquoi la France subit actuellement une recrudescence des cas de rougeole, une première partie analysera la situation épidémiologique actuelle en France et dans le monde.

Une seconde partie sera consacrée à la description du virus responsable de la rougeole.

Dans un troisième temps, les signes cliniques ainsi que la physiopathologie de la maladie seront détaillés.

Une quatrième partie ciblera les différentes techniques de diagnostic de la rougeole.

Enfin les deux dernières parties seront dédiées au traitement et à la prévention de la rougeole.

1. La situation épidémiologique

Un « Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale » a été établi par la France de 2005 à 2010. En effet la Région Européenne de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'était engagée dans une politique d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale programmée pour 2010.

La situation épidémiologique actuelle de la rougeole en France ne laisse pas de doute sur une éventuelle élimination de cette maladie, le nombre de cas de rougeole n'a fait que croître depuis 2010.

Pour analyser la situation épidémiologique en France, il est d'abord important de connaître le système de veille sanitaire mis en place autour de la rougeole.

Dans une deuxième partie, l'évolution de la rougeole sera analysée dans le temps (ces dernières années) mais également géographiquement, sur le territoire français.

Les différents cas de rougeole observés en France ces dernières années seront ensuite décrits dans une troisième partie.

Pour terminer, la dernière partie sera consacrée au positionnement de la France dans le monde. La situation épidémiologique sera étudiée en Europe et aux Etats-Unis.

1.1. La veille sanitaire

La surveillance de la rougeole est basée sur l'analyse des données des notifications adressées aux Agences Régionales de Santé (ARS) (Annexe 1). En effet la rougeole fait partie des 31 maladies à déclaration obligatoire depuis 2005. La déclaration obligatoire est un dispositif de surveillance basé sur la transmission des données par les médecins, les biologistes, les épidémiologistes. Ce système garantit l'anonymat du patient. Ainsi chaque cas répondant à au moins un des critères cliniques ou biologiques de la déclaration obligatoire (Tableau 1), sera déclaré sans délai à l'ARS par les cliniciens ou biologistes. Les fiches de déclaration sont ensuite transmises à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), qui exclut

les cas infirmés par des résultats biologiques négatifs et les cas de rougeole post-vaccinale (vaccination anti-rougeole dans les trois semaines précédant l'éruption).

L'InVS traitera ensuite toutes les données recueillies pour déterminer l'évolution de la maladie ainsi que ses particularités. L'InVS effectue les études épidémiologiques de la rougeole grâce aux déclarations envoyées par les médecins.

Critères cliniques
Association : <ul style="list-style-type: none">• Fièvre > 38,5 °C• Eruption maculo-papuleuse• Au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik
Critères biologiques
Au choix : <ul style="list-style-type: none">• Détection (en l'absence de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement) sérologique ou salivaire d'immunoglobulines M spécifiques de la rougeole• Séroconversion ou élévation (en l'absence de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement) de quatre fois au moins du titre des immunoglobulines G sériques entre la phase aiguë et la phase de convalescence• Détection du virus par RT-PCR sur prélèvements sanguin, rhino-pharyngé, salivaire, urinaire (Thomas, <i>et al.</i>, 2007) ou sur liquide céphalo-rachidien• Culture positive sur prélèvements sanguin, rhino-pharyngé, salivaire ou urinaire

Tableau 1 : Critères de signalement de la rougeole (Denetière and Fort, 2011).

1.2. L'évolution de l'épidémie

1.2.1. L'évolution temporelle

En 2006 et 2007, l'incidence des cas de rougeole déclarés pouvait laisser croire que la France était en phase de pré-élimination de la rougeole. En effet cette incidence était inférieure au seuil de 0,1/100 000 habitants, ce seuil caractérise l'élimination de la maladie selon l'OMS.

Depuis le mois de janvier 2008 plus de 23 000 cas ont été déclarés. Ces cas sont distribués selon trois vagues épidémiques (Figure 1) :

- La 1^{ère} vague a eu lieu d'octobre 2008 à septembre 2009
 - Avec un total de 1 776 cas notifiés
- La 2^{ème} vague s'est déroulée d'octobre 2009 à septembre 2010
 - Comptabilisant 3 420 cas
- La 3^{ème} vague a débuté en octobre 2010 et s'est terminée en septembre 2011
 - 14 966 cas ont été déclarés pour l'année 2011

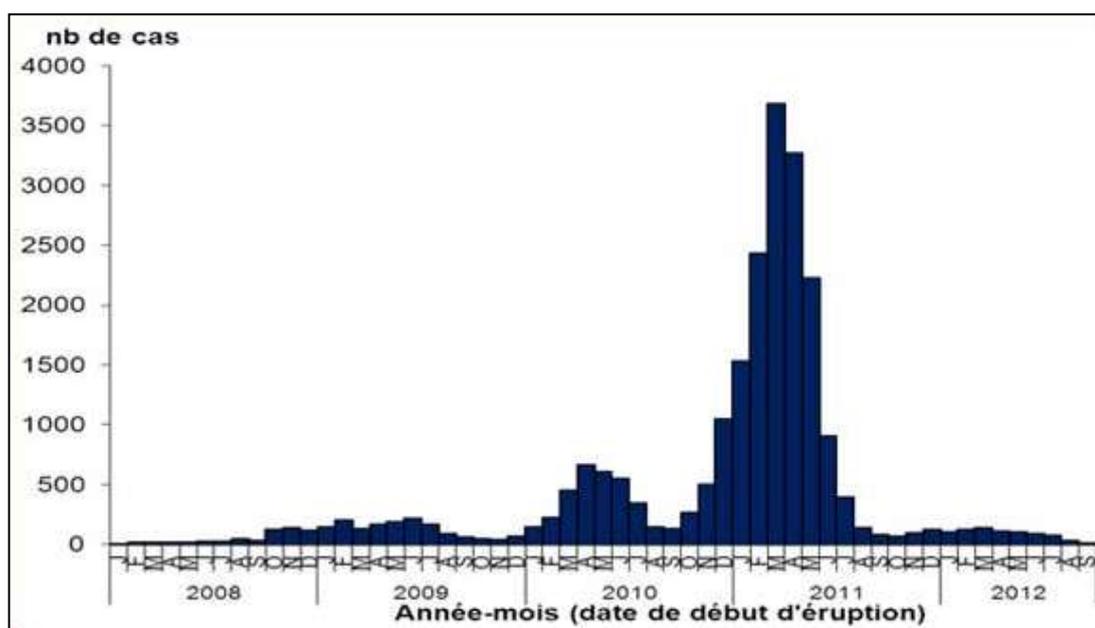


Figure 1 : Cas de rougeole déclarés en France par mois, de janvier 2008 à septembre 2012 (données provisoires pour septembre 2012) (Institut national de Veille Sanitaire, 2012d).

Une quatrième vague était à prévoir sur la période octobre 2011-septembre 2012 (Institut national de Veille Sanitaire, 2011). Seuls 791 cas de rougeole ont été déclarés en 2012. En effet, après une légère ré-ascension du nombre de cas de rougeole déclarés en fin d'année 2011, le nombre de cas de rougeole déclarés s'est ensuite stabilisé en 2012.

Lors de chacune des vagues, on constate que l'incidence des cas de rougeole n'a fait qu'augmenter (Figure 1). La dernière vague a été de grande ampleur comparée aux deux premières.

Une saisonnalité hiverno-printanière est marquée pour les saisons 2009-2010 (avec un pic en avril 2010, de 659 cas) et 2010-2011 (avec un pic en mars 2011, de 3 642 cas).

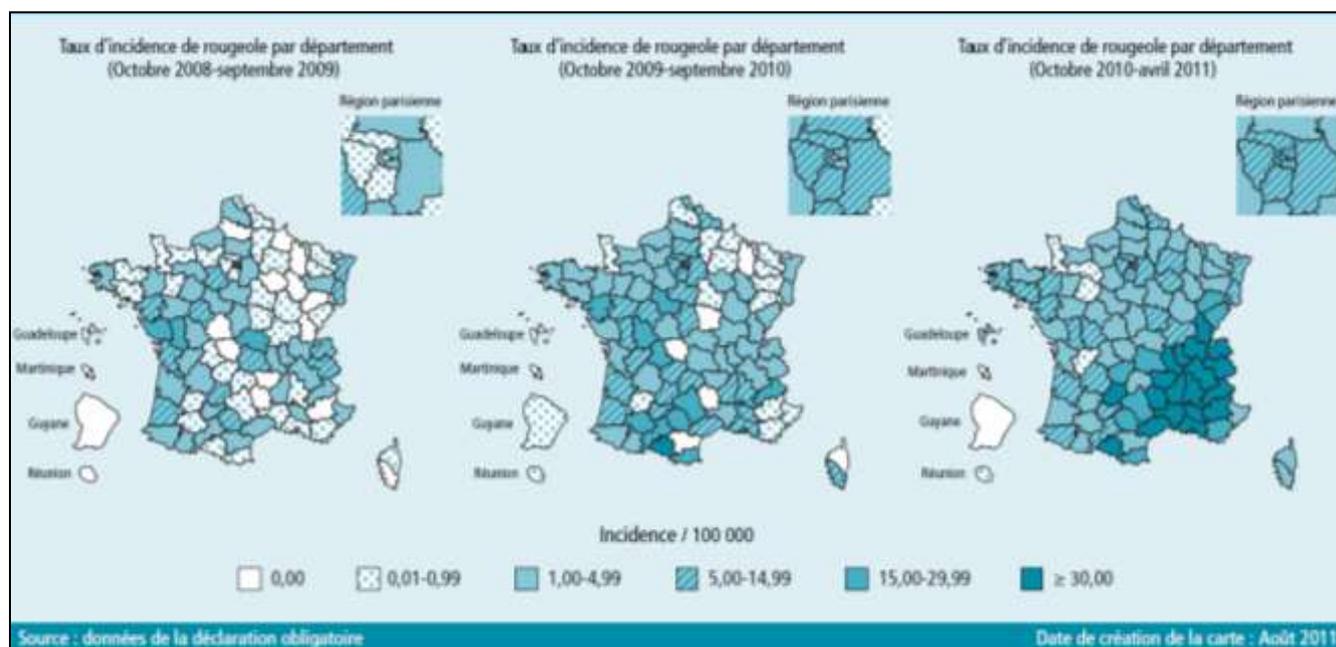
1.2.2. La distribution spatiale

Parmi les quelques 20 000 cas déclarés en 4 ans, seuls 14 sont des cas résidant dans les départements d'outre-mer (Baudon, *et al.*, 2011).

Lors de la première épidémie, la région la plus touchée était l'Auvergne.

Au cours de la seconde vague, le Midi-Pyrénées et le Limousin étaient les deux régions les plus concernées.

La circulation du virus de la rougeole s'est ensuite intensifiée dans le quart sud-est, avec une plus forte incidence en Rhône-Alpes et en Languedoc-Roussillon que dans les autres régions (Figure2).



Finalement, le virus de la rougeole a circulé sur la quasi-totalité du territoire national. Malgré une stabilisation du nombre de déclaration des cas de rougeole en France en 2012, l'épidémie pourrait se poursuivre, notamment dans le sud de la France où il semble exister un réservoir de sujets réceptifs pour maintenir la transmission du virus de la rougeole.

1.3. La description des cas

1.3.1. L'âge des cas

L'âge médian des cas déclarés en France était de :

- 12 ans lors de la première vague
- 14 ans pour la deuxième
- 16 ans pour la troisième

Cet âge médian a donc augmenté au cours des trois vagues.

De plus les nourrissons de moins d'un an ont été les plus touchés par l'épidémie (Figure 3), avec une augmentation de l'incidence d'un facteur 2,6 entre la première et la deuxième vague (Baudon, *et al.*, 2011).

20 % d'entre eux étaient âgés de moins de 6 mois, c'est-à-dire qu'ils n'étaient pas protégés par les anticorps maternels, ou ils n'étaient plus protégés par les anticorps de leur mère, mais ils étaient encore trop jeunes pour être vaccinés.

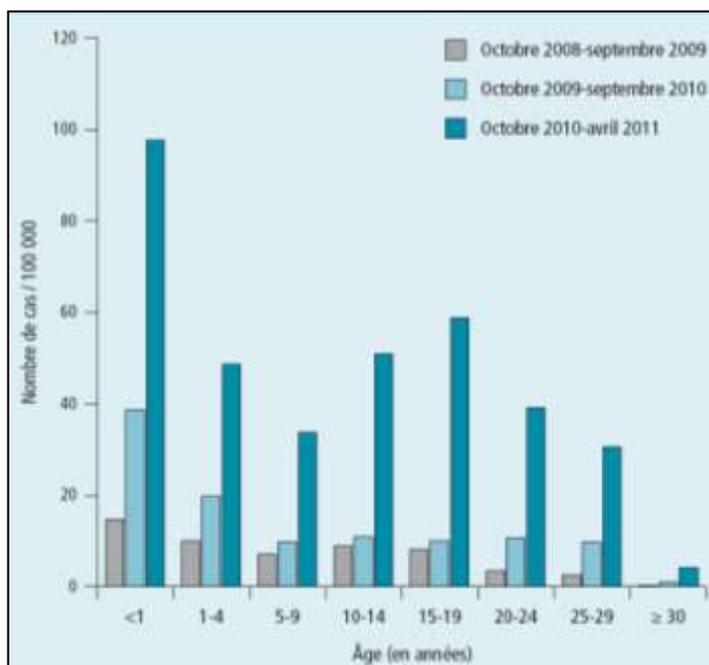


Figure 3 : Taux d'incidence par groupes d'âges pour les cas déclarés en France sur les 3 vagues épidémiques, octobre 2008-avril 2011 (Baudon, *et al.*, 2011).

Parallèlement à cette forte incidence chez les nourrissons âgés de moins d'un an, l'augmentation de l'incidence des cas de rougeole entre la première vague épidémique et la troisième a été la plus marquée chez les adolescents et les jeunes adultes.

L'incidence chez les 10-19 ans était multipliée par 6 entre la première vague épidémiologique et les sept premiers mois de la troisième vague (Figure 3).

Chez les 20-29 ans, l'incidence était multipliée par un facteur 11 sur la même période (Figure 3).

Au final l'incidence a augmenté le plus fortement dans les tranches d'âge à risque :

- chez les nourrissons
- chez les jeunes adultes.

Le risque de contracter la maladie est donc plus élevé dans les tranches d'âge où la maladie est plus sévère.

1.3.2. Le statut vaccinal

Parmi les cas de rougeole déclarés entre octobre 2008 et avril 2011 la quasi-totalité des personnes atteintes n'était pas vaccinée (85,6 % des cas), ou n'avait reçu qu'une dose de vaccin (10,7 % des cas). Cependant, 3,3 % des cas déclarés étaient vaccinés pour deux doses de vaccins et 0,3 % pour un nombre de doses inconnu.

On remarque que la proportion de cas vaccinés est différente en fonction de la tranche d'âge (Figure 4), pouvant atteindre un maximum de 32,5 % de cas vaccinés chez les 20-24 ans (29,2 % avec une dose et 2,8 % avec 2 doses et 0,5 % avec un nombre de doses inconnu) (Baudon, *et al.*, 2011).

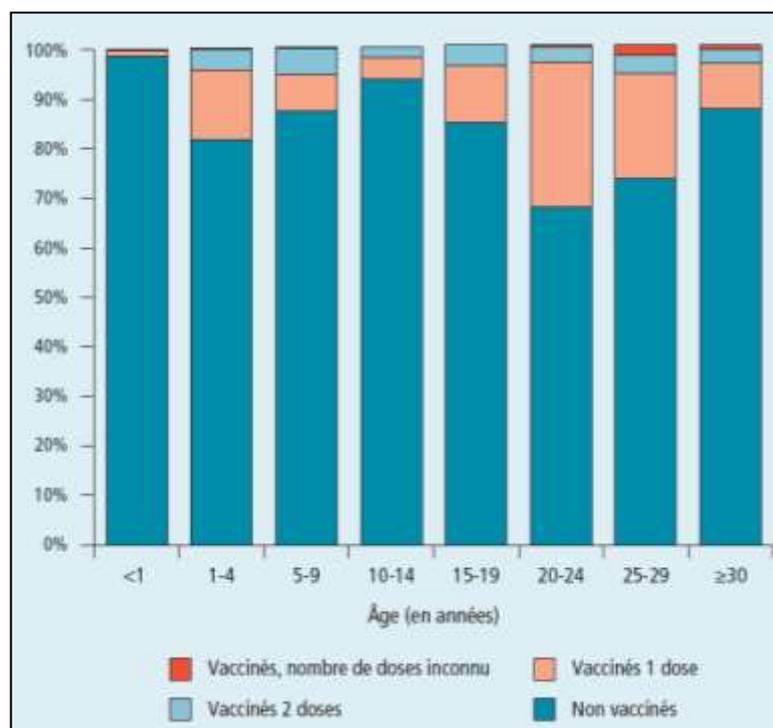


Figure 4 : Statut vaccinal des cas de rougeole par groupes d'âges (Baudon, *et al.*, 2011)

Cette proportion de cas vaccinés avec une seule dose parmi les 20-29 ans a conduit le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) à modifier le calendrier vaccinal en 2011, pour atteindre une vaccination avec 2 doses chez toutes les personnes nées en 1980 ou au delà (Annexe 2).

1.3.3. La sévérité des cas

Parmi les cas déclarés en France entre janvier 2008 et avril 2011, 22 % ont été hospitalisés.

Cette proportion diffère selon le groupe d'âge, avec plus de 30 % des cas hospitalisés chez les moins d'un an et chez les plus de 20 ans (Figure 5). C'est également dans ces tranches d'âges qu'on retrouve le plus de complications.

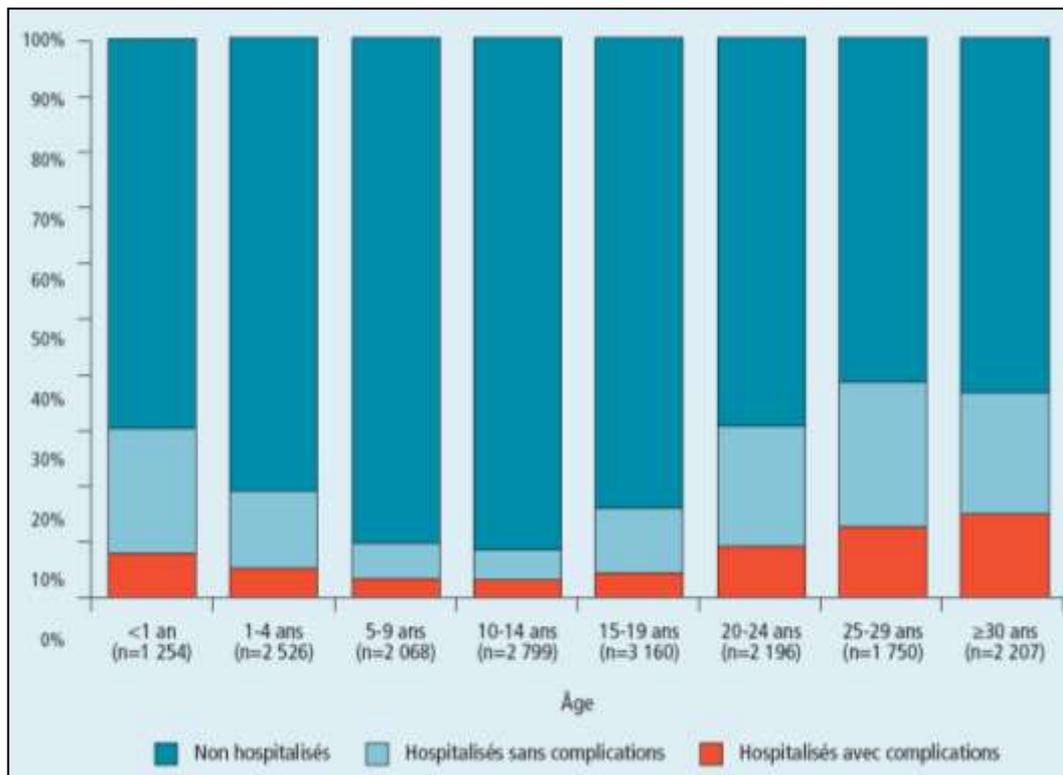


Figure 5 : Proportion de cas de rougeole hospitalisés avec et sans complications de janvier 2008 à avril 2011 en France (Baudon, *et al.*, 2011).

Les complications les plus fréquentes chez les patients hospitalisés étaient :

- Les pneumonies virales ou bactériennes, observées dans un peu plus de 20 % des cas hospitalisés. La proportion de pneumonies était la plus élevée chez les plus de 30 ans, avec 28,6 % de pneumonies dans cette tranche d'âges.
- Les complications hépatiques et pancréatiques, avec 3,4 % des cas. Ces complications sont plus fréquentes chez les 15 ans et plus.
- Les complications ORL, type otites. La proportion d'hospitalisations avec une otite était plus importante chez les moins d'un an.
- Les complications neurologiques, 26 cas d'encéphalites ou myélites ont été rapportées (soit 1,4 pour 1000 cas déclarés).

Enfin 10 décès ont été constatés pendant la période de janvier 2008 à avril 2011, permettant de conclure à une létalité de 0,6 pour 1000 cas déclarés.

Parmi les 10 décès, 9 étaient âgés de moins de 30 ans. L'âge médian est de 23 ans avec un minimum de 11 ans et un maximum de 68 ans.

Sept de ces personnes étaient atteintes d'un déficit immunitaire acquis ou congénital. Ces 7 cas démontrent bien l'intérêt d'une immunité de groupe pour protéger les sujets les plus vulnérables.

1.4. La situation épidémiologique dans le monde

La France semble très affectée par cette recrudescence de cas de rougeole. Il est important de situer notre pays dans un contexte plus global, c'est-à-dire mondial. Quelle est la situation épidémiologique de la rougeole dans le monde ?

Dans un premier temps, la France sera replacée au sein de l'Europe. La situation épidémiologique sera d'abord analysée en Europe.

Dans un second temps, il sera intéressant de comparer la situation française à la situation observée aux Etats-Unis.

1.4.1. L'augmentation de l'incidence des cas de rougeole en Europe

Parallèlement aux épidémies de rougeole qui ont touché la France ces 4 dernières années, l'Europe a suivi la même évolution.

De 2007 à 2009, l'incidence des cas de rougeole était historiquement faible en Europe. Puis le nombre de déclaration de cas de rougeole a fortement augmenté fin 2009 (ECDC, 2012).

En 2010, le nombre de cas de rougeole notifiés atteignait 30 639.

Pour l'année 2011, l'Organisation Mondiale de la Santé dénombre plus de 26 000 cas de rougeole déclarés en Europe jusqu'en octobre 2011. (Organisation Mondiale de la Santé, 2012b).

La France est le pays européen le plus touché par la dernière épidémie de 2011. En effet plus de la moitié des cas de rougeole déclarés en Europe étaient des cas déclarés par la France (14000 cas déclarés en novembre 2011). L'Espagne, l'Italie et l'Allemagne comptaient respectivement 2261 cas de rougeole au 26 juin 2011, 1500 cas de rougeole au 31 mai 2011 et 1193 cas de rougeole au 22 juin 2011. L'Europe de l'Ouest a donc été la région européenne la plus durement touchée par cette épidémie de rougeole en 2011 (Figure 6).

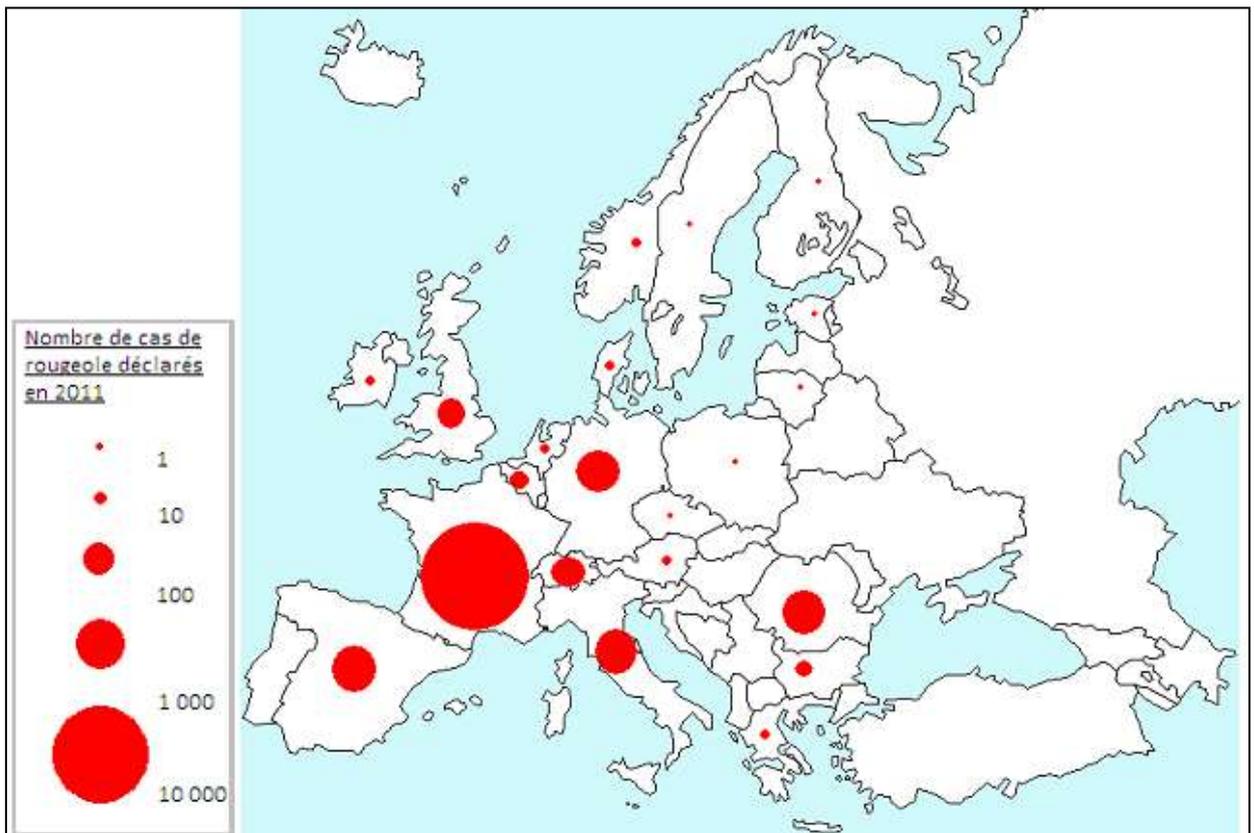


Figure 6 : Distribution des cas de rougeole en Europe, pour l'année 2011.

L'Europe Centrale est tout de même concernée par cette épidémie : la Roumanie dénombrait 1600 cas de rougeole au 31 mai 2012, la Bulgarie, l'Estonie, la Lituanie comptaient également chacune quelques dizaines de cas de rougeole.

Enfin les anciens pays de l'Union Soviétique (Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Russie, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Moldavie, Ouzbékistan, Tadjikistan, Turkménistan et Ukraine) semblent épargnés par cette flambée épidémiologique touchant l'Europe, cette région ne compte que 780 cas de rougeole déclarés en 2011.

Concernant la couverture vaccinale, elle était de 92 à 94 % en moyenne en Europe, pour une dose, de 2004 à 2010. L'Europe de l'Ouest présentait un taux de vaccination plus faible, de 90-92 %, tandis que l'Europe Centrale et l'Europe de l'Est enregistraient une couverture vaccinale plus importante (90-97% et 91-96 %, respectivement) (Organisation Mondiale de la Santé, 2012b). Les pays les plus touchés par l'épidémie sont également les pays présentant une couverture vaccinale faible.

Pour lutter contre le virus de la rougeole en Europe, plusieurs mesures sont mises en place par l'OMS. La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire dans chaque pays européen, les données sont recueillies chaque année par le Bureau Européen de l'OMS. Par ailleurs les recommandations de vaccination sont identiques aux recommandations françaises (administration de 2 doses du vaccin) dans tous les pays d'Europe. Les pays de la Région Européenne de l'OMS ont pour objectif d'éradiquer la rougeole et la rubéole d'ici 2015. Ainsi il existe une commission régionale européenne de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole, elle s'est réunie en janvier 2012 et se réunira au moins une fois par an (Organisation Mondiale de la Santé, 2012c).

La répartition actuelle des cas de rougeole en Europe montre donc une plus forte incidence dans les pays développés (Europe de l'Ouest) que dans les pays pauvres (Europe de l'Est). Les données recueillies sont issues des déclarations faites par chacun des pays auprès de l'OMS. Une sous-déclaration dans les pays en développement n'est pas à exclure. Cependant le taux de vaccination anti-rougeoleuse en Europe n'est pas également réparti, les pays les plus touchés par l'épidémie sont également les pays présentant une couverture vaccinale plus faible.

1.4.2. La situation épidémiologique de la rougeole aux Etats-Unis

En 2000, les Etats-Unis déclaraient l'élimination de la rougeole sur leur territoire. Des cas de rougeole importés ont provoqué ensuite de nouvelles vagues épidémiques.

Pour l'année 2011, les Etats-Unis recensent 222 cas de rougeole sur tout le territoire (Figure 7).

Parmi les 222 cas, 200 résultent d'une importation du virus d'autres pays :

- 72 cas ont été importés directement
 - 33 cas trouvaient leur origine en Europe dont 13 cas en France
- 67 cas étaient épidémiologiquement liés à une importation
- 69 cas ont pu être confirmés importés de manière virologique (détermination du génotype)

Le statut vaccinal des 222 patients atteints de rougeole était nul ou inconnu dans 86 % des cas. Ceci démontre une nouvelle fois un risque plus important de contracter la rougeole chez les patients non vaccinés.

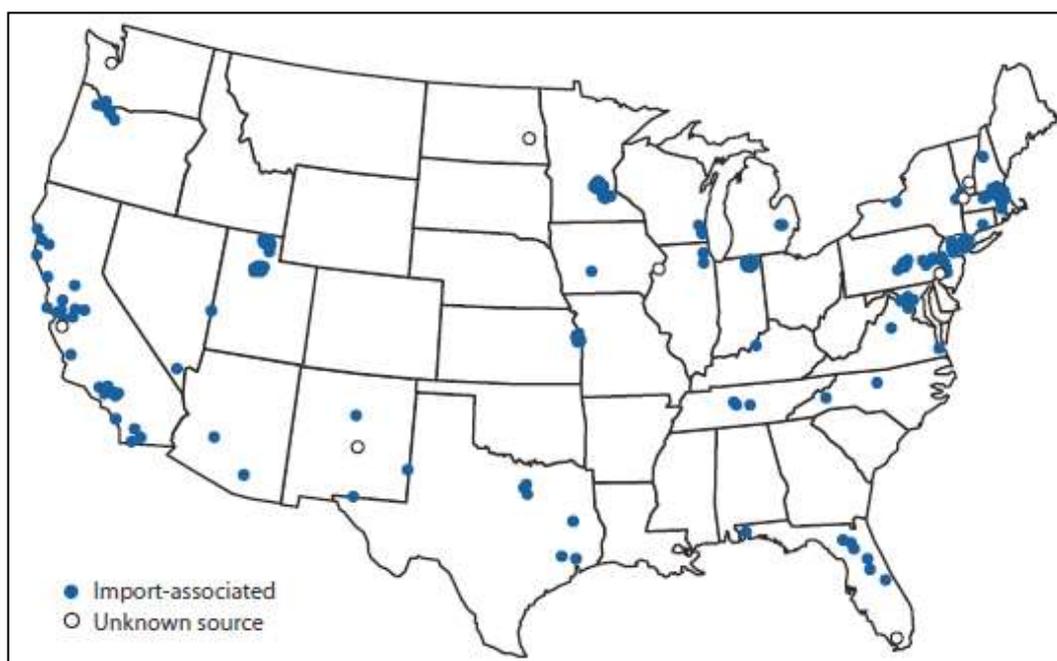


Figure 7 : Répartition et origine des cas de rougeole aux Etats-Unis, en 2011 (McLean, 2012).

Ainsi, la situation aux Etats-Unis semble se rapprocher du modèle épidémiologique européen. On observe également une recrudescence des cas de rougeole dans ce pays, il s'agit majoritairement de cas importés. Les épidémies restent néanmoins nettement plus faibles que celles observées en France.

Pour conclure, la France, avec plus de 14 000 cas de rougeole déclarés en 2011, donne certainement un aperçu de ce qu'il pourrait se passer dans d'autres pays développés dans les années à venir. En effet les épidémies de rougeole surviennent là où elles sont le moins attendues : dans les pays développés (France, Espagne, Italie, Allemagne, Grande-Bretagne, Etats-Unis,...) où les accès à la vaccination et aux infrastructures de santé sont les plus aisés. Il est donc primordial de mettre en place de nouvelles campagnes de vaccination et d'inciter la population à la vaccination.

2. Le virus responsable

Pour lutter efficacement contre la rougeole, il est d'abord important de connaître l'agent pathogène responsable de cette maladie.

Il est intéressant dans un premier temps d'étudier la structure du virus de la rougeole. Son mode de répllication sera ensuite détaillé. Pour terminer, les propriétés antigéniques de ce virus seront exposées.

2.1. La structure

Le virus de la rougeole appartient au genre des *Morbillivirus*, de la famille des *Paramyxoviridae*.

Il est composé d'une nucléocapside hélicoïdale, entourée d'une enveloppe présentant des spicules à sa surface (Figure 8) (Fleury, 2009).

Le virus de la rougeole a un diamètre de 120 à 250 nm.

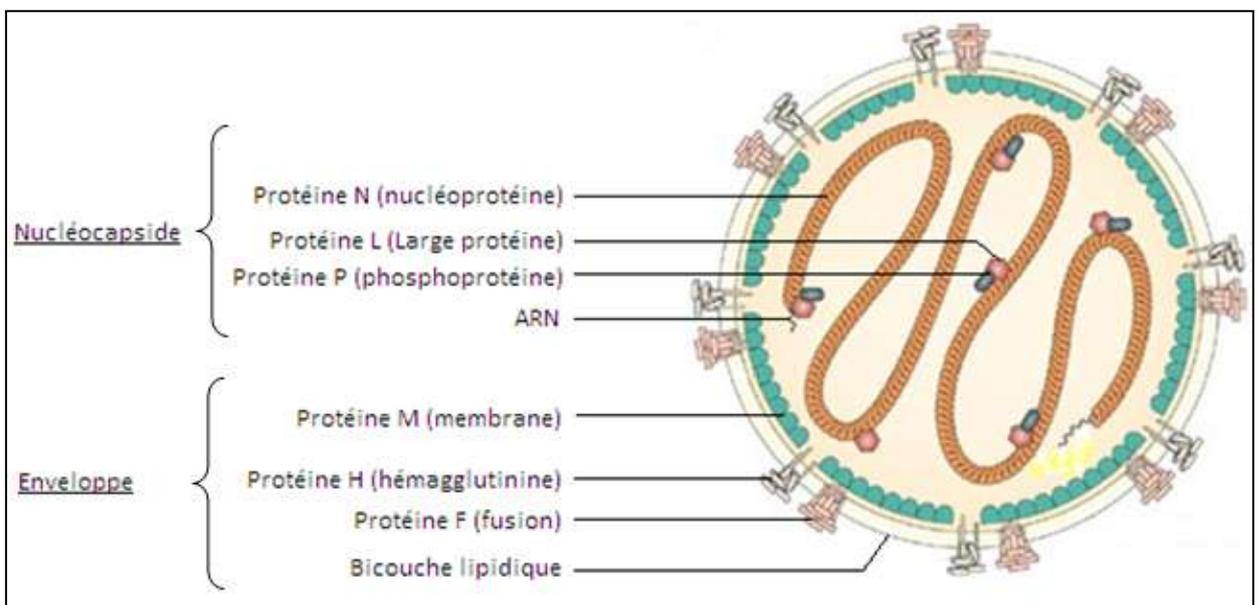


Figure 8 : Structure du virus de la rougeole (Moss and Griffin, 2006)

La nucléocapside comprend :

- Un ARN (Acide Ribonucléique) monocaténaire, non fragmenté, à polarité négative. Cet ARN compte 15000 nucléotides, codant 7 protéines (Figure 9).

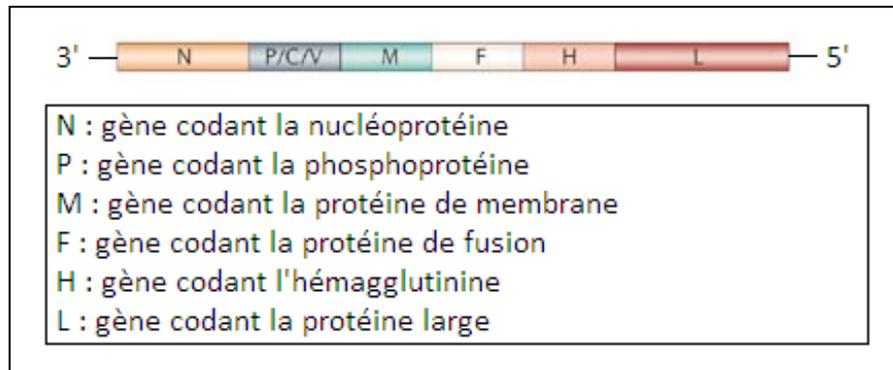


Figure 9 : Schéma de l'ARN du virus de la rougeole

- Des protéines
 - La protéine N (Nucléoprotéine) est une protéine de structure.
 - La protéine L (Large protéine) et la protéine P (Phosphoprotéine) représentent le complexe de transcription

L'enveloppe est composée d'une bicouche lipidique (Figure 8).

- A sa face interne, on retrouve la protéine M (Protéine de Membrane)
- Sa face externe est couverte de deux types de spicules :
 - La glycoprotéine H (Hémagglutinine), qui est responsable de l'agglutination des hématies de singe. De plus elle reconnaît les sites récepteurs des cellules cibles.
 - La protéine F (Fusion) possède une activité hémolytique. En outre, elle permet la fusion des cellules infestées.

L'enveloppe de ce virus le rend fragile. Il perd facilement son pouvoir infectieux à la chaleur, aux solvants des lipides (éther, acétone, chloroforme), aux rayons ultra-violets, aux pH inférieur à 4,5 (Mammette, 2002).

2.2. La réplication du virus de la rougeole

La réplication du virus de la rougeole est identique à celle de tous les *Paramyxoviridae* (Figure 10).

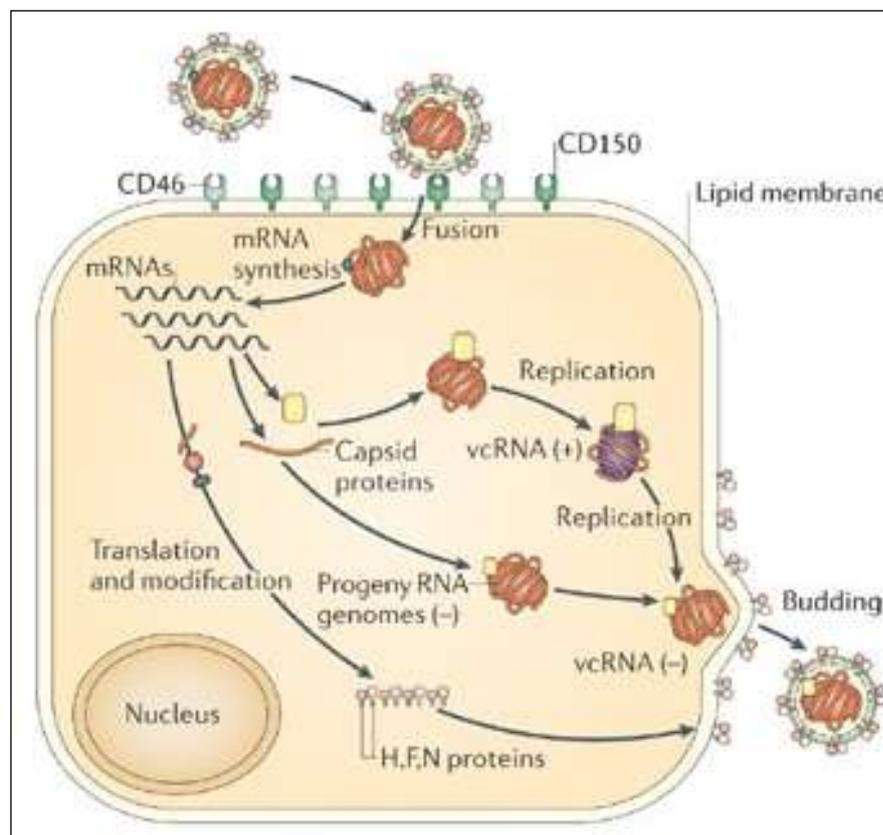


Figure 10 : Réplication du virus de la rougeole (Moss and Griffin, 2006)

Le virus de la rougeole se fixe tout d'abord aux récepteurs cellulaires par la protéine hémagglutinante ou protéine H.

Grâce à la protéine de fusion (protéine F), l'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire, la nucléocapside est alors libérée dans le cytoplasme cellulaire.

Le génome viral assure alors deux fonctions :

- La transcription en ARN messagers
 - La transcriptase virale (Protéines L et P), associée à la protéine N, permet la transcription de l'ARN viral négatif en plusieurs brins d'ARN messenger positifs.
 - Les ribosomes cellulaires synthétisent ensuite les protéines N, P, M, F, H et L à partir de l'ARN messenger.
- La réplication de l'ARN viral
 - Un brin d'ARN positif sert de matrice pour la synthèse de différentes copies du génome du virus (ARN négatif).

Les génomes et les nucléocapsides s'assemblent ensuite dans le cytoplasme de la cellule hôte.

La protéine de Membrane (Protéine M) se dépose sur la face interne de la membrane cytoplasmique. Les protéines H et F (qui forment les spicules), quant à elles, s'insèrent dans la membrane cytoplasmique.

Les particules virales sont ensuite libérées par bourgeonnement, emportant une partie de la membrane cellulaire. La membrane de la cellule hôte forme donc l'enveloppe virale.

2.3. Les propriétés antigéniques

La présence du virus de la rougeole dans l'organisme provoque une réaction du système immunitaire avec production d'anticorps. Ce sont des anticorps dirigés contre les protéines H et F, ils neutralisent l'effet cytopathogène et le pouvoir infectieux du virus.

Ces anticorps apparaissent au moment de l'éruption, leur taux augmente rapidement jusqu'au dixième jour puis diminue lentement pour rester stable ensuite.

L'infection par le virus de la rougeole entraîne une immunité définitive.

Il existe un seul sérotype de virus, très stable antigéniquement. Il est donc aisé d'élaborer un vaccin.

Par contre, il existe 22 génotypes du virus de la rougeole. Le génotypage permet une étude phylogénique du virus pour confirmer des liens épidémiologiques entre différents cas de rougeole.

En 2008, le génotype le plus présent en France était le D5 (Waku-Kuomou, *et al.*, 2010), il est actuellement remplacé par le génotype D4. D'autres génotypes du virus de la rougeole ont circulé sur le territoire français, notamment les génotypes A, B3.2, D8, et D9 (Waku-Kuomou, *et al.*, 2010).

3. Les aspects cliniques et physiopathologiques

Toujours dans l'objectif de se défendre efficacement contre la rougeole, il est utile de savoir comment le virus est transmis à l'homme.

Il est également important de connaître son mode de développement dans l'organisme humain et les organes atteints.

Dans une troisième partie nous verrons quels sont les signes cliniques de la maladie.

La quatrième partie sera dédiée à l'évolution de la maladie.

Enfin la dernière partie est consacrée aux complications de la rougeole.

3.1. La transmission du virus et l'incubation

Le virus de la rougeole est transmis directement.

Il est véhiculé par les gouttelettes de Pflügge émises par un sujet infecté. Il pénètre alors dans l'organisme par le rhinopharynx, plus rarement par la conjonctive oculaire. Le virus reste actif et contagieux dans l'air ou sur les surfaces contaminées pendant deux heures (Organisation Mondiale de la Santé, 2011), une transmission indirecte est donc possible mais assez rare.

3.2. La physiopathologie

La première multiplication du virus se déroule dans les cellules épithéliales du rhinopharynx et dans les organes lymphoïdes de la porte d'entrée (Figure 11).

Une première phase de virémie a lieu dès le deuxième ou le troisième jour de l'infection : on constate une dissémination du virus aux cellules du système réticulo-endothélial et aux endothéliums.

Une nouvelle réplication virale dans le tissu lymphatique entraîne une deuxième phase de virémie au dixième jour (Mammette, 2002).

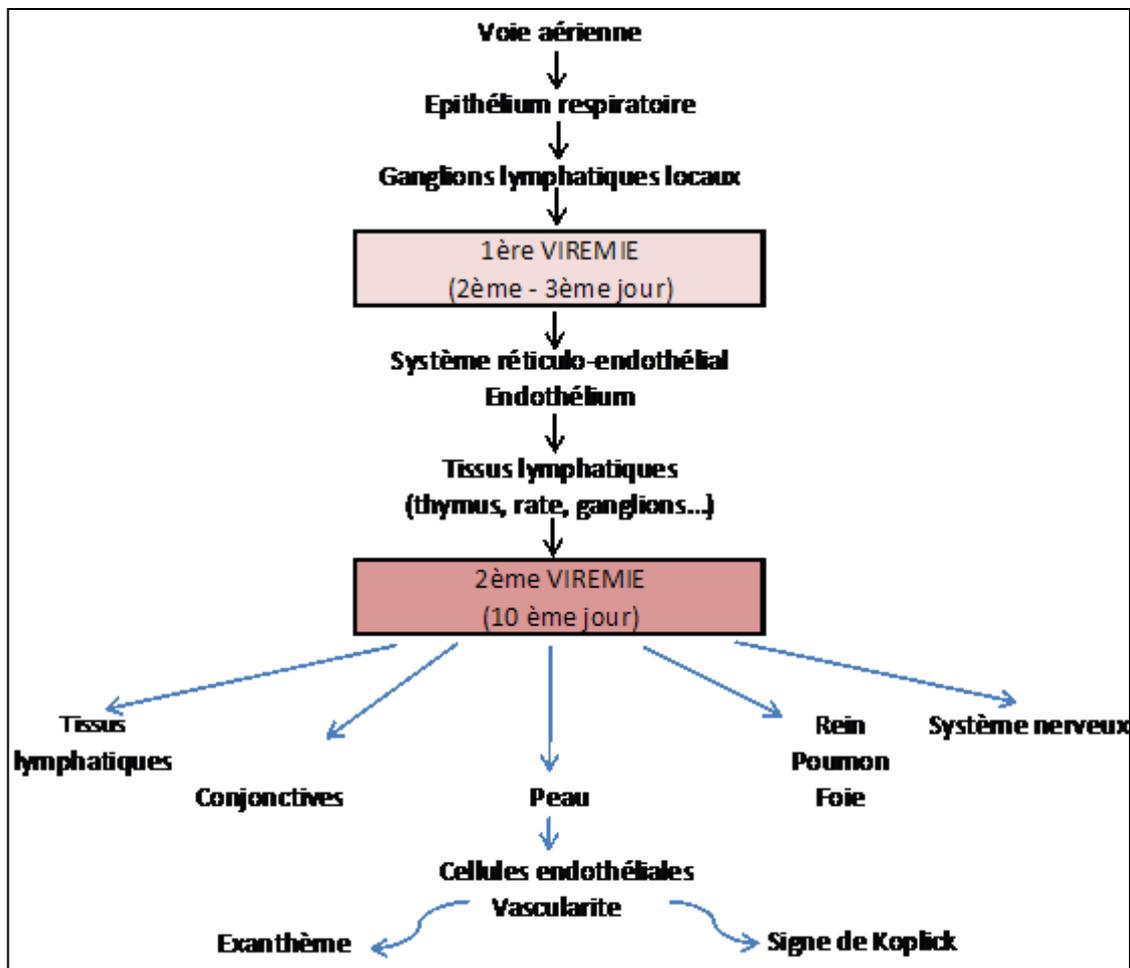


Figure 11 : Physiopathologie du virus de la rougeole

L'infection est alors généralisée à tous les tissus et organes (épithéliums respiratoires, oculaires, urinaires, intestinaux, tissu lymphatique, vaisseaux sanguins, système nerveux), provoquant les signes cliniques de la rougeole.

La période d'incubation du virus de la rougeole dure en moyenne 10 jours à partir du contag.

Le lymphotropisme du virus est important : il se multiplie dans les lymphocytes et entraîne une leucopénie (Fleury, 2009). Cette leucopénie précoce due à l'invasion et à la

destruction des cellules par le virus est accompagnée d'une diminution transitoire de l'immunité cellulaire à lymphocytes T CD4 (LT4).

Des cellules géantes multinucléées lymphoïdes ou épithéliales apparaissent, elles sont évocatrices de l'infestation virale. On observe également une infiltration lymphomonocytaire, notamment de cellules T cytotoxiques (LTc), au niveau des tissus infectés, puis apparaît l'éruption.

Une réaction d'hypersensibilité aux antigènes viraux présents dans les cellules endothéliales est responsable d'une vascularite provoquant l'exanthème et le signe de Köplick, signes caractéristiques de la rougeole.

La transmission du virus peut avoir lieu pendant les quatre jours précédant l'éruption cutanée. Le virus disparaît de l'organisme quelques jours après le début de l'éruption, quand les anticorps apparaissent (Figure 12).

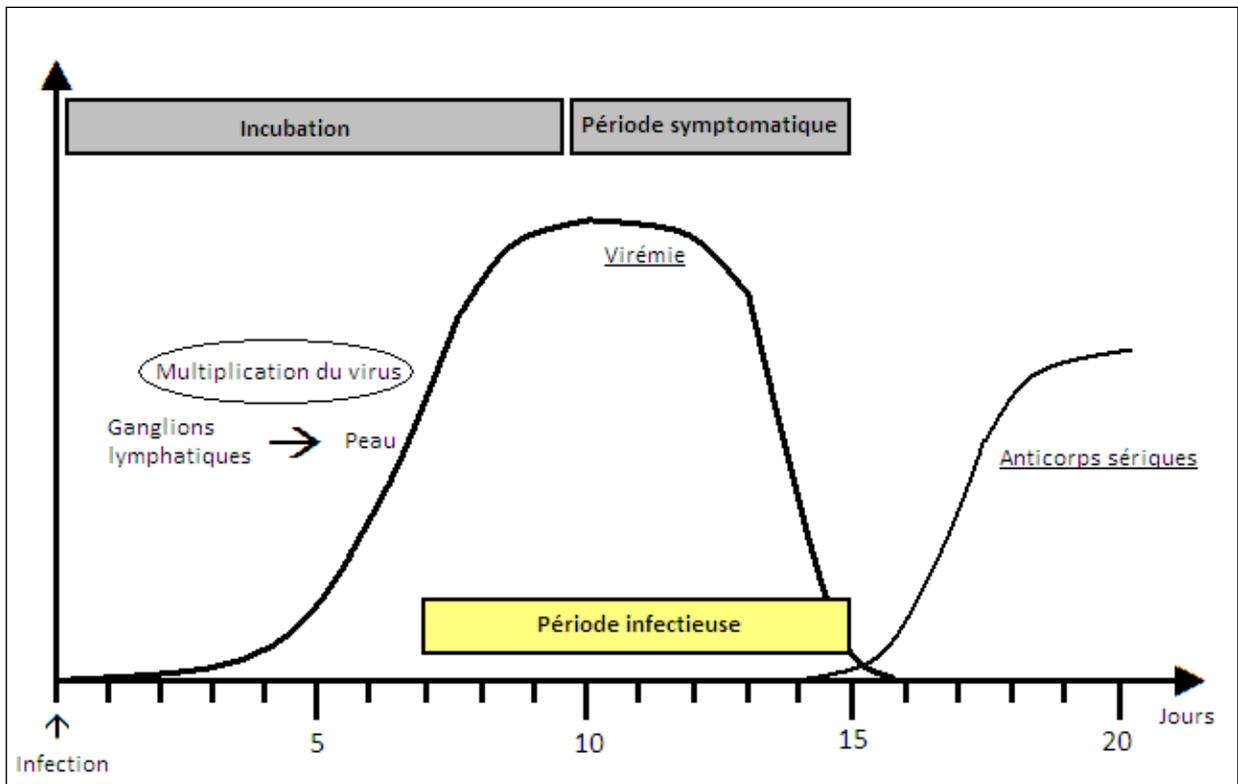


Figure 12 : Evolution des manifestations cliniques et des marqueurs virologiques au cours de la rougeole.

3.3. Les symptômes

La rougeole débute donc par des symptômes non spécifiques : il s'agit de la phase d'invasion. Dans un deuxième temps, la phase d'éruption apparaît, avec des signes plus caractéristiques de la maladie.

3.3.1. La phase d'invasion

La phase d'invasion dure trois à quatre jours, elle associe :

- Une fièvre d'apparition progressive (jusqu'à 39,5-40 °C) (Pilly, 2010)
- Un catarrhe oculorespiratoire caractérisé par une conjonctivite, un larmoiement, une rhinite et une toux

Le signe de Köplik est pathognomonique mais inconstant, il apparaît à la 36^{ème} heure et persiste jusqu'à l'éruption. Il s'agit de taches blanchâtres sur fond érythémateux, situées sur la muqueuse jugale en regard des prémolaires. (Figure 13)



Figure 13 : Signe de Köplik (Wolff, *et al.*, 2005)

Enfin on peut observer des signes neurologiques durant cette phase, il s'agit de convulsions hyperthermiques ou encore d'un syndrome méningé.

L'enfant peut également présenter des troubles du sommeil et un caractère « grognon ».

3.3.2. La phase d'éruption

L'éruption débute 14 jours après le contage. Elle survient en 3 à 4 jours en une seule poussée d'évolution descendante (Figure 14) :

- Elle atteint en premier lieu la région rétro-auriculaire, puis le tour de la bouche et couvre toute la face.
- Le deuxième jour, l'éruption se propage au cou, aux épaules, au thorax et aux membres supérieurs.
- Le troisième jour, elle gagne l'abdomen et les cuisses.
- L'éruption sera finalement généralisée au 4^{ème} jour.



Figure 14 : Papules planes confluant en plaques (Wolff, *et al.*, 2005)

Il s'agit d'un exanthème morbilliforme maculo-papuleux rouge, confluant en plaques séparées par des espaces de peau saine. Les maculo-papules ne sont pas prurigineuses et s'effacent à la pression.

Chaque élément reste rouge vif durant 24 heures, devient ensuite jaune grisâtre et disparaît enfin sans laisser de cicatrices.

Cette phase est accompagnée d'une fièvre maximale au début de l'éruption, puis progressivement décroissante avec apyrexie au 3^{ème} ou 4^{ème} jour.

Des polyadénopathies sont fréquentes.

La toux, la conjonctivite et la rhinite persistent pendant l'éruption.

3.4. L'évolution

Les lésions disparaissent totalement après 6 jours, avec une possible desquamation. La convalescence est courte mais la toux peut persister 2 semaines après la disparition des maculo-papules.

L'évolution est le plus souvent favorable et le malade possède alors une immunité définitive. Cependant chez certains patients, des complications surviennent dans un délai variable.

3.5. Les complications

Ce sont ces complications qui font de la rougeole une maladie grave.

Elles sont principalement de deux types : les complications respiratoires et les complications neurologiques. Il existe des complications rares pouvant atteindre les yeux ou l'appareil auditif.

3.5.1. Les complications respiratoires

- Les surinfections bactériennes

Ce sont des complications que l'on observe chez les enfants en bas âge, ou les enfants déjà affaiblis (malnutris, manque d'hygiène, etc). Les surinfections bactériennes sont favorisées par l'immunodépression transitoire induite par le virus.

Parmi les infections des voies aériennes supérieures, on distingue :

- L'otite moyenne aiguë

Il s'agit de la complication la plus fréquente, notamment chez le nourrisson.

Les bactéries responsables sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Le premier symptôme est l'otalgie. On pourra chercher des signes indirects chez le jeune enfant : enfant qui se touche l'oreille, grognon, associé à une conjonctivite. Il existe une fièvre comprise entre 38,5 °C et 40 °C.

Lors de la persistance ou de la réapparition de la fièvre, l'otite moyenne aiguë doit être recherchée.

- La laryngite et la laryngotrachéite sous-glottique (Pilly, 2010)

Elles sont dues à *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*.

Ces complications sont tardives, elles apparaissent après l'éruption. On observe essentiellement une dyspnée pouvant nécessiter l'intubation. En effet l'espace sous-glottique devient œdémateux, empêchant l'enfant de respirer.

Il existe également des surinfections des voies aériennes inférieures :

- La bronchite aiguë

Elle apparaît lors de la phase éruptive ou au moment de la convalescence. L'antibiothérapie permet une évolution favorable.

- La pneumonie bactérienne

Cette complication est rare mais grave : elle est responsable de 60 % des décès associés à la rougeole chez l'enfant (Pilly, 2010). La pneumonie aiguë est post-éruptive.

Elle est caractérisée par un syndrome infectieux (fièvre, altération de l'état général) et une détresse respiratoire avec polypnée, toux.

- La pneumonie interstitielle à cellules géantes

Elle est observée chez les enfants immunodéprimés. La pneumonie interstitielle à cellules géantes est plus fréquente dans les pays en voie de développement.

Cette complication peut survenir au moment de la rougeole et jusqu'à plusieurs mois après celle-ci.

Le virus se réplique dans les cellules épithéliales du système respiratoire (Mammette, 2002). Les cellules infectées par le *Morbillivirus* vont fusionner pour former les cellules géantes (Pilly, 2010).

Les signes cliniques de la pneumonie à cellules géantes sont : une dyspnée associée à une toux et une cyanose. Ces symptômes peuvent s'aggraver jusqu'à causer la mort du malade par hypoxémie réfractaire.

3.5.2. Les complications neurologiques

Ces complications de la rougeole sont rares mais graves du fait de leur taux de mortalité élevé et des séquelles occasionnées.

- L'encéphalite aigüe post-éruptive

Elle apparaît dans 1 cas sur 1000 cas de rougeole (Pilly, 2010).

Elle survient dans les 3 à 6 jours suivant l'éruption. Elle est caractérisée par :

- des troubles de la conscience avec coma plus ou moins profond
- des crises convulsives partielles ou généralisées
- des signes neurologiques focaux tels que hémiparésie, troubles sphinctériens
- un syndrome méningé est habituel (Institut national de Veille Sanitaire, 2012a)

Cette complication serait due à un processus auto-immun de démyélinisation au niveau du cerveau et de la moelle épinière (Mammette, 2002), plutôt qu'à l'action directe du virus de la rougeole.

L'évolution est variable, le plus souvent favorable mais :

- on constate 15 à 25 % de décès
- il peut persister des séquelles neurologiques (paraplégie, surdité, cécité).

- L'encéphalite aigüe à inclusions

Elle survient chez les patients présentant un déficit de l'immunité cellulaire ou sous traitement immunosuppresseur.

L'encéphalite à inclusions apparaît 1 à 6 mois après la rougeole.

Les signes cliniques sont des convulsions et des troubles neurologiques (conscience altérée, troubles de l'équilibre).

Le virus se réplique dans le système nerveux central, causant l'encéphalite de manière directe.

L'évolution de cette complication est le plus souvent fatale en quelques mois. Elle peut également se stabiliser à un état neurologique très dégradé avec séquelles neuropsychiques importantes.

- La panencéphalite sclérosante subaigüe (PESS)

Elle survient dans 1 cas sur 100 000 à 1 million de cas de rougeole (Le Faou, 2012)

Il s'agit d'une complication tardive apparaissant en moyenne 7 ans après l'éruption. Elle est plus présente chez les enfants ayant été atteints de la rougeole avant l'âge de 2 ans. La panencéphalite sclérosante subaigüe surviendra donc chez des enfants âgés de 7 à 15 ans.

Des troubles du comportement seront tout d'abord associés à des difficultés scolaires, suivis par des mouvements anormaux avec paralysies en flexion, des myoclonies. La dégradation neurologique est inéluctable.

Au niveau anatomopathologique, on constate une démyélinisation avec dégénérescence neuronale. Dans les noyaux des neurones on trouve des inclusions, il s'agirait de nucléocapsides du virus de la rougeole. En effet la PESS est liée à la persistance d'un variant rougeoleux présentant une mutation dans le gène de la protéine M ou protéine de membrane (Fleury, 2009). Le virus défectif persiste dans les neurones mais ne se réplique pas et il n'est pas reconnu par le système immunitaire (Le Faou, 2012).

La panencéphalite sclérosante subaigüe évolue toujours fatalement, dans un délai d'environ 2 ans.

3.5.3. Autres complications

On pourra observer dans les pays en voie de développement des surinfections oculaires évoluant vers une kératite. La surdité est également une complication de la rougeole.

À tout âge, la rougeole peut entraîner des complications graves, mais les complications les plus sévères sont plus fréquentes chez les enfants de moins de un an et les adultes de plus de vingt ans (Ameli santé, 2011).

4. Le diagnostic

Le diagnostic sera prioritairement clinique.

Cependant dans certaines formes atypiques, le diagnostic virologique sera utile. Dans ce cas il est possible de réaliser une recherche des anticorps spécifiques du virus de la rougeole à partir de différents prélèvements, c'est la technique indirecte. Il existe également des techniques consistant à détecter directement le virus de la rougeole.

4.1. La clinique

Le diagnostic clinique est, dans la plupart des cas, aisé, avec des signes caractéristiques tels que le signe de Köplik, pathognomonique. De plus l'absence de vaccination préalable permet d'orienter le diagnostic.

Dans le cas d'une contamination avérée et locale, le diagnostic est également facilité et repose uniquement sur l'épidémiologie et la clinique.

Cependant, dans certaines situations le diagnostic pourra être confirmé sur le plan biologique :

- soit pour connaître le statut immunitaire d'un patient : sérodiagnostic
- soit dans une situation grave et en urgence : diagnostic par biologie moléculaire

4.2. Le diagnostic virologique

Le diagnostic virologique de la rougeole peut être réalisé à partir de différents prélèvements : sang, urines, salive, liquide céphalo-rachidien.

4.2.1. Le diagnostic indirect par recherche d'anticorps

- Le diagnostic de la rougeole

En pratique communautaire, l'approche la plus simple pour réaliser un diagnostic virologique de la rougeole est une sérologie sur sang périphérique. Cela consiste en la détection des immunoglobulines M et G (IgM et IgG) spécifiques du virus de la rougeole dans le sérum du patient.

Les anticorps IgM sont présents dans le sérum des patients dès le début de l'éruption (REVIR, 2007), puis les IgG apparaissent, pour atteindre un taux maximum au bout de 10 jours. Les IgM restent présentes dans le sérum jusqu'à 30 jours après l'éruption puis disparaissent, tandis que le taux d'IgG va croître entre la phase aiguë et la phase de convalescence (immunoglobulines mémoires).

La technique utilisée pour le diagnostic sérologique sur sérum est une méthode ELISA (Le Faou, 2012).

Le test sérologique n'est interprétable qu'en l'absence de vaccination contre la rougeole dans les deux mois précédant le prélèvement.

Dans le cas d'un diagnostic sérologique positif, la recherche du virus par une méthode directe ne sera pas nécessaire sauf dans deux situations (Freythuth, 2011) :

- Cas de rougeole importé (voyage à l'étranger, retour en France depuis moins de 2 semaines)
- Cas de rougeole chez un sujet vacciné.

Il est également possible de réaliser un diagnostic indirect sur un échantillon de salive. Les IgM apparaissent dans la salive au même moment que dans le sang, les IgG quant à elles apparaissent un peu plus tardivement dans la salive. La recherche d'anticorps salivaire est réalisée par une méthode ELISA.

Dans les cas de PESS, ou de complications neurologiques, on recherchera les anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). En effet lors d'une PESS, une synthèse oligoclonale d'anticorps anti-rougeole a lieu dans le liquide céphalo-rachidien (Huraux, *et al.*, 2003). Il s'agit d'une réaction hyper-immune. Pour réaliser le diagnostic de PESS, il est possible de comparer le taux d'IgG dans le sérum et dans le LCR : en cas de PESS, le taux d'IgG dans le LCR sera nettement plus élevé, signant la synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques (REVIR, 2007).

Les prélèvements de LCR sont également analysés par une technique ELISA.

- La recherche du statut immunitaire

La détermination du statut immunitaire d'un sujet est également réalisée par un diagnostic sérologique. On réalise un prélèvement sanguin, dans lequel on recherche la présence d'IgG (signant une infection ancienne). La technique de détection utilisée est toujours la méthode ELISA. Cette technique est le plus souvent automatisée, elle peut cependant être manuelle.

4.2.2. Le diagnostic direct

Dans les cas de rougeoles compliquées, de formes graves ou atypiques, ou dans les cas survenus chez des sujets à risque (nouveau-nés, femmes enceintes, immunodéprimés), la recherche directe du virus de la rougeole est le diagnostic recommandé.

- La biologie moléculaire

La détection de l'ARN viral par amplification génique est la méthode de diagnostic direct la plus courante.

La technique utilisée est la RT-PCR (*Rétrotranscription, Polymerase Chain Reaction*). Cependant l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande une seconde étape d'amplification, il s'agit de la RT-PCR nichée. Cette méthode utilise deux couples d'amorces,

rendant le test plus spécifique. De plus, cette technique permet d'obtenir une meilleure sensibilité (93 % de sensibilité).

- Les prélèvements réalisés en routine

Le diagnostic est réalisé en routine :

- Soit sur la salive. Le prélèvement est effectué à l'aide d'un écouvillon en mousse ou salivette (Figure 15) passé le long des gencives.
- Soit sur les sécrétions nasales ou naso-pharyngées. Le prélèvement est réalisé par écouvillonnage.

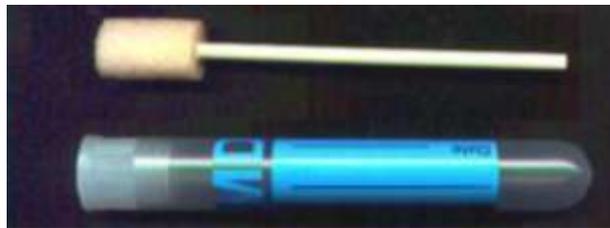


Figure 15 : Ecouvillon utilisé pour le prélèvement salivaire (Institut national de Veille Sanitaire, 2012b).

L'ARN est détectable dans ces prélèvements 3 jours avant l'éruption, il reste ensuite détectable lors de l'éruption.

Le diagnostic de la rougeole à partir d'un prélèvement de salive est une approche alternative recommandée dans le cadre du Plan d'élimination de la rougeole.

L'InVS met des kits de prélèvement salivaire à disposition des médecins praticiens et dans les services d'urgences des hôpitaux. Le kit est envoyé par courrier à tout médecin traitant qui en fait la demande auprès de l'ARS.

Le kit de prélèvement est composé de (Institut national de Veille Sanitaire, 2012b):

- Un écouvillon en mousse dans un tube plastique fermé (Figure 15)
- Une étiquette
- Une boîte de transport
- Une fiche de renseignements pour le laboratoire (Annexe 3)
- Une enveloppe préaffranchie à l'adresse du CNR.

Le médecin réalise le prélèvement en frottant la face interne de la joue du patient avec la petite éponge fournie. L'écouvillon est ensuite placé dans le tube en plastique étiqueté au nom du patient. Le médecin place le tube dans la boîte de transport, elle-même glissée dans l'enveloppe préaffranchie. L'envoi peut se faire à température ambiante. De plus, le médecin doit remplir la fiche d'information (Annexe 3) et la joindre à l'envoi au CNR.

Le Centre National de Référence (CNR) de Caen est le CNR désigné par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la surveillance de la rougeole.

Les prélèvements seront donc envoyés au CNR de Caen qui réalise les tests de détection du virus de la rougeole par PCR et le séquençage pour obtenir le génotype viral.

Ainsi dans le cas d'un diagnostic direct de la rougeole :

- Si le laboratoire hospitalier réalise la PCR rougeole, il transmet au CNR de Caen les échantillons positifs pour génotypage
- Si le laboratoire hospitalier ne réalise pas la PCR rougeole, il transmet l'échantillon au CNR de Caen qui réalisera tous les tests.

Les résultats sont ensuite envoyés au médecin prescripteur ainsi qu'à l'ARS. Ils sont, en général disponibles dans les 3 jours suivant le prélèvement.

Dans la salive on peut chercher les IgM et IgG spécifiques du virus de la rougeole et l'ARN viral. Le diagnostic moléculaire semble être la méthode la plus efficace : sur 137 cas suspects de rougeole et confirmés biologiquement, 93,4% des prélèvements contenaient de l'ARN viral contre 79,5% de prélèvements avec des anticorps IgM spécifiques (Freythuth F, and Vabret A, 2009).

Le diagnostic par prélèvement salivaire est rapide et indolore pour le patient. De plus il permet de confirmer un cas clinique de rougeole.

- Les prélèvements exceptionnels

Il est également possible de réaliser un prélèvement sanguin dans un tube stérile hépariné, ou de recueillir 10 à 15 mL d'urines pour réaliser le diagnostic direct par RT-PCR.

Dans les cas de complications neurologiques, un prélèvement de LCR ou une biopsie cérébrale sont utilisés pour réaliser le diagnostic.

Enfin, dans les cas de complications respiratoires, le prélèvement sera une aspiration bronchique et/ou un lavage broncho-alvéolaire.

- L'immunofluorescence directe

Les antigènes viraux sont mis en évidence directement par immunofluorescence dans des cellules d'aspirations rhinopharyngées (Mammette, 2002). Ce test restera positif dans les formes compliquées de pneumopathie. Ce test est peu utilisé en raison de son manque de sensibilité.

- L'isolement du virus par culture cellulaire

Le virus peut également être cultivé à partir de sécrétions nasopharyngées, sang, liquide céphalo-rachidien, urines (Mammette, 2002).

Ces prélèvements sont inoculés sur des cellules HEK-293 (cellules rénales embryonnaires), ou encore sur des cellules Vero ou MRC5.

L'effet cytopathogène est obtenu 10 jours en moyenne après l'inoculation. On observera alors des *syncytia*.

Le virus est identifié par immunofluorescence ou par inhibition d'hémagglutination à l'aide d'hématies de singe.

De plus, une coloration par hémaluméosine permet d'observer des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques mais également intranucléaires (Fleury, 2009). Ces inclusions permettent de différencier le virus de la rougeole des autres *Paramyxoviridae*, effectivement les nucléocapsides du virus rougeoleux s'accumulent dans le noyau des cellules infectées (ce qui n'est pas le cas des autres *Paramyxoviridae*).

Dans les cas de PESS, on pourra mettre en évidence des inclusions intranucléaires dans les neurones et les oligodendrocytes à partir d'une biopsie cérébrale.

Cette technique n'est pas recommandée en routine en raison de sa difficulté et de sa lenteur d'exécution. Elle est utilisée en cas de difficultés lors de la détection du génome viral par RT-PCR ou pour l'identification du génome viral par séquençage.

5. Le traitement

Le traitement de la rougeole sera uniquement symptomatique :

- Administration de paracétamol pour lutter contre la fièvre
- Antitussif

Une prise en charge clinique appropriée et des soins d'accompagnement permettront d'éviter les complications graves de la rougeole. Le malade devra être nourri correctement et avoir un apport hydrique suffisant.

Selon l'OMS, l'administration de vitamine A au moment du diagnostic contribuerait à éviter les lésions oculaires et la cécité dans les pays en développement. De plus ce traitement réduirait la mortalité rougeoleuse de 50 % (Organisation Mondiale de la Santé, 2011). Deux doses de vitamine A seront donc administrées à 24h d'intervalle chez tout patient pour lequel le diagnostic de rougeole a été posé (dans les pays en développement).

Dans le cas de complications de type surinfections bactériennes, il conviendra d'administrer un traitement antibiotique adapté.

Enfin les analogues nucléosidiques, notamment la ribavirine (antiviral à large spectre) ont été proposés comme traitement des formes sévères de la rougeole.

Malgré une efficacité *in vitro* sur les souches de virus de la rougeole (Grancher N, *et al.*, 2004), la ribavirine n'a pas prouvé son efficacité *in vivo*.

La ribavirine pourrait être administrée en aérosol pour le traitement des pneumopathies interstitielles (Gururangan S, *et al.*, 1990). Par ailleurs, il semblerait que la complexation de la ribavirine à l'alpha-cyclodextrine augmente le pouvoir antiviral de la ribavirine dans les cas d'encéphalites (Jeulin H, *et al.*, 2008).

L'absence de traitement spécifique de cette maladie éruptive confère une place primordiale à sa prévention.

6. La prévention

6.1. La prévention primaire

La prévention primaire de la rougeole passe par la vaccination. Il existe en effet un vaccin anti rougeoleux (voir paragraphe *La vaccination*).

C'est un vaccin vivant atténué. Cette caractéristique le contre-indique chez la femme enceinte et chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire congénital ou acquis.

Il est le plus souvent associé aux vaccins contre les oreillons et contre la rubéole.

Il est administré pour la première fois à l'âge de 12 mois, une seconde injection a lieu entre 1 à 12 mois après la première (Annexe 2). Les recommandations de l'OMS en 2011 étaient d'effectuer une injection de rattrapage chez toutes les personnes nées après 1980 n'ayant reçu qu'une dose du vaccin.

L'objectif de couverture vaccinale à 24 mois est de 95 % pour une dose, il est de 80 % pour 2 doses. Ces objectifs sont loin d'être atteints en France.

6.2. La prévention secondaire

Dans le cas d'un contact avec un cas clinique ou confirmé biologiquement de rougeole :

- L'administration d'une dose de vaccin dans les 72 heures suivant le contact pourra éviter la survenue de la maladie chez les patients n'ayant pas été vaccinés ou n'ayant pas reçu les 2 doses recommandées. Cependant la vaccination est contre-indiquée dans certaines situations telles que la grossesse, l'immunodépression.
- Dans le cas de sujets immunodéprimés, ne pouvant bénéficier d'une vaccination, l'injection de gammaglobulines dans les 5 jours suivant le contage prévient l'apparition de la rougeole, ou du moins provoque une séroatténuation.

Pour éviter la transmission de la rougeole, on préconise une éviction scolaire jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption. (Pilly, 2010)

De plus, la rougeole fait partie des maladies à déclaration obligatoire depuis juillet 2005. L'objectif est de détecter et de déclarer la rougeole afin d'agir et de prévenir un risque d'épidémie. Grâce aux déclarations, son évolution dans le temps est analysée et les politiques de santé publique sont adaptées en fonction des besoins.

LA VACCINATION

Un traitement préventif vaccinal contre la rougeole est disponible. Afin de comprendre pourquoi, malgré l'existence d'un vaccin, la rougeole est une maladie en recrudescence en France, cette deuxième partie sera dédiée à la vaccination.

Dans un premier temps, les principes généraux de la vaccination seront rappelés.

Dans une deuxième partie seront détaillés les différents types de vaccins existant et en cours de développement. Cette partie abordera les modes de fabrication des vaccins ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients respectifs et leur composition.

Enfin la dernière partie sera consacrée aux vaccins contre la rougeole : leur mode de fabrication, les recommandations vaccinales actuelles en France. Nous tenterons ici d'expliquer la recrudescence des cas de rougeole malgré l'existence d'un vaccin.

1. Les principes de la vaccination

La vaccination n'est pas un procédé récent, en effet Edward Jenner découvrit la vaccination au XVIIIème siècle. La première partie sera donc consacrée à l'histoire de la vaccination depuis 1796 jusqu'à aujourd'hui.

Les bases immunologiques permettant de comprendre le principe de la vaccination seront développées ensuite.

Nous pourrions ainsi poursuivre avec la description de la réponse immunitaire vaccinale.

Enfin, la dernière partie détaillera les différentes possibilités d'évolution d'une maladie suite à l'introduction d'un vaccin

1.1. L'histoire de la vaccination

La vaccination a vu le jour en 1796 avec Edward Jenner. Il inocula le pus d'une femme atteinte de la *vaccine* ou variole des vaches à un enfant de 8 ans. Trois mois après cette première vaccination, Edward Jenner a inoculé à cet enfant la véritable variole. Cette inoculation n'eut aucun effet sur l'enfant, prouvant que la *vaccine* l'avait immunisé contre la variole. C'était la première immunisation rationnelle organisée.

Près d'un siècle après la variolisation, en 1880, c'est Louis Pasteur qui comprit les principes de la vaccination. Il a démontré l'origine des maladies infectieuses, mais il montrait dans le même temps que l'on pouvait s'en protéger par l'injection de micro-organismes atténués. Il illustra ses recherches en 1885 par la vaccination antirabique du jeune Joseph Meister mordu par un chien atteint de la rage.

Une dizaine d'année plus tard, de nombreux vaccins ont été produits :

- En 1896, Wright propose le premier vaccin inactivé contre la fièvre typhoïde.
- En 1923, Madsen obtient les premiers résultats de vaccination contre la coqueluche à germes entiers.
- En 1926, Ramon découvre l'anatoxine diphtérique puis l'anatoxine tétanique.
- En 1927, Calmette et Guérin utilisent le BCG pour pratiquer une vaccination contre la tuberculose.
- En 1937, la fièvre jaune a son vaccin.

Par la suite, d'autres vaccins sont développés :

- En 1945, le premier vaccin antigrippal voit le jour.
- En 1954, Salk met au point le vaccin contre la poliomyélite inactivé.
- En 1957, Sabin met au point le vaccin anti-poliomyélite atténué.
- En 1963, Enders développe le vaccin contre la rougeole.
- En 1964, le vaccin anti-rubéole voit le jour.
- En 1967, le vaccin contre les oreillons apparaît.
- En 1973, le vaccin contre la varicelle est développé.
- De 1974 à 1979, la prévention de la méningite et d'autres infections bactériennes se met en place avec la réalisation d'un vaccin anti-méningocoque, un vaccin anti-pneumocoque et un vaccin anti-*Haemophilus influenzae* du groupe b.
- Les vaccins contre l'hépatite B puis contre l'hépatite A apparaissent dans les années 1980.
- En 1998, deux vaccins sont mis au point, le vaccin anti-rotavirus et le vaccin anti-borréliose.
- En 2006 apparaît un vaccin protégeant les jeunes femmes de 4 génotypes de *Papillomavirus* (types 6, 11, 16 et 18) responsable notamment du cancer du col utérin.

Les recherches pour la mise au point de nouveaux vaccins se poursuivent, notamment des vaccins thérapeutiques : le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, le traitement du mélanome et le traitement de l'hépatite B. Des vaccins contre le paludisme et contre le VIH font l'objet de nombreuses recherches également.

Les mécanismes immunologiques de la vaccination, une fois compris, ont donc généré de grandes avancées en terme de santé publique. La vaccination a permis d'éradiquer la variole dans le monde en 1980, la poliomyélite est également en voie d'éradication.

1.2. Les bases immunologiques

Afin de comprendre au mieux le principe de la vaccination, il est utile de rappeler quelques notions d'immunologie.

Suite à la présence d'un antigène dans l'organisme, une réponse immunitaire va se mettre en place.

Elle sera de deux types :

- Innée (ou non spécifique) et immédiate.
- Spécifique et retardée de 3 à 5 jours après l'entrée de l'antigène.

L'immunité spécifique peut être :

- Humorale
- Cellulaire

1.2.1. La réaction immunitaire cellulaire

Les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans l'immunité à médiation cellulaire. Cette réaction se déroule en plusieurs étapes.

- La présentation de l'antigène

Suite à l'introduction d'un antigène dans l'organisme, il n'est pas reconnu directement par les cellules de l'immunité cellulaire, il doit être apprêté. Les cellules présentatrices de l'antigène vont exprimer à leur surface des glycoprotéines membranaires (Espinosa and Chillet, 2010) appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces molécules présentent des fractions peptidiques de l'antigène, qui pourront alors être reconnues par les lymphocytes T.

Il existe deux classes de complexe majeur d'histocompatibilité, qui ne sont pas présentes sur les mêmes cellules et qui ne sont pas reconnues par les mêmes cellules.

- Le CMH de classe I (Figure 16) est une molécule retrouvée à la surface de *quasi* toutes les cellules nucléées (Goldsby, *et al.*, 2003). Le CMH de classe I présente seulement des antigènes endogènes (Espinosa and Chillet, 2010). Cette molécule présente l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques ou LT CD8.
- Le CMH de classe II (Figure 16) est retrouvée à la surface des CPA dites professionnelles (Goldsby, *et al.*, 2003): macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques. Contrairement au CMH de classe I, le CMH de classe II présente des antigènes d'origine extracellulaire. Cette molécule présente l'antigène au lymphocyte T CD4 ou T helper.

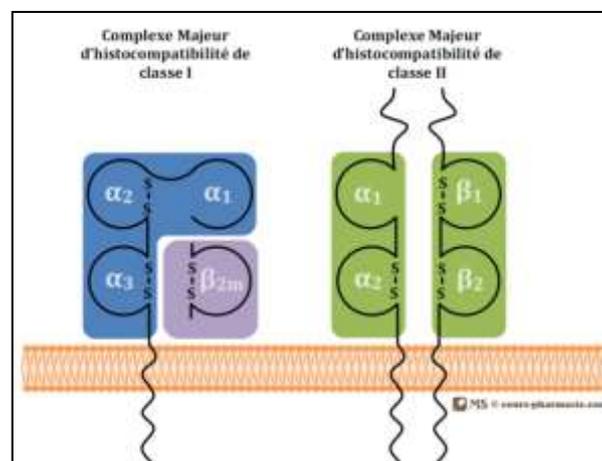


Figure 16 : Structure des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II (Cours pharmacie, 2012a).

- La reconnaissance de l'antigène et la sélection clonale

Cette reconnaissance par les lymphocytes T de l'antigène apprêté se fait par l'intermédiaire des récepteurs TCR (Garboczi, *et al*, 1996).

La structure du TCR est similaire à celle du fragment Fab des immunoglobulines (Figure 17). Le TCR est associé au complexe CD3, il a une fonction de transduction du message.

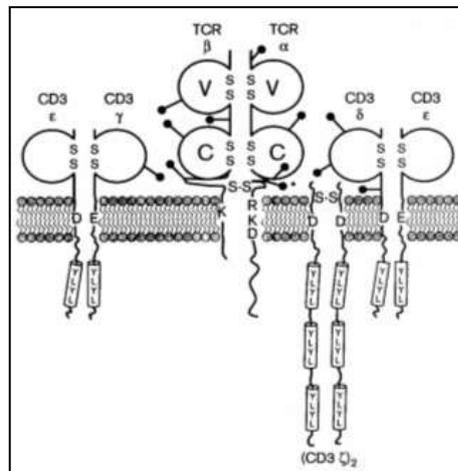


Figure 17 : Structure du récepteur TcR des lymphocytes T (Malissen and Malissen, 1996).

- L'activation lymphocytaire

L'activation des lymphocytes T a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Elle est initiée par l'interaction du complexe TCR-CD3, capable de reconnaître l'antigène (sélection clonale), et d'un antigène apprêté lié à une molécule de classe II du CMH à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène (Goldsby, *et al.*, 2003). Suite au contact avec l'antigène et grâce à l'action de l'interleukine-1 (IL-1) produite par les macrophages, les lymphocytes T naïfs sont activés, donnant naissance à des lymphocytes T activés ou effecteurs.

- L'amplification clonale

Les lymphocytes T activés produisent alors des interleukine-2 (IL-2), permettant la prolifération et la transformation blastique des lymphocytes T, ils se divisent pour donner naissance à des cellules filles qui seront responsables des réactions immunitaires cellulaires (Aijan, 2009).

- La différenciation

Les cellules filles pourront :

- Se différencier en cellules effectrices, ce sont les lymphocytes T cytotoxiques. Ils possèdent un corécepteur CD8.
- Se différencier en lymphocytes T auxiliaires (LT Helper). Ils possèdent un corécepteur CD4.
- Se différencier en lymphocytes T suppresseurs. Leur rôle est de stopper la réaction immunitaire lorsque l'antigène est détruit. Ils expriment à leur surface la glycoprotéine CD8.
- Se différencier en lymphocytes T régulateurs. Ils ont une action immunosuppressive sur les lymphocytes T effecteurs et ils sont responsables de la tolérance au soi et de la tolérance aux antigènes non dangereux. Ils expriment le *cluster* CD4.
- Devenir des cellules mémoires. Les lymphocytes T mémoires sont circulants, ils sont présents dans le sang, la lymphe, les ganglions... Suite à un second contact avec l'antigène, ils seront activés plus rapidement que les LT naïfs.

- La phase effectrice

Les lymphocytes T effecteurs vont ensuite migrer vers le tissu infecté grâce aux chimiokines, une fois dans le tissu les lymphocytes T peuvent agir.

- Les lymphocytes T auxiliaires ou cellules CD4+

Ils possèdent une fonction régulatrice.

Les lymphocytes T CD4+, en produisant de grandes quantités de cytokines, vont amplifier les réponses immunitaires (Aijan, 2009).

- Les lymphocytes T cytotoxiques ou cellules CD8+

Elles produisent des cytokines mais en quantité moins importante.

Les lymphocytes T CD8+, c'est-à-dire activés par un complexe CMH I – antigène, vont exercer leur pouvoir cytotoxique par l'intermédiaire de deux protéines :

- La perforine, protéine cytolytique, s'insère dans la membrane plasmique des cellules cibles et forme un canal.
- Le granzyme, enzyme protéolytique, pénètre dans la cellule cible grâce à la perforine. Cette enzyme va alors dégrader les protéines de la cellule cible, provoquant son apoptose.

- La constitution de la mémoire

L'introduction d'un antigène dans notre organisme induit la synthèse de lymphocytes T « mémoires » spécifiques. Lors d'une seconde exposition à ce même antigène, les lymphocytes T « mémoires », nichés dans la rate et les ganglions, seront responsables d'une réponse immunitaire rapide et efficace.

1.2.2. La réaction immunitaire humorale

L'immunité humorale résulte de la production d'anticorps par les lymphocytes B. Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B reconnaissent l'antigène à l'état natif.

Pour synthétiser des anticorps, les lymphocytes B devront reconnaître l'antigène, ils seront ensuite activés.

- La reconnaissance de l'antigène

Les lymphocytes B possèdent, tout comme les lymphocytes T, des récepteurs de reconnaissance de l'antigène. C'est une immunoglobuline membranaire nommée BCR. Elle est associée au marqueur CD79, il permet l'expression membranaire de l'immunoglobuline de membrane et la transduction du signal.

Cette reconnaissance de l'antigène par le récepteur BCR permet donc la sélection clonale.

- L'activation des lymphocytes

Les lymphocytes B naïfs circulent dans la lymphe et dans le sang. Suite au contact avec un antigène, le lymphocyte B s'active et se différencie en plasmocyte dans les ganglions lymphatiques (Genetet, 2002).

C'est le plasmocyte qui produit les anticorps (ou immunoglobulines) spécifiques d'un antigène donné.

- Le rôle des anticorps dans la réponse immunitaire

Une immunoglobuline est composée de deux fragments Fab, variables, permettant de fixer l'antigène et d'un fragment Fc, non variable (Figure 18).

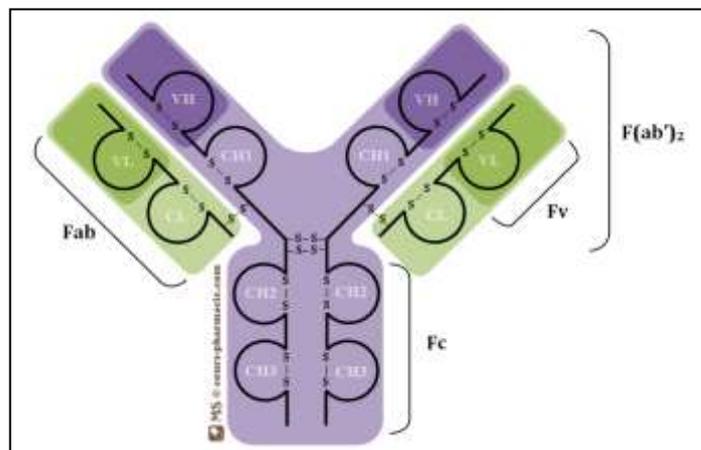


Figure 18 : Structure d'une immunoglobuline (Cours pharmacie, 2012b)

Le fragment Fc est porteur de fonctions biologiques variées : activation du complément, activation de cellules immunocompétentes, catabolisme des immunoglobulines.

Il existe également des fonctions effectrices spécifiques à chaque classe d'immunoglobulines.

- La constitution de la mémoire

Les lymphocytes B naïfs se différencient également en lymphocytes B « mémoires », spécifiques d'un antigène. Ces lymphocytes B « mémoires » restent dans le sang et dans la lymphe. Suite à un second contact avec l'antigène, ils se différencieront plus rapidement et de manière plus efficace en plasmocytes. Les lymphocytes B « mémoires » ont la capacité de fabriquer des anticorps d'affinité plus forte pour l'antigène que les lymphocytes B naïfs.

Chaque réponse immunitaire fait intervenir à la fois les mécanismes de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale. L'implication de ces deux mécanismes est relative selon la nature de l'agent infectieux. Les anticorps sont plus actifs sur les agents extracellulaires (la plupart des bactéries), tandis que l'immunité à médiation cellulaire est plus efficace sur les agents à développement intracellulaire (*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch, virus, certains parasites) (Begue, 2009).

1.3. La réponse vaccinale immunitaire

L'objectif de la vaccination est de conférer une protection active (différente de la protection passive des antisérums) au sujet vacciné. Cette protection est spécifique d'un agent pathogène et elle utilise les processus de l'immunité naturelle (Begue,

2009). Lors d'une vaccination, on introduit dans l'organisme un agent non pathogène mais immunogène, c'est-à-dire qu'il a la capacité d'induire une réponse immunitaire mais ne provoque pas la maladie. La réaction immunitaire vaccinale sera identique à une réaction immunitaire acquise naturelle.

La réaction provoquée par l'administration d'un vaccin sera une réaction spécifique et fera donc appel à l'immunité humorale et parfois à l'immunité cellulaire. On observe parfois une douleur, une rougeur et de la chaleur au point d'injection, témoins de la réaction immunitaire innée, non spécifique.

De plus, on observera dans un premier temps une réponse primaire (suite à la première injection du vaccin). Puis, la réintroduction de l'antigène déclenchera une réaction secondaire.

1.3.1. La dynamique de formation des anticorps

- La réponse primaire

Suite à une première injection vaccinale, le système immunitaire va réagir à l'antigène présent dans le vaccin. Les lymphocytes B vont produire des anticorps dirigés contre l'agent immunogène.

Il existe une phase de latence (Figure 19) entre l'injection du vaccin et l'apparition des anticorps. Cette période peut durer de 24 heures à 2 semaines selon le sujet et la nature du vaccin.

Le taux d'anticorps croît ensuite de manière exponentielle (Figure 19). Dans un premier temps les anticorps seront des immunoglobulines de type M, suit ensuite la production d'immunoglobulines G. La concentration maximale en anticorps est obtenue en 4 jours à 4 semaines, elle peut rester élevée quelques jours en plateau.

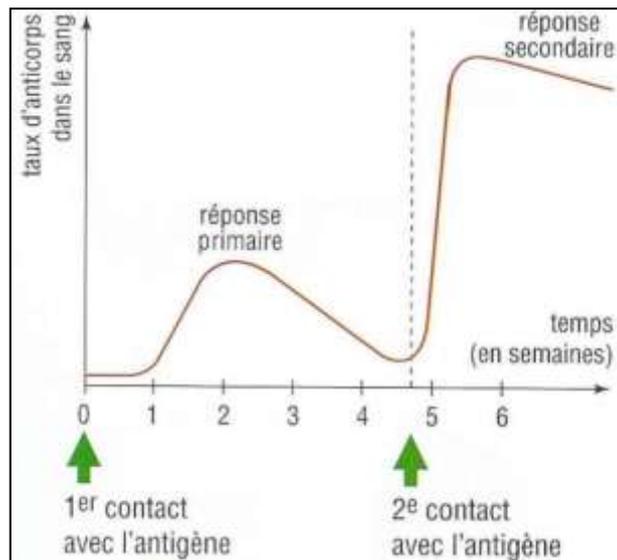


Figure 19 : Courbe de croissance du taux d'anticorps en fonction du temps, suite à une injection vaccinale.

Enfin, le taux d'anticorps décroît (Figure 19) : rapidement d'abord puis plus lentement. Les immunoglobulines de type M disparaissent en 1 à 2 mois tandis que les immunoglobulines G persistent et leur taux baisse lentement. La durée de cette période de décroissance est très variable : elle dépend du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation mais aussi de leur qualité et de leur quantité (Aijan, 2009).

- La réponse secondaire

Une seconde exposition au même antigène déclenche une réponse immunitaire secondaire. Cette réaction immunitaire est caractérisée par la rapidité de formation des anticorps et par la quantité importante des anticorps sécrétés. En effet le taux maximal d'anticorps est atteint, cette fois, en quelques jours (Figure 19).

De plus la phase de décroissance est plus longue, les anticorps vont persister plus longtemps, parfois indéfiniment (Crotty and Ahmed, 2004). Par ailleurs, les anticorps sécrétés lors de la réponse secondaire sont de haute affinité.

Si la deuxième injection du vaccin a lieu avant la disparition des anticorps produits suite à la première injection vaccinale, on observe une diminution du taux d'anticorps suivie d'une réascension. Une réintroduction de l'antigène peut être

inefficace si le taux d'anticorps dans le sérum est élevé, ces anticorps vont éliminer l'antigène. La chronologie des injections vaccinales est donc importante.

Dans certains cas, l'immunité induite par le vaccin est entretenue naturellement. Le contact avec des sujets infectés ou des porteurs sains suffit à entretenir l'immunité.

C'est le cas par exemple pour la rougeole, la diphtérie et la coqueluche. Cependant, une fois l'agent infectieux disparu, un rappel de vaccination est nécessaire.

La réponse secondaire est importante car elle permet la formation de lymphocytes B mémoires en quantité suffisante. Chez l'homme, la mémoire immunologique persiste longtemps, même lorsque la concentration sérique en anticorps est inférieure au seuil de détection (Aijan, 2009).

1.3.2. La réponse immunitaire cellulaire

L'introduction d'un antigène dans l'organisme provoque la phagocytose par les cellules dendritiques de l'agent immunogène. Les lymphocytes T reconnaissent les épitopes et s'attaquent aux cellules infectées (voir paragraphe 1.2.1).

De la même manière que pour les lymphocytes B qui produisent des cellules capables de sécréter des anticorps et des cellules mémoires, les lymphocytes T produisent : des cellules effectrices (les lymphocytes T cytotoxiques) et des cellules mémoires.

La présence de lymphocytes B et T mémoires constitue la base de la vaccination. Ce sont ces cellules qui, suite à un contact avec l'agent pathogène, provoquent une réponse immunitaire immédiate et efficace (Pulendran and Ahmed, 2006).

En injectant tout ou partie d'un agent infectieux, l'organisme apprend à le reconnaître. Ainsi, lors de l'introduction de l'agent pathogène il sera immédiatement reconnu et éliminé avant même de provoquer une infection.

1.3.3. Les différents facteurs intervenant dans la réponse vaccinale

- L'âge

La réponse immunitaire vaccinale ne sera pas la même selon l'âge du patient.

Il est important de prendre en compte chez le nourrisson la présence d'anticorps maternels. En effet à la naissance, des immunoglobulines (essentiellement de type G) sont présentes dans la circulation de l'enfant, ce sont des anticorps antiviraux et antibactériens d'origine maternelle. Leur taux, chez le nouveau-né à terme, est en général similaire au taux circulant de la mère (Goldsby, *et al.*, 2003). Ces anticorps ont un rôle primordial de protection durant les premiers mois de la vie. Chez certains enfants ils disparaissent dès l'âge de 5 mois, chez d'autres ils pourront persister jusqu'à l'âge de 9 mois.

La présence de ces anticorps d'origine maternelle peut inhiber la réponse immunitaire vaccinale, notamment s'il s'agit d'un vaccin vivant atténué (rougeole, rubéole, oreillons). L'âge de vaccination tiendra compte de l'aptitude de l'enfant à réagir à une stimulation vaccinale, avant l'âge de 9 mois une vaccination par un vaccin vivant n'est pas recommandée.

Par ailleurs, le système immunitaire d'un nouveau-né est complet dès la naissance d'un point de vue qualitatif. L'immunité cellulaire de l'enfant est apte à se développer, l'enfant est capable de s'immuniser très tôt. Il est donc recommandé de réaliser les vaccinations (sauf les vaccins vivants atténués) dès l'âge de 2 mois, il est inutile de repousser la première vaccination au-delà de la première année.

Enfin, chez les personnes âgées, la réponse immunitaire est moins durable, il convient de rapprocher les rappels ou de vacciner les patients à proximité de la période à risque (vaccination antigrippale).

Il est donc important de déterminer l'âge le plus opportun pour chaque vaccination. Cette détermination sera fonction de l'épidémiologie de la maladie, de l'âge auquel le patient y est le plus exposé, et de la capacité à réagir à une stimulation vaccinale.

- L'état nutritionnel

Les enfants malnutris développent une immunité à médiation cellulaire plus faible que les enfants ayant un apport normocalorique. Ceci s'explique par une involution du thymus et par une diminution du nombre des lymphocytes des organes lymphoïdes (Aijan, 2009).

Cependant l'immunité humorale n'est pas modifiée chez un enfant dénutri.

En conséquence, les recommandations actuelles sont de vacciner les enfants malnutris puisqu'ils sont affaiblis et seraient plus fragiles face à une infection. Certains vaccins vivants et le vaccin contre la tuberculose ou BCG pourront être moins bien tolérés chez ces enfants.

- La nature du vaccin

La caractéristique première d'un vaccin est d'être immunogène et donc antigénique pour provoquer une réaction immunitaire. La nature de l'antigène intervient dans la réponse immunitaire : sa taille, sa composition chimique, sa configuration et son état physique sont autant d'éléments qui ont un rôle dans la qualité et la quantité de la réaction immunitaire vaccinale.

La dose vaccinale influence aussi la réponse immunitaire humorale à la vaccination. Une dose trop faible ou trop forte induit une tolérance.

Le mode de préparation du vaccin a également une importance. Effectivement certains vaccins sont composés d'un antigène modifié par adsorption sur un adjuvant. L'adjuvant est une substance immunostimulante mais non immunogène, il potentialise la réponse immunitaire de manière non spécifique (Pulendran and Ahmed, 2006).

- Le mode d'administration

Les injections vaccinales en France sont réalisées par voie intramusculaire : dans le muscle deltoïde ou dans la cuisse chez les nourrissons (Figure 20).

La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux et chez les hémophiles ou patients sous anticoagulants oraux pour limiter le risque de saignement. La zone d'injection se limite pour cette voie au deltoïde.

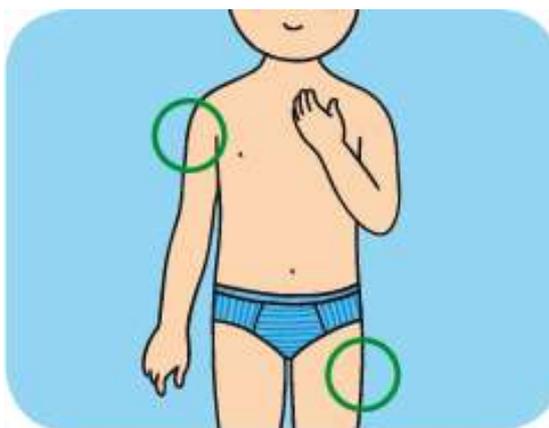


Figure 20 : Schéma des zones d'injection vaccinale (Sparadrap, 2012)

Seul le vaccin BCG est administré par voie intradermique, cette voie d'administration n'est pas recommandée par l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) pour les autres vaccins. En effet, le taux d'anticorps serait inférieur après une vaccination par voie intradermique par rapport à la voie intramusculaire, de plus les anticorps post-vaccinaux seraient moins persistants (Aijan, 2009).

Il existe un vaccin administré par voie buccale, c'est le vaccin antipoliomyélitique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué. Ce mode d'administration permet une vaccination rapide (protection dès la première prise orale) et massive de la population. La réponse immunitaire est donc plus importante et plus persistante après une administration orale comparée à l'injection du vaccin inactivé qui demande un rappel décennal.

De plus le vaccin oral apporte une immunité locale digestive du fait du passage du virus dans la muqueuse buccale, contrairement au vaccin inactivé qui n'apporte qu'une immunité sérique.

Ce vaccin n'est pas commercialisé en France. Il présente en effet quelques inconvénients. Le principal inconvénient vient de l'instabilité génétique et phénotypique du virus atténué (Minor, 1992). Il existe un risque de recombinaison de la souche, responsable d'une poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV), le virus recombiné pourra ensuite être transmis à d'autres personnes. De plus, des interférences entre le virus atténué et les *Entérovirus* sont parfois observées, le taux de séroconversion n'est alors pas suffisant. Il existe en France un vaccin inactivé qui ne présente pas ces nombreux inconvénients.

Enfin, depuis quelques années des études sont en cours de réalisation pour une vaccination par administration intra-nasale ou par aérosol. Ces études sont réalisées pour la vaccination antigrippale et la vaccination anti-rougeoleuse.

L'administration intra-nasale permettrait une réplication locale du virus, cela éviterait l'inactivation du virus par les anticorps maternels (Hill, *et al.*, 2012), et permettrait donc une vaccination contre la rougeole plus précoce.

De plus l'administration intra-nasale provoque une immunité locale par les immunoglobulines A sécrétoires (Oh, *et al.*, 1992), les immunoglobulines A sont plus avides et plus efficaces que les immunoglobulines G. La vaccination intra-nasale semble donc plus efficace que la vaccination intramusculaire.

Les taux de séroconversion quant à eux semblent équivalents après une vaccination par aérosol ou par voie intramusculaire (Programme élargi de vaccination, 2012).

1.4. L'évolution d'une maladie sous l'effet de la vaccination

Lors de la mise en place d'une vaccination de masse pour une maladie, on constate tout d'abord une période de « lune de miel » (Gaudelus, 2008). Cela correspond à un effondrement du nombre de cas pendant quelques années. Ce phénomène s'explique par la présence de sujets vaccinés et de sujets ayant récemment eu la maladie : ces 2 populations sont protégées et limitent la circulation de l'agent infectieux.

La situation peut ensuite se déséquilibrer, il existe alors plusieurs catégories de population :

- Les sujets protégés par le vaccin
- Les sujets vaccinés qui n'ont plus d'anticorps ou qui n'ont pas répondu à la vaccination
- Les sujets qui ont eu la maladie mais qui ont perdu leur immunité faute de « rappel naturel »
- Les sujets non vaccinés, qui ne rencontrent pas l'agent infectieux.

L'agent pathogène continue donc de circuler.

Les conséquences de la vaccination après quelques années sont une raréfaction de la maladie. La population est ainsi moins en contact avec l'agent infectieux : les « rappels naturels » s'espacent et l'immunité naturelle s'affaiblit, le taux d'anticorps protecteurs baisse. L'immunité due à la maladie devient alors moins durable.

Différents phénomènes épidémiologiques seront observés après quelques dizaines d'années de vaccination :

- La persistance de foyers épidémiques

Lorsque la couverture vaccinale n'est pas suffisante, le virus ou la bactérie circule encore créant des poches épidémiques

– Un vieillissement des sujets atteints

La maladie survient de plus en plus souvent chez les adolescents et les adultes, les formes seront en général plus graves.

– L'apparition de formes atypiques

La maladie peut parfois se déclarer chez le jeune nourrisson non vacciné et non protégé par les anticorps maternels. On observe des formes plus graves chez l'adolescent et chez l'adulte. Certaines formes atténuées apparaissent également, rendant le diagnostic difficile et permettant la diffusion de la maladie.

Chaque maladie possède une épidémiologie spécifique, une surveillance de son évolution suite à l'introduction d'un vaccin est primordiale.

Il existe 3 évolutions possibles d'une maladie suite à l'introduction d'un vaccin (Gaudelus, 2008).

- L'éradication : il s'agit de la réduction d'une infection au taux 0 au niveau mondial. Dans ce cas, l'agent infectieux a définitivement disparu, plus aucune action préventive ne doit être poursuivie.

Les maladies qui peuvent être éradiquées sont les maladies humaines, qui n'ont que l'homme malade comme réservoir. En conséquence la rougeole pourrait être éradiquée.

A ce jour, seule la variole a été éradiquée. La poliomyélite est en cours d'éradication, il reste actuellement 3 pays endémiques : l'Afghanistan, le Nigeria et le Pakistan (Organisation Mondiale de la Santé, 2012a)

- L'élimination : c'est également la réduction d'une maladie à un taux nul, mais limitée à une région ou un pays. Dans ce cas des actions de prévention doivent être maintenues pour éviter la réimplantation de l'agent infectieux. La rougeole est éliminée dans certains pays, l'objectif en France est son élimination.

- Le contrôle : cela consiste en la réduction d'une maladie. Il faut maintenir une action permanente pour que l'agent infectieux ne réinfecte pas la population. C'est une réduction de l'incidence et de la prévalence d'une maladie et de la morbidité et de la mortalité qui en résultent (Begue, 2009). Le contrôle est souhaité pour la coqueluche, la diphtérie, l'hépatite B.

Il est très important de mettre en place un système de veille sanitaire des maladies à prévention vaccinale. Cela permet de détecter l'apparition de nouveaux foyers épidémiques mais également de déceler des modifications de la maladie. Grâce à ce réseau de veille épidémiologique, il est apparu nécessaire de réaliser une seconde injection du vaccin contre la rougeole.

2. Les différents vaccins

Afin de situer le vaccin anti-rougeoleux parmi les autres vaccins et de comprendre son activité, cette partie est dédiée à la description des différents types de vaccins disponibles ou en cours de développement.

Les vaccins commercialisés actuellement sont uniquement des vaccins préventifs, ils apportent une protection individuelle mais aussi collective contre une infection future.

Aujourd'hui, les recherches s'attardent sur des vaccins thérapeutiques. Ces vaccins permettraient de stimuler les défenses immunitaires contre le virus en cause dans une maladie chronique (Virus de l'Hépatite B, Virus de l'Immunodéficience Humaine, ...) ou contre certains antigènes d'une tumeur.

Dans un premier temps, les différentes étapes nécessaires pour obtenir un vaccin préventif ou thérapeutique seront détaillées.

Ensuite, les modes d'obtention des vaccins classiques ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients seront décrits.

Ce sont les nouveaux vaccins et les nouvelles techniques de fabrication des vaccins qui seront ensuite étudiés.

Enfin, la quatrième partie sera consacrée aux différents constituants des vaccins autres que les antigènes.

2.1. Les principales étapes de la conception d'un vaccin

La fabrication d'un vaccin demande plusieurs années de recherche.

Dans un premier temps, une parfaite connaissance de la maladie ainsi que la détermination de l'agent pathogène sont indispensables.

Il faut établir des méthodes diagnostiques de la maladie fiables et validées, connaître la physiopathologie de la maladie ainsi que les mécanismes immunitaires de défense de l'organisme. L'épidémiologie de la pathologie doit également être déterminée. L'agent pathogène doit être parfaitement connu : ses propriétés biochimiques, génétiques et antigéniques, ainsi que sa capacité de multiplication.

Une fois l'agent pathogène et la maladie bien connus, des candidats vaccins pourront être préparés. A ce stade des recherches, des études précliniques sont prévues. Les objectifs des études précliniques sont multiples :

- Sélectionner l'antigène approprié déclenchant une réponse immunitaire
- Sélectionner un adjuvant s'il est nécessaire
- Evaluer le dosage nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire efficace
- Démontrer l'immunogénicité et l'innocuité du produit chez les animaux.

Cette phase préclinique validée, l'étude clinique chez les humains peut débuter.

Les études de phase I permettent de déterminer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin administré à différentes doses chez des volontaires sains. Ces études sont réalisées sur un nombre restreint de volontaires : échantillon de 10 à 100 personnes.

Les études de phase II visent le plus souvent à établir le calendrier de vaccination le plus approprié et à déterminer les doses optimales. Ces études permettent également de confirmer l'immunogénicité du vaccin établie en phase I ainsi que sa tolérance. L'essai est réalisé sur un échantillon de 100 à 500 volontaires sains pour les vaccins préventifs ou malades pour les vaccins thérapeutiques.

La phase III permet de tester réellement l'efficacité du vaccin. Il s'agit généralement d'une étude comparative entre le candidat vaccin et un placebo ou un traitement existant. Cette étude est réalisée sur plusieurs milliers de personnes appartenant à la population ciblée par ce vaccin.

Avant de réaliser tous ces essais, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) doit délivrer une autorisation.

Les différentes informations obtenues lors des essais cliniques constituent le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'Agence Européenne

d'Evaluation des Médicaments (EMA) ou l'ANSM autorise la mise sur le marché du vaccin ou non selon la pertinence des essais cliniques réalisés.

Le vaccin peut ensuite être produit à grande échelle.

Une fois commercialisé, le vaccin reste sous surveillance, il s'agit de l'étude de phase IV. Ces études post-commercialisation permettent de détecter des effets indésirables rares ou certaines complications tardives. (Bouvenot and Vray, 2006)
Certains vaccins peuvent donc être retirés du marché malgré une AMM initialement délivrée si de trop nombreux effets indésirables sont signalés.

Au final, il faut compter 10 à 15 ans pour qu'un nouveau médicament soit commercialisé.

2.2. Les vaccins classiques

2.2.1. Les vaccins vivants atténués

- La préparation des vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont composés de bactéries ou de virus ayant subi une atténuation de leur pouvoir pathogène par différents procédés. L'agent infectieux n'est donc plus pathogène mais il reste antigénique, il déclenche une réponse immunitaire. Dans le cas des vaccins atténués, l'immunité induite sera humorale et cellulaire.

L'atténuation est obtenue par passages en série :

- soit dans des lignées cellulaires différentes de celles de l'hôte normal
- soit à des températures permissives, pour obtenir des mutants thermosensibles (Huraux, *et al.*, 2003).

L'agent infectieux est multiplié jusqu'à ce qu'il perde son pouvoir infectieux.

- Les exemples de vaccins vivants atténués

Les vaccins atténués sont le plus souvent des vaccins viraux, en effet la mise au point de vaccin antibactérien atténué est assez complexe. Il n'existe qu'un vaccin bactérien vivant atténué : c'est le vaccin contre la tuberculose ou BCG SSI®. Le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est obtenu par atténuation de la souche *Mycobacterium bovis* par passages successifs sur un milieu riche en bile.

Les vaccins vivants atténués anti-viraux sont nombreux : anti-rubéole, anti-oreillons, anti-rougeole, anti-varicelle, anti-rotavirus, anti-fièvre jaune.

- Les propriétés des vaccins vivants atténués (Tableau 2)

Les vaccins vivants sont plus efficaces que les vaccins inactivés, une faible dose suffit à provoquer une immunité durable et ils ne nécessitent généralement pas de rappel.

Cependant, le microorganisme atténué peut parfois redevenir pathogène, on parle de réversion du vaccin vers la forme pathogène (Espinosa and Chillet, 2010). Des cas de poliomyélite surviennent parfois après une vaccination par le vaccin oral Sabin. Il s'agit néanmoins du vaccin recommandé dans le cadre de la campagne d'éradication de la poliomyélite grâce à son faible coût et à sa facilité d'administration. En effet la poliomyélite reste endémique en Afrique subsaharienne (Nigéria, Pakistan et Afghanistan) et en Inde (Le Faou, 2012).

De plus il est parfois difficile d'atténuer l'effet pathogène tout en conservant un pouvoir immunogène (Huraux, *et al.*, 2003).

Ces vaccins sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés :

- Patients infectés par le Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH)
- Patients présentant un déficit immunitaire congénital
- Patients sous traitement immunosuppresseur au long cours (anti-TNF) pour le traitement des maladies auto-immunes

- Patients recevant une transplantation d'organe, sous traitement immunosuppresseur
- Patients sous corticothérapie supérieure à 20 mg équivalent prednisone par jour pour un adulte, pour une durée de plus de 15 jours.

Le risque est tout d'abord le déclenchement d'une maladie vaccinale. D'autre part, il existe un risque d'aggravation de la maladie sous-jacente. Enfin, l'efficacité du vaccin est moindre puisque les défenses immunitaires du patient sont affaiblies.

Il conviendra donc d'éviter l'injection de vaccins vivants atténués chez tous les patients cités ci-dessus. Dans le cas où un traitement immunosuppresseur est envisagé, un bilan des vaccinations est réalisé au mieux 4 semaines avant le début du traitement.

Chez la femme enceinte, ces vaccins sont également contre-indiqués en raison du risque d'infection du fœtus. Toutefois une vaccination accidentelle en cours de grossesse ne doit pas inciter à pratiquer une IVG (Dorosz, 2012).

2.2.2. Les vaccins inactivés

- La préparation des vaccins inactivés

Dans ces vaccins, le microorganisme est tué. Il est inactivé soit par un procédé chimique (formaldéhyde) soit par un procédé physique (chaleur, rayons gamma).

La structure des épitopes des antigènes de surface doit être maintenue au cours de l'inactivation. Les vaccins inactivés déclencheront alors une réaction immunitaire de type humoral.

- Les applications

De nombreux vaccins sont produits par inactivation de l'agent pathogène. Le vaccin contre la coqueluche, ainsi que le vaccin Salk contre la poliomyélite sont

inactivés par le formaldéhyde. Le vaccin contre la grippe est élaboré chaque année à partir de virus issus de souches sélectionnées inactivées. Le vaccin contre l'hépatite A est également un vaccin inactivé.

- Les propriétés (Tableau 2)

Contrairement aux vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés nécessitent un nombre plus important de rappels. En effet la réponse immunitaire apportée par cette vaccination est le plus souvent de type humoral, l'induction d'une immunité cellulaire est moins efficace. De plus, la mémoire est moins persistante, d'où la nécessité de faire des injections de rappel pour maintenir l'immunité.

Les vaccins inactivés ne présentent pas de contre-indications générales car ils sont non-infectieux, ils présentent donc l'avantage d'être utilisables chez le patient immunodéprimé et chez la femme enceinte.

<u>Propriétés</u>	<u>Vaccins atténués</u>	<u>Vaccins inactivés</u>
Voie d'administration	Naturelle ou Injection	Injection
Nombre de doses	Généralement unique	Multiple avec rappels
Durée de l'immunité	> 10 ans	5-7 ans
Réponse humorale	IgG IgA (muqueuses)	IgG
Réponse cellulaire	Présente	Incertaine
Stabilité	Limitée	Bonne
Interférence	Vaccin poliomyélite oral	Non
Retour à la virulence	Possible	Non
CI Immunodéprimé /femme enceinte	Oui	Non

Tableau 2 : Propriétés des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés.

2.2.3. Les anatoxines purifiées

Certaines bactéries (*Corynebacterium diphtheriae* et *Clostridium tetani*) libèrent des toxines, responsables des symptômes de la maladie. Dans ce cas l'immunité est dirigée contre ces toxines.

La vaccination contre la diphtérie et le tétanos repose donc sur l'inactivation de protéines secrétées par les bactéries. La toxine est purifiée et inactivée par le formaldéhyde : on obtient une anatoxine ou toxoïde (Espinosa and Chillet, 2010). Suite à l'injection de l'anatoxine, l'organisme synthétise des anticorps anti-anatoxines, capables de se lier à la toxine et de neutraliser ses effets (Goldsby, *et al.*, 2003).

2.2.4. Les vaccins sous-unités

- Les macromolécules purifiées ou polysaccharides

Certaines bactéries possèdent des polysaccharides capsulaires. La fixation d'anticorps à la capsule bactérienne augmente la capacité de phagocytose de la bactérie par les macrophages. Ainsi, l'injection de ces polysaccharides capsulaires provoque la synthèse d'anticorps dirigés contre les polysides de surface de l'agent pathogène, ce sont des anticorps opsonisants.

Quelques vaccins sont composés de polysaccharides de surface des bactéries.

Le vaccin antipneumococcique à 13 valences ou à 23 valences est composé d'extraits de la capsule de 13 et 23 sérotypes de pneumocoques respectivement.

Le vaccin contre la typhoïde est préparé à partir de l'antigène Vi, polysaccharide présent dans la capsule de toutes les souches de *Salmonella typhi*.

Enfin, le vaccin contre le méningocoque est également obtenu par purification d'antigènes capsulaires.

Les polysaccharides de surface sont des antigènes T-indépendants de type 2, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas capables d'activer des lymphocytes T helper mais ils activent les lymphocytes B. Il en résulte donc une production d'immunoglobulines de type M (anticorps de réaction primaire à l'antigène), mais la commutation de classe vers des immunoglobulines de type G (anticorps à action prolongée) est faible voire nulle (Goldsby, *et al.*, 2003).

Il existe une méthode pour impliquer les lymphocytes T helper dans la réponse vaccinale. Si l'antigène polysaccharidique est conjugué à une protéine porteuse, l'antigène devient plus immunogène et T dépendant. De cette manière, le vaccin contre *Haemophilus influenzae B* est constitué de polysides capsulaires couplés à une protéine porteuse : l'anatoxine tétanique. On parle alors de vaccin conjugué. Dans ce cas la commutation immunoglobulines M vers immunoglobulines G est effectuée, ce vaccin induit la production de lymphocytes B mémoires, mais il n'induit pas la production de lymphocytes T mémoires. Le vaccin anti-pneumococcique PREVENAR®, à 13 valences, est également un vaccin conjugué. Il sera utilisé chez les enfants avant l'âge de 2 ans. Il est plus immunogène que le vaccin à 23 valences PNEUMO 23®, utilisé chez les enfants âgés de plus de 2 ans et chez les adultes.

- Les antigènes recombinants

Certains vaccins sont obtenus grâce à des protéines recombinantes. Un plasmide contenant le gène qui code l'antigène immunodominant est introduit dans des levures, des bactéries ou des cellules animales (Figure 21). De cette manière, le système d'expression choisi (levure, bactérie ...) permet la synthèse de la protéine. L'antigène est ensuite purifié et sert de base à la préparation de vaccins moléculaires.

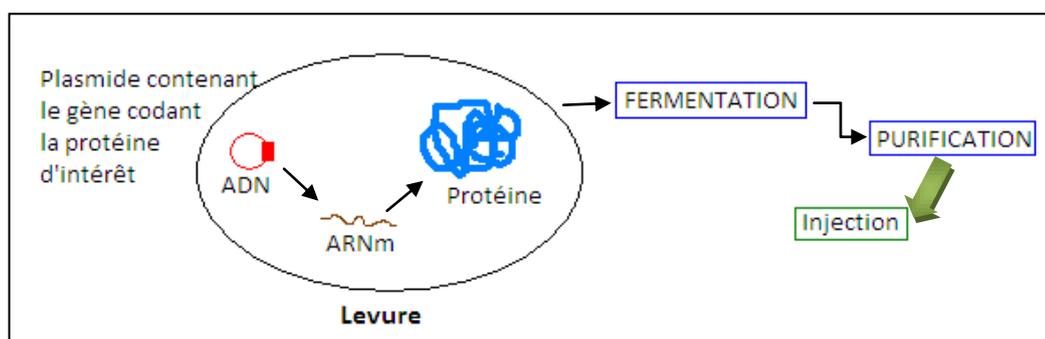


Figure 21 : Schéma de production d'une protéine recombinante.

Le vaccin contre l'hépatite B est produit de cette manière. Le gène qui code la protéine de surface HBs est exprimé par une levure, *Saccharomyces cerevisiae* (Le Faou, 2012). La levure recombinante produit donc une grande quantité d'antigène facilement purifiable (Espinosa and Chillet, 2010).

Le vaccin contre le *Papillomavirus* est également produit sur ce même mode. Il est fabriqué à partir de particules virales non infectantes (*virus like particles* ou VLP). C'est la protéine de capsid L1, présente chez les *Papillomavirus* de type 6, 11, 16 et 18, qui est produite par culture recombinante d'une levure. Les protéines L1 sont ensuite capables de s'autoassembler en pseudoparticules virales nommées VLP, de morphologie voisine de celle du HPV.

- Le vaccin contre la coqueluche

C'est un vaccin bactérien acellulaire. Il est composé de protéines bactériennes purifiées. Le vaccin « entier » a été remplacé par le vaccin acellulaire, mieux toléré et aussi efficace (Dorosz, 2012).

Il est toujours associé à d'autres vaccins (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite).

- Les propriétés des vaccins sous-unités

Le principal inconvénient de ce type de vaccins est qu'ils ne sont pas suffisamment immunogènes s'ils sont administrés seuls. Il est donc nécessaire d'y ajouter un adjuvant pour stimuler leur pouvoir immunogène. Par ailleurs la réaction immunitaire sera seulement humorale, on obtiendra la synthèse d'anticorps et de lymphocytes B mémoires dirigés contre l'antigène administré.

Cependant, en termes de sécurité, ces vaccins chimiquement définis présentent un avantage certain. Seule la protéine immunogène est produite, tout risque de contamination du vaccin avec le virus d'origine en cas de préparation défectueuse d'un vaccin inactivé est éliminé (Huraux, *et al.*, 2003).

2.3. Les nouvelles techniques

Une meilleure connaissance des agents pathogènes et des molécules responsables de leur pouvoir pathogène a permis de développer de nouveaux types de vaccins (Figure 22).

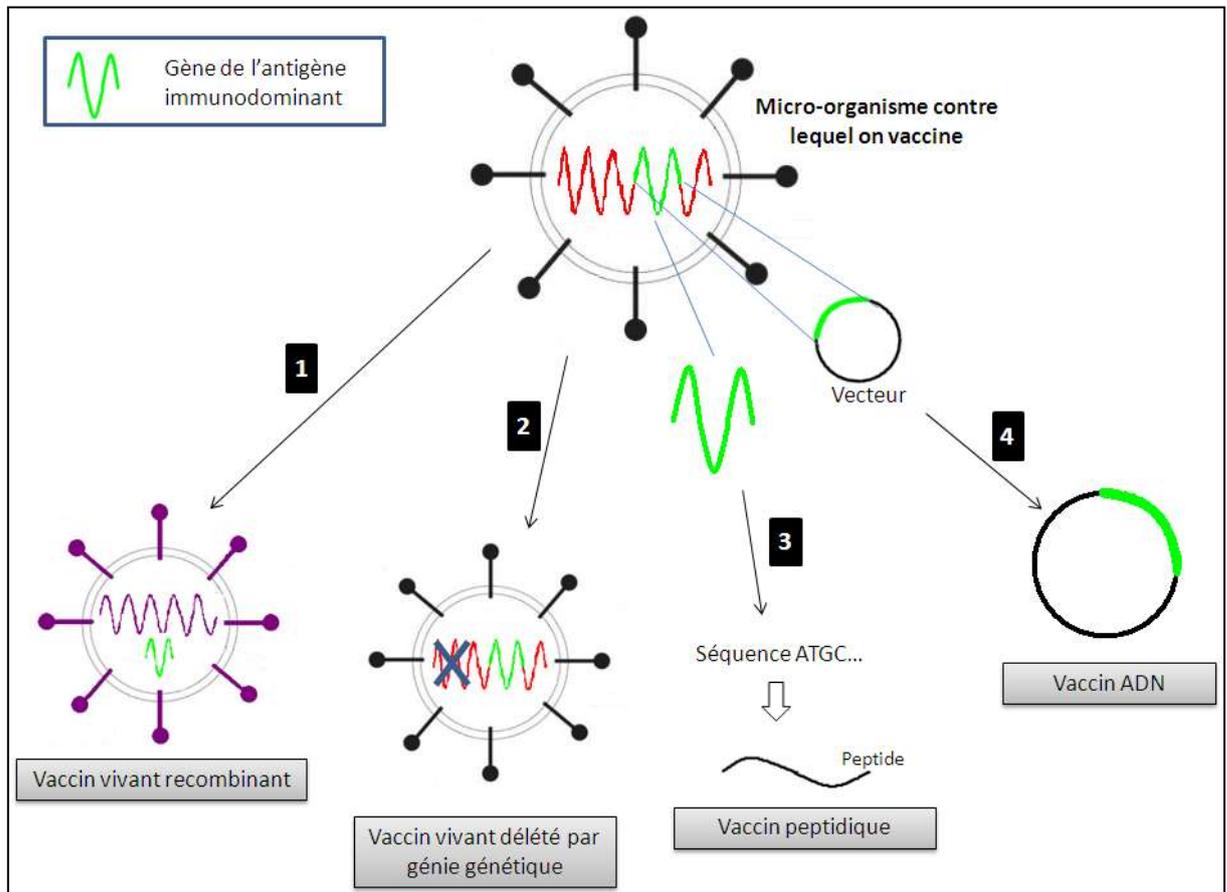


Figure 22 : Les nouveaux vaccins

2.3.1. Les vaccins vivants recombinants

- Le mode d'obtention

Comme pour les antigènes recombinants, dans un premier temps il faut identifier précisément quel est l'antigène immunodominant de l'agent pathogène. Un micro-organisme (virus ou bactérie) recombinant est ensuite synthétisé en intégrant le gène codant l'antigène concerné (Figure 22, cas 1). On parle de micro-organismes vecteurs, qui expriment l'antigène à leur surface.

- Les propriétés des vaccins vivants recombinants

L'immunité induite par ce type de vaccin est à la fois humorale et cellulaire. De plus il s'agit de vaccins mixtes, permettant une vaccination contre le vecteur et contre le virus ou la bactérie duquel est issu l'antigène. A terme, il peut être envisageable d'intégrer plusieurs ADN dans un même vecteur, afin d'obtenir un vaccin multivalent.

Certains inconvénients existent :

- l'instabilité du génotype et du phénotype du vaccin,
- le risque d'interactions en cas d'injection à une personne immunisée contre le vecteur
- l'expression du transgène et sa capacité à induire une réponse immunitaire sont encore à déterminer (Espinosa and Chillet, 2010).

- Les vaccins à l'essai

Quelques vaccins de ce type sont actuellement en essai. Un vaccin VIH-rougeole est construit à l'Institut Pasteur (Guerbois M, *et al.*, 2009). Le virus de la rougeole exprime les antigènes du Virus de l'Immunodéficience Humaine à sa surface. Ce candidat-vaccin a montré des résultats encourageants chez la souris et le primate, avec une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Il est actuellement en essai clinique de phase I. L'objectif de cet essai clinique est de tester la tolérance et la sécurité du vaccin mais aussi d'évaluer son efficacité chez les patients ayant déjà une immunité contre la rougeole.

Il est également intéressant de sélectionner un micro-organisme vecteur qui permet de cibler un lieu d'action. L'utilisation de *Salmonella typhimurium* comme vecteur pourrait par exemple servir de vecteur pour l'*Adenovirus*, ciblant ainsi les muqueuses (Espinosa and Chillet, 2010).

Un autre candidat vaccin dirigé contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine est actuellement à l'étude. Ce vaccin est composé d'un vecteur lentiviral (virus inactivé issu du virus VIH-1) et d'un antigène du virus SIV (homologue simien du VIH). Le

vecteur lentiviral semble capable d'introduire l'ADN antigénique dans les cellules dendritiques (Di Nunzio, *et al.*, 2012). Celles-ci peuvent donc présenter l'antigène viral durablement aux autres cellules du système immunitaire, initiant alors une réaction immunitaire. La phase préclinique est encourageante, la quantité de virus dans le sang des animaux vaccinés a diminué d'un facteur 100 par rapport aux animaux non vaccinés, et les lymphocytes T CD4+ sont conservés.

2.3.2. Les vaccins vivants atténués par génie génétique

- La préparation

Le principe est identique aux vaccins vivants atténués classiques. Toutefois on identifie les gènes de virulence de l'agent pathogène, qui seront délétés par génie génétique (Figure 22, cas 2). La bactérie ou le virus devient donc inoffensif mais pour le système immunitaire il reste identique à la souche pathogène.

- Les caractéristiques

Cette stratégie demande de connaître les gènes de virulence d'un pathogène et de connaître leur emplacement sur le génome (Espinosa and Chillet, 2010).

Ces vaccins présentent l'avantage d'un coût de production moins élevé que les vaccins vivants classiquement atténués. En outre, la souche est plus stable, et le risque de réversion est supprimé.

- Les vaccins à l'étude

L'Institut Pasteur a mis au point un vaccin oral contre la shigellose, vaccin vivant atténué par génie génétique. Ce candidat-vaccin contre *Shigella dysenteriae* de type 1 est nommé SC599. L'essai clinique de phase I a permis de prouver l'absence de toxicité du vaccin, un essai de phase II a ensuite permis d'évaluer l'immunogénicité du vaccin

sur un échantillon de 111 volontaires ayant reçu un placebo ou bien une dose du vaccin. Le vaccin SC599 devrait être soumis à un second essai clinique de phase II prochainement, l'objectif sera de déterminer la réponse vaccinale chez des sujets recevant deux doses du vaccin. La phase III pourra ensuite débiter (Launay, *et al.*, 2009).

D'autres essais sont en cours sur le virus de l'*Herpes Simplex* et celui de la fièvre de la vallée du Rift (Espinosa and Chillet, 2010).

2.3.3. Les vaccins peptidiques

- Le principe

Une des voies de recherche pour la fabrication de vaccins consiste à injecter l'antigène immunodominant. Les séquences du gène d'intérêt sont identifiées, le peptide est ensuite synthétisé chimiquement (Figure 22, cas 3). Les peptides peuvent être conjugués et associés à des adjuvants pour augmenter leur pouvoir immunogène.

- Les applications

Les vaccins peptidiques en cours d'étude actuellement sont utilisés pour traiter les cancers. La vaccination anticancéreuse repose sur l'injection d'un antigène de tumeur au patient, les lymphocytes T cytotoxiques sont alors activés. Un essai a été réalisé sur des patients atteints de mélanome métastasé en 2012 (Tarhini, *et al.*, 2012), le vaccin était composé de 3 antigènes différents : la survie médiane des patients présentant une réponse immune à un des 3 antigènes au moins était prolongée. La tolérance au vaccin était satisfaisante. Cependant, actuellement aucune étude n'a prouvé l'efficacité d'un vaccin anticancer. Les réponses thérapeutiques restent rares.

Les inconvénients de ces vaccins peptidiques sont multiples :

- La tumeur doit exprimer l'antigène du vaccin pour que le vaccin soit efficace, il faudrait donc réaliser une biopsie afin d'analyser la tumeur pour vérifier la présence ou non de l'antigène
- Il existe une restriction de patients par le système HLA

Cependant la synthèse des peptides qui constituent ces vaccins assure un contrôle parfait de la qualité et de la quantité du produit injecté.

2.3.4. Les vaccins génétiques

- Le principe

Cette technique consiste à injecter directement les gènes codant les antigènes. Les gènes sont injectés soit sous forme d'ADN (Figure 22, cas 4) ou d'ARN nu, soit dans des liposomes. L'injection se fait par voie intramusculaire ou par « bombardement » de particules sur la peau. L'ADN pénètre dans la cellule musculaire, qui va synthétiser l'antigène. Le vaccin est donc produit *in situ*, par l'organisme du patient.

- Les avantages et les inconvénients

La principale nouveauté de ce type de vaccins est la présentation durable de l'antigène au système immunitaire. En effet, il est produit par les cellules de l'organisme de manière prolongée, permettant ainsi de limiter les injections de rappel. Ce type de vaccin ne nécessite pas d'adjuvant (Huraux, *et al.*, 2003). De plus l'antigène est produit sous sa forme native. Ils ne présentent aucun risque d'infection post-vaccinale, même chez les sujets immunodéprimés. Par ailleurs, ces vaccins sont stables à température ambiante, et ne nécessitent donc pas de chaîne du froid.

Cependant, le risque d'intégration de l'ADN dans les cellules de l'organisme ne doit pas être négligé. Pour contrer ce phénomène, l'Institut Pasteur travaille sur des vaccins à ARN.

- Les applications

Actuellement, un vaccin thérapeutique à ADN nu pour les porteurs chroniques de l'hépatite B est à l'étude. Il a subi un essai clinique de phase I, un second essai clinique de phase I/II est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du vaccin thérapeutique associé à un traitement par analogues nucléosidiques et nucléotidiques (Michel ML, *et al.*, 2012).

2.4. Les autres composants des vaccins

Comme tout médicament, les vaccins sont constitués d'un principe actif (ici l'antigène) et d'excipients. Ces excipients sont indispensables.

Ils sont de plusieurs sortes :

- Les adjuvants de l'immunité vont permettre de stimuler la réponse immunitaire.
- Les conservateurs garantissent la stabilité biologique du vaccin.
- Les stabilisants assurent une stabilité physique du principe actif tout au long de la chaîne de fabrication du vaccin mais également dans le temps.
- Enfin, les protéines présentes à l'état de traces dans les vaccins sont dues au mode de fabrication du vaccin, il s'agit d'extraits du milieu de culture du vaccin.

2.4.1. Les adjuvants

Les adjuvants potentialisent la réponse immunitaire de manière non spécifique. Ils sont donc immunostimulants mais non immunogènes. Les adjuvants permettent d'obtenir une réponse immunitaire plus puissante et plus longue avec une quantité plus faible d'antigène et un nombre de doses moindre.

Ces molécules agissent en provoquant un granulome au site d'injection, l'antigène est donc libéré progressivement et entraîne une réaction inflammatoire locale secondaire. Le granulome est composé essentiellement de macrophages. Par ailleurs, l'adjuvant peut se fixer sur l'antigène, il va modifier l'immunogénicité de l'antigène exerçant une stimulation sur la prolifération des lymphocytes et des macrophages (Aijan, 2009). Ainsi les adjuvants agissent en maintenant l'antigène au point d'injection et en stimulant les cellules présentatrices de l'antigène. Néanmoins les adjuvants utilisés actuellement sont peu inducteurs de l'immunité cellulaire.

Les adjuvants utilisés en France sont les hydroxydes et les phosphates d'aluminium. Ce sont les seuls à avoir démontré une efficacité et une innocuité suffisantes pour être commercialisés. Ils sont utilisés depuis plus de 80 ans et sont considérés sans danger. Il existe toutefois un risque de réaction locale avec ces adjuvants : erythème, nodule douloureux (Kool, *et al.*, 2012). Pour cette raison, les vaccins contenant des sels d'aluminium seront administrés par voie intra-musculaire.

Malgré leur efficacité contre certaines maladies, la quantité d'anticorps produits grâce à ces adjuvants reste modérée. Les nouveaux vaccins en cours de développement nécessiteront sans doute l'emploi de nouveaux adjuvants induisant une production plus importante d'anticorps et une réponse cellulaire (réponse à dominante Th1).

Ainsi, pour compléter les études réalisées sur l'obtention de nouveaux vaccins, les recherches sur de nouveaux adjuvants provoquant une réponse immunitaire plus efficace et plus ciblée sont en cours.

- Les adjuvants huileux

Les adjuvants huileux regroupent les deux types d'émulsions : l'émulsion huile dans eau et l'émulsion eau dans huile.

L'adjuvant de Freund avec (adjuvant complet de Freund ou ACF) ou sans (adjuvant incomplet de Freund ou AIF) *Mycobacterium tuberculosis* est une émulsion

eau dans huile bien connue. Des gouttes de solution aqueuse d'antigène sont englobées dans une phase huileuse. L'antigène est progressivement libéré au site d'injection, de plus cette formulation induit une réaction inflammatoire. L'AIF induit une meilleure réponse humorale que l'alun, mais ne stimule pas de réaction cellulaire (Jensen, *et al.*, 1998). L'ACF quant à lui est capable d'induire d'une part une réponse de type Th2 (humorale) du fait de sa formule eau dans huile, et d'autre part une réponse de type Th1 (cellulaire) grâce à la présence des extraits mycobactériens (Comoy, *et al.*, 1997). Cependant l'ACF présente de nombreux risques : sa composition le rend visqueux et donc difficile à injecter, il est responsable de l'apparition d'abcès et de nécroses cutanées, il peut provoquer des réactions auto-immunes, enfin sa formule à base de paraffine le rend cancérigène (Murray, *et al.*, 1972). L'AIF, dépourvu d'extraits de mycobactéries ne présente pas les effets systémiques de l'ACF mais provoque néanmoins des lésions au site d'injection et serait cancérigène. Ces deux adjuvants ne sont donc pas utilisables chez l'homme.

Les recherches ont cependant abouti à une émulsion huile dans eau de squalène, polysorbate 80 et trioléate de sorbitol, l'adjuvant MF59 est utilisé dans le vaccin contre la grippe. Avec ce type d'émulsion, les micelles libérées vont transporter l'antigène directement vers les ganglions *via* les vaisseaux lymphatiques, on obtient donc l'effet dépôt décrit précédemment au site d'injection mais également un ciblage. De plus l'émulsion huile dans eau permet une dispersion plus rapide, évitant la formation de granulomes ou d'abcès. Avec cet adjuvant, la réponse immunitaire est toujours de type humoral.

D'autres adjuvants émulsion sont en cours de recherche notamment à base de squalènes, l'objectif étant d'obtenir un adjuvant capable de stimuler une réponse à la fois humorale et cellulaire.

- Les adjuvants à base de constituants bactériens

Beaucoup d'adjuvants sont d'origine bactérienne. Au départ, les adjuvants étaient simplement constitués de bactéries entières inactivées (différentes espèces de *Salmonella* par exemple). Aujourd'hui, seuls certains composants de la paroi des bactéries sont utilisés comme adjuvants, réduisant le risque toxique et allergique.

Ainsi, le muramyl dipeptide (MDP) est un composant de la paroi de mycobactéries qui pourrait servir d'adjuvant, quelques dérivés synthétiques du MDP sont en cours d'étude. Le tréhalose dimycolate (TDM) est un autre composant de la paroi des mycobactéries utilisable comme adjuvant (Vermout, *et al.*, 2003).

Enfin le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries gram négatif semble efficace comme adjuvant, mais ses effets toxiques le rendent inutilisable. Le monophosphoryl lipide A (MPL) est un composé issu de *Salmonella minnesota*, obtenu par traitement du lipopolysaccharide à l'acide chlorhydrique. Il est utilisé dans le vaccin contre les infections à *Papillomavirus* CERVARIX® (Vidal, 2012). Le MPL est beaucoup moins toxique que le lipopolysaccharide et reste efficace comme adjuvant, il agit par l'intermédiaire des *toll-like receptors*, il stimule préférentiellement la réponse immunitaire de type Th1 (Moingeon, *et al.*, 2001).

- Les toxines bactériennes

L'utilisation de toxines bactériennes comme adjuvant est actuellement en développement. La sous-unité B de la toxine cholérique de *Vibrio cholerea* (CTB), la toxine pertussique de *Bordetella pertussis* inactivée (PT), ainsi que la lymphotoxine thermolabile de *Escherichia coli* (LT), sont des pistes de recherche pour la mise au point de nouveaux adjuvants. Ces adjuvants, administrés par voie orale ou nasale, permettraient de produire une immunité locale d'immunoglobuline A sécrétoires (Ig A) (Vermout, 2003).

- Les saponines et ISCOMs

Les saponines sont des agents tensioactifs d'origine naturelle.

Le Quil-A est une préparation standardisée à base de saponines, servant d'adjuvant.

A partir des saponines des composés nommés *ImmunoStimulating COMplexes* (ISCOMs) ont été mis au point. Il s'agit de structures vésiculaires composées de saponines et de cholestérol, une phosphatidylcholine permet l'incorporation de l'antigène par son domaine hydrophobe.

Ces adjuvants stimulent la production d'anticorps et de lymphocytes T cytotoxiques (Vermout, 2003).

De nombreux autres adjuvants sont en cours de développement actuellement. A ce jour, les adjuvants dont nous disposons ne permettent pas d'induire une réponse immunitaire de type Th1 dominante. La réponse cellulaire est indispensable pour une réponse immunitaire efficace contre certaines tumeurs et certains microorganismes, cependant la réponse humorale est, elle aussi, essentielle à la défense de l'organisme. Les nouveaux vaccins devront donc combiner plusieurs adjuvants. Le vaccin CERVARIX® contient l'adjuvant AS04, cet adjuvant est combiné : il est composé de l'adjuvant MPL et d'hydroxyde d'aluminium.

2.4.2. Les conservateurs

Ils servent à maintenir la qualité biologique du vaccin jusqu'à son administration, ils évitent la prolifération bactérienne dans le vaccin.

Le phénoxyéthanol, le phénol, le formaldéhyde, le glutaldéhyde et le thiomersal sont des conservateurs utilisés en France.

Le thiomersal, sel de mercure, n'est retrouvé actuellement que dans les flacons multidoses. Les flacons multidoses sont utilisés dans les cas d'épidémies notamment, le faible coût des flacons multidoses et leur praticité pour vacciner un grand nombre de patients en peu de temps les rendent très utiles dans les pays pauvres. Malgré une polémique sur la toxicité de ce produit (il provoquerait l'autisme chez les patients vaccinés) de multiples études ont conclu à une absence de relation entre l'autisme et le thiomersal. Ce conservateur est donc toujours utilisé dans les flacons multidoses (Mrozek-Budzyn, *et al.*, 2011).

Enfin, les antibiotiques utilisés dans les vaccins sont la néomycine et la polymyxine B.

2.4.3. Les stabilisants

Ils permettent le maintien des qualités physiques du vaccin. Ils assurent une stabilité, notamment thermique et une homogénéité des vaccins. Ils sont utiles à la fabrication puisqu'ils assurent aussi la stabilité de l'antigène à chaque étape de la fabrication du vaccin.

Les stabilisants sont nombreux : albumine humaine, albumine bovine, albumine recombinante, solution tampon, gélatine, lactose, sorbitol, sucrose, saccharose.

Les polysorbates 20 ou 80 (Tween® 20 ou 80), sont des agents surfactants utilisés dans certains vaccins pour assurer leur homogénéité.

En cas d'hypersensibilité anaphylactique à l'un de ces excipients, un vaccin qui contient la substance anaphylactogène ne devra pas être administré. La gélatine est un composé responsable de réactions anaphylactiques. Un patient qui présente une telle réaction après l'administration d'un vaccin contenant de la gélatine ne devra pas recevoir d'autre vaccin contenant ce composé.

L'intolérance au lactose n'est pas une contre-indication à la vaccination. En effet, la quantité de lactose dans les vaccins est très faible et il n'existe pas de réaction anaphylactique au lactose.

2.4.4. Les protéines présentes à l'état de traces

Les milieux de culture sur lesquels sont fabriqués les vaccins peuvent laisser, dans le produit final, des traces.

Les milieux de culture les plus utilisés sont : les cellules d'embryon de poulet, les œufs embryonnés de poule, les cellules Vero ou cellules de rein de singe, les cellules diploïdes humaines (MRC-5) et les levures.

On retrouve par exemple des protéines d'œuf dans le vaccin contre la grippe car le virus est cultivé sur œuf. On retrouve également des antibiotiques tels que la néomycine ou la kanamycine (Harlaut, *et al.*, 2012).

Chez un patient présentant des allergies à l'œuf, le protocole de vaccination antigrippale pourra être adapté en fonction du degré d'allergie (Figure 23) :

- Chez les personnes présentant une anaphylaxie aux œufs, qui ont déjà développé des réactions de type détresse respiratoire, hypotension ou toute autre manifestation nécessitant une intervention en urgence, l'avis médical d'un allergologue est indispensable avant toute administration du vaccin. L'allergologue mettra en place un protocole de vaccination en 2 étapes : une première administration de 10 % de la dose avec une période d'observation d'au moins 30 minutes, puis l'administration de 90 % de la dose en cas d'absence de réaction avec de nouveau une observation pendant 30 minutes (James, *et al.*, 1998).
- Chez les personnes présentant une anaphylaxie à l'œuf, mais dont les réactions se limitent à un urticaire, le vaccin contre la grippe sera administré avec quelques précautions. Le patient sera observé au moins 30 minutes après l'injection pour s'assurer de l'absence de réaction. Toutes autres mesures telles que l'administration en 2 étapes ou le test cutané ne sont pas nécessaires.
- Les personnes qui mangent des œufs cuisis sans réaction peuvent recevoir le vaccin selon le protocole normal. Toutefois la consommation d'œufs cuits (gâteaux, etc.) n'est pas une condition préalable à l'administration du vaccin. Effectivement la tolérance aux produits alimentaires contenant de l'œuf n'exclut pas une allergie à l'œuf. Cette allergie pourra être confirmée par les antécédents de la personne et par un test cutané et une prise de sang. (CDC, 2011).
- Une réaction sévère au vaccin contre la grippe contre-indique l'administration de ce vaccin.

- Toute vaccination doit être réalisée chez un médecin, disposant du matériel et des connaissances nécessaires à la réanimation du patient en cas de réaction anaphylactique.
- Cette procédure sera répétée annuellement puisque le contenu en ovalbumine n'est pas le même chaque année.

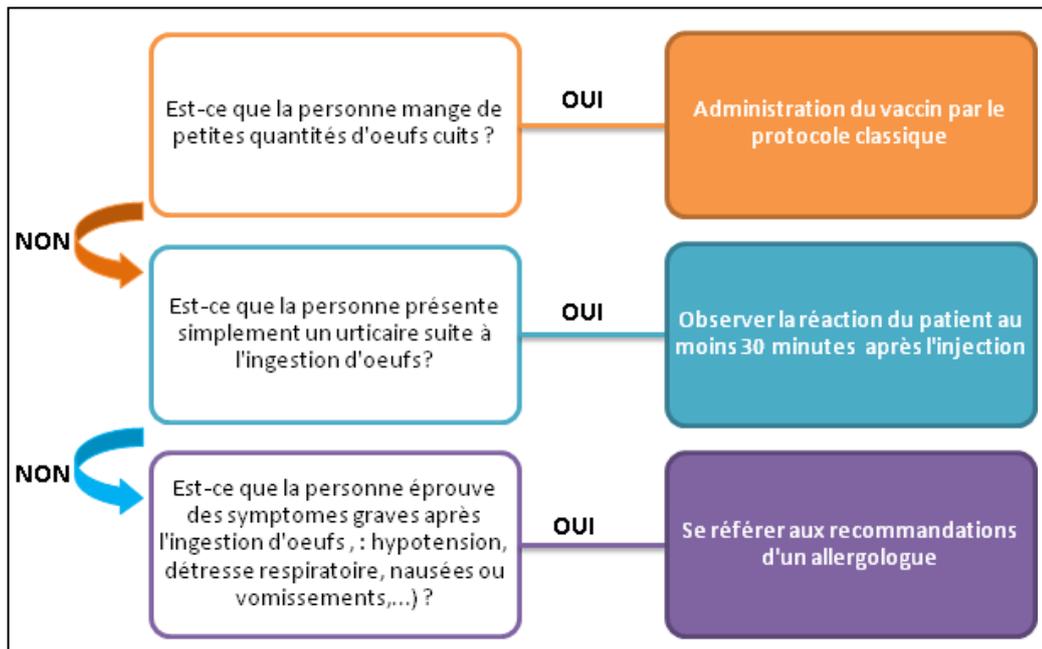


Figure 23 : Recommandations de vaccination antigrippale chez les personnes allergiques à l'œuf.

3. Le vaccin contre la rougeole

Le vaccin contre la rougeole, comme nous l'avons vu précédemment, a été créé en 1963. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué.

Il sera d'abord intéressant de voir son développement depuis 1963 jusqu'à aujourd'hui

Une seconde partie sera consacrée aux recommandations vaccinales contre la rougeole en France

Ensuite, chaque vaccin anti-rougeoleux disponible en France sera étudié.

Enfin, la quatrième partie est dédiée à l'analyse de la couverture vaccinale en France.

3.1. Les dates clefs

Le premier vaccin contre la rougeole date de 1963, il fut mis au point par le biologiste américain John Franklin Enders.

Il obtient sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1966 (Ministère de la Santé et des Solidarités, 2012). Il est alors disponible en France, commercialisé par le laboratoire Merck.

Le vaccin anti-rougeoleux est introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons en 1983. A cette date débute le programme de vaccination associée rougeole-rubéole, mis en place par le Pr. Roux (Bouvet, *et al.*, 1983).

En 1986, le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole est recommandé, il entre dans le calendrier vaccinal (Bouvet, *et al.*, 1987). Une seule dose de vaccin était administrée.

A partir de 1996, une seconde injection est recommandée à 11-13 ans en France. L'âge de l'administration de cette seconde dose est avancé à 3-6 ans en 1997.

Par ailleurs, dès 1999, le vaccin trivalent Rougeole-Oreillons-Rubéole est remboursé à 100 % par la sécurité sociale pour les enfants âgés de moins de 13 ans. Il est aujourd'hui pris en charge en totalité par l'assurance maladie pour les enfants jusqu'à 17 ans révolus, pour les adultes il est remboursé au taux de 65 %.

3.2. Les recommandations vaccinales actuelles

3.2.1. Les recommandations générales

Selon l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) (Floret, 2012), tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses du vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. En effet la première injection du vaccin est recommandée à 12 mois (Figure 24), la seconde injection est recommandée entre 13 et 24 mois. Un délai d'un mois entre deux injections du vaccin trivalent doit être respecté pour assurer une efficacité optimale de la vaccination.

Dans le cas où la seconde injection n'est pas réalisée durant la deuxième année de vie, elle pourra être administrée plus tard.

Cette deuxième injection recommandée entre 13 et 24 mois ne constitue pas un rappel, c'est une vaccination de rattrapage. Effectivement, l'immunité induite après la vaccination est de longue durée. Il est donc recommandé de pratiquer une deuxième vaccination dans le cas où le patient n'a pas eu de séroconversion pour un ou plusieurs antigènes lors de la première injection, d'où la dénomination de rattrapage de vaccination.

Les personnes nées après 1980 (âgées de 32 ans ou moins) doivent avoir reçu deux doses au total du vaccin trivalent. Cette recommandation est assez récente puisqu'elle date de 2011. Il peut arriver que ces jeunes adultes d'une trentaine d'années aient contracté l'une ou l'autre de ces 3 maladies, mais ils ne sont pas

protégés contre les deux autres. Il n'existe aucun risque à vacciner un sujet qui aurait été infecté par l'une de ces trois maladies.

Enfin, il est possible d'avancer l'administration de la première dose de vaccin à l'âge de 9 mois (Figure 24) si l'enfant vit en collectivité. La seconde dose sera ensuite administrée entre 12 et 15 mois.

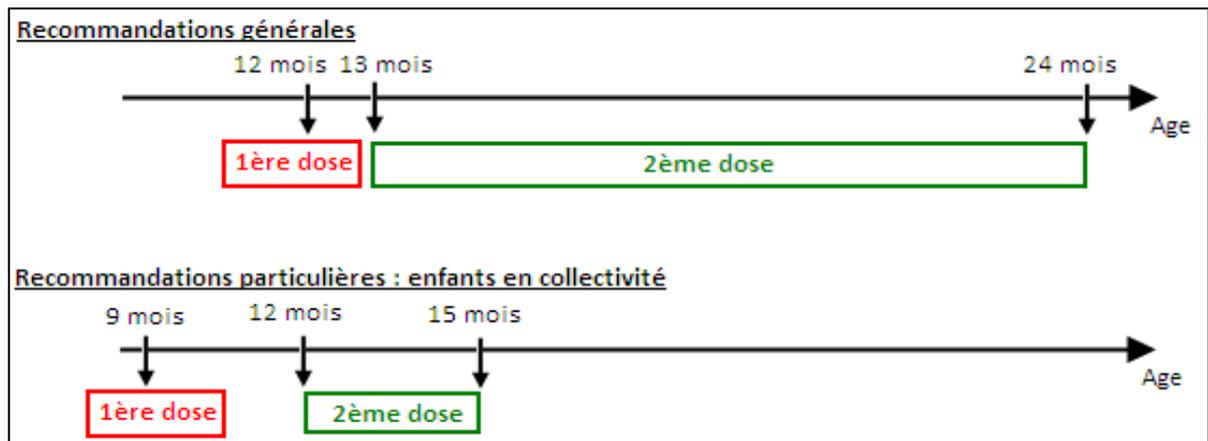


Figure 24 : Schéma des recommandations vaccinales

Dans le calendrier vaccinal, la vaccination contre la rougeole est recommandée, au même titre que la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Elle est donc aussi importante que ces trois vaccinations.

La politique vaccinale actuelle en France repose sur la responsabilisation individuelle, elle n'oblige plus mais recommande la vaccination.

3.2.2. Les recommandations autour d'un cas de rougeole

– Les sujets concernés par une prévention vaccinale

Suite à un cas de rougeole confirmé biologiquement, toutes les personnes en contact avec le sujet malade sont concernées par la prévention vaccinale.

Les contacts proches bénéficient d'une prise en charge vaccinale si le cas est confirmé biologiquement ou bien s'il s'agit d'un cas clinique de rougeole.

Les personnes considérées comme contacts proches sont :

- L'entourage familial, c'est-à-dire les personnes de la famille vivant sous le même toit
- Les enfants et adultes de la même section en crèche ou exposés au même domicile de garde

Lorsque surviennent au moins trois cas de rougeole, dont un a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique et sur une période de temps limitée, on parle de cas groupés de rougeole. Le nombre de cas est ramené à deux cas ou plus si les cas fréquentent la même collectivité. Dans cette situation de cas groupés, le diagnostic est épidémiologique, les sujets qui ont été en contact avec le cas suivront les recommandations vaccinales détaillées ci-après, sans attendre les résultats biologiques.

Les mesures préventives vaccinales ne sont recommandées que pour les sujets potentiellement réceptifs : n'ayant pas d'antécédent de rougeole et n'ayant pas reçu les deux doses de vaccins trivalents.

- Les recommandations vaccinales préventives (Floret, 2012)

Les enfants âgés de 6 à 8 mois recevront une dose du vaccin monovalent dans les 72h suivant le contact. Ces enfants recevront ensuite 2 doses de vaccin trivalent en suivant les recommandations vaccinales.

Les enfants âgés de 9 à 11 mois non vaccinés recevront une dose du vaccin trivalent dans les 72h après le contage présumé. On leur administrera la seconde dose de vaccin trivalent entre 12 et 15 mois.

Les patients de plus d'1 an et nés après 1980 devront mettre à jour leurs vaccins pour obtenir 2 doses du vaccin trivalent.

Les professionnels de santé ou le personnel de la crèche, quelque soit leur date de naissance, s'ils n'ont pas d'antécédents de rougeole ou n'ont pas reçu les deux doses de vaccins trivalent, recevront une dose du vaccin trivalent.

Dans les situations de cas groupés, toutes les personnes sans antécédents de rougeole, même nées avant 1980, devront compléter leur vaccination pour atteindre au total deux doses du vaccin trivalent.

L'administration d'une dose de vaccin dans les 72h suivant le contage potentiel éviterait la survenue de la maladie. Si le délai de 72h est dépassé, ces recommandations restent de rigueur.

3.2.3. Les recommandations professionnelles

– Les professionnels de santé

Les recommandations vaccinales pour les personnes exerçant des professions de santé nées après 1980 sont les mêmes que dans la population générale, à savoir qu'elles doivent avoir reçu deux doses au total du vaccin trivalent.

Concernant les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédents certains de rougeole, elles devraient recevoir une dose du vaccin rougeole-oreillons-rubéole. Les personnes travaillant au contact de patients à risque de rougeole grave (immunodéprimés) doivent être vaccinées en priorité. La vaccination est réalisée sans contrôle sérologique préalable.

– Les professionnels en charge de la petite enfance

De la même manière, les personnes travaillant en crèche ainsi que les assistantes maternelles, nées avant 1980 doivent recevoir une dose du vaccin trivalent.

Les personnes nées après 1980 suivent les recommandations vaccinales de la population générale.

3.3. Les vaccins disponibles en France

3.3.1. Le vaccin monovalent anti-rougeoleux

L'unique vaccin anti-rougeoleux monovalent commercialisé en France est le ROUVAX®. Il est commercialisé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD. Il a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1986.

ROUVAX® est composé de virus vivants atténués de rougeole, issus de la souche Schwartz. Son titre est supérieur ou égal à 1000 DICT 50 (Dose infectieuse 50 en Culture de Tissu), c'est la dose de virus nécessaire pour détruire la moitié des cellules lorsqu'il est injecté dans une culture de tissu. Il est également composé de néomycine (conservateur), d'albumine humaine (stabilisant) et contient des traces d'œuf.

Le vaccin se présente sous forme d'un lyophilisat. Une seringue remplie d'eau pour préparation injectable (EPPI) est fournie dans la boîte. Il faut injecter le solvant dans le flacon contenant le vaccin lyophilisé pour reconstituer la solution injectable. Cette reconstitution est extemporanée, l'injection doit avoir lieu immédiatement après cette étape. Avant toute injection, il est nécessaire de contrôler l'aspect visuel de la solution (absence de particules). Le vaccin reconstitué a une couleur jaune limpide.

Le vaccin est injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Il se conserve entre + 2 °C et + 8 °C, à l'abri de la lumière. Il est stable pendant deux ans (Thériaque, 2012). Le respect de la chaîne du froid est très important pour assurer la stabilité biologique et physique du vaccin. Ce vaccin perd 90 % de son efficacité après deux mois à température ambiante.

Le pharmacien doit donc fournir une pochette isotherme au patient lors de la délivrance du vaccin, il doit lui expliquer qu'il est nécessaire de remettre le vaccin dans son réfrigérateur dans les plus brefs délais (après l'avoir sorti de la pochette isotherme). Les vaccins se conservent dans le milieu du réfrigérateur pour garantir une température stable. Le patient se servira de la pochette isotherme pour porter le vaccin chez son médecin.

3.3.2. Les vaccins associés (Rougeole, Rubéole, Oreillons)

Il existe deux vaccins trivalents rougeole-oreillons-rubéole.

- Le M-M-R VAXPRO® (Figure 25)



Figure 25 : Présentation du vaccin trivalent M-M-R VAXPRO®

Le M-M-R VAXPRO® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 (mise à jour le 20 juin 2008). Il est commercialisé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD.

M-M-R VAXPRO® a remplacé le RORVAX®, dont la commercialisation a été arrêtée lorsque le stock fut totalement épuisé. L'albumine humaine sérique présente dans le RORVAX® a simplement été remplacée par de l'albumine humaine recombinante.

Ce vaccin est constitué de souches virales vivantes atténuées :

- La souche Edmonston Enders 749D pour la rougeole, cette souche est cultivée sur des cellules d'embryon de poulet. Son titre est supérieur ou égal à 1000 DICC50 (Dose infectieuse 50 sur culture cellulaire).
- La souche JerylLynn™ pour les oreillons, cultivée également sur des cellules d'embryon de poulet. Son titre est supérieur ou égal à 12 500 DICC50.

- La souche Wistar RA 27/3 pour la rubéole. Cette souche est produite sur des fibroblastes de poumons diploïdes humains WI-38. Son titre est supérieur ou égal à 1000 DICC50.

Il comporte également des excipients :

- sorbitol
- phosphate de sodium
- phosphate de potassium
- saccharose (1,9 mg/dose)
- gélatine hydrolysée
- milieu 199 avec sels de Hanks
- milieu minimum essentiel d'Eagle (MEM)
- L-glutamate de sodium
- rouge de phénol
- bicarbonate de sodium
- acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
- hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

De la même manière que pour le ROUVAX®, le M-M-R VAXPRO® est un vaccin lyophilisé à reconstituer avec de l'eau pour préparation injectable (EPPI).

Ainsi le conditionnement est composé (Figure 26) :

- d'un flacon unidose contenant la poudre, c'est un agglomérat jaune pâle, cristallin
- d'une seringue pré-remplie d'eau pour préparation injectable
- et de deux aiguilles (injection sous-cutanée ou intramusculaire).



Figure 26 : Composition du vaccin trivalent M-M-R VAXPRO®

Le vaccin reconstitué présente une couleur variable allant de l'orange au rouge, cette variation de couleur est due à une modification de pH, elle ne signe pas une détérioration du vaccin (Thériaque, 2012).

Il s'administre par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée.

Comme tout vaccin il se conserve à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière. Dans ces conditions il est stable 2 ans. Une fois reconstitué, il doit être injecté dans les 8 heures.

– Le PRIORIX® (Figure 27)



Figure 27 : Présentation du vaccin trivalent PRIORIX®

Ce vaccin a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1999 (rectification le 3 août 2005). Il est commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline.

C'est un vaccin viral vivant atténué. Il est composé des souches :

- Schwarz pour la rougeole, titrée à 1000 DICC50
- RIT 4385 (dérivée de la souche Jeryl Lynn) pour les oreillons, titrée à 5000 DICC50
- Wistar RA 27/3 M pour la rubéole. Son titre est de 1000 DICC50.

Ses excipients sont (Thériaque, 2012):

- lactose
- sorbitol
- mannitol
- acides aminés
- azote
- chlorure de sodium
- L-cystine
- chlorure de potassium
- chlorure de calcium
- sulfate de magnésium
- phosphate disodique
- rouge de phénol
- phosphate monopotassique

Il s'agit d'un lyophilisat que le médecin reconstituera avec de l'eau pour préparation injectable grâce à la seringue d'EPPI fournie avec le vaccin. La poudre, avant reconstitution de la solution est de couleur blanchâtre à rose. La solution vaccinale est de couleur orange à rouge, la couleur est variable selon le pH de la solution.

L'administration doit être réalisée dans un délai maximum de 8 heures après la reconstitution.

Le PRIORIX®, contrairement aux ROUVAX® et M-M-R VAXPRO®, n'est indiqué qu'en injection sous-cutanée.

Il se conserve au réfrigérateur, à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

3.3.3. L'efficacité de la vaccination

L'immunité post-vaccinale apparaît environ 15 jours après l'administration du vaccin, elle durerait au moins 20 ans.

Le taux de séroconversion après une dose du vaccin trivalent est de 90 à 95 %. Il est donc très important d'injecter une seconde dose du vaccin pour assurer une séroconversion sûre et efficace.

Dans la prévention de cas de rougeole secondaire par contact, son efficacité est de 92 % (Demicheli, *et al.*, 2012).

L'intérêt du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole n'est plus à démontrer, en effet les avantages d'une vaccination multiple sont nombreux :

- Le premier atout du vaccin trivalent est la potentialisation de la vaccination, il est plus immunogène, la séroconversion est plus efficace.
- L'administration de 3 souches en une fois limite le nombre d'injections.
- De plus, cela évite la recrudescence de cas de rubéole et d'oreillons.

3.3.4. Les effets indésirables

L'effet secondaire le plus fréquent est une réaction au point d'injection caractérisée par une sensation de brûlure et de piquûre de courte durée.

Une réaction fébrile (Dorosz, 2012) est observée dans 15 % des cas, elle peut rarement se compliquer en convulsions hyperthermiques. Cette réaction apparaît entre le 5^{ème} et le 12^{ème} jour suivant la vaccination, elle cède après 24-48 heures. La fièvre peut s'élever à 39 °C. Cette réaction sera prévenue par l'administration d'un antipyrétique tel que du paracétamol.

Une rougeole à minima (Dorosz, 2012) apparaît chez 2 à 5 % des sujets vaccinés. Le catarrhe et l'érythème ne sont pas toujours présents, le signe de Köplick permet le diagnostic de cette rougeole post-vaccinale. Cette réaction dure 3 à 5 jours.

Dans le cas d'une administration du vaccin trivalent les effets indésirables sont plus nombreux. Effectivement 3 souches sont injectées, les réactions post-vaccinales seront donc identiques à celles observées par l'administration du vaccin monovalent auxquelles s'ajoutent les réactions causées par les 2 autres souches.

La souche Jeryl Lynn des oreillons peut être responsable de :

- Une parotidite fugace et indolore, unilatérale
- Une méningite lymphocytaire rapidement réversible
- Des réactions allergiques (néomycine, protéine de l'œuf)

La souche Wistar pour la rubéole peut causer :

- Des arthralgies
- Un exanthème rubéolique
- Des adénopathies
- Une négativation des tests tuberculiques

Les effets indésirables de la vaccination sont nombreux, mais restent exceptionnels. Le bénéfice de la vaccination reste bien supérieur au risque de celle-ci.

3.3.5. Les contre-indications

Le vaccin antirougeoleux (ainsi que les vaccins antirubéoleux et antioreillons) est un vaccin vivant, il est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'un déficit immunitaire congénital ou acquis (patients séropositifs au Virus de l'Immunodéficience Humaine, patients traités par immunodépresseurs, ...).

Il est également contre-indiqué en cas d'hyperthermie ou de maladie infectieuse évolutive (Dorosz, 2012) en raison du risque de convulsions fébriles.

Une allergie vraie aux protéines de l'œuf ou une allergie à la néomycine n'autorise pas l'administration de ce vaccin. De plus toute hypersensibilité connue à un composant du vaccin, une réaction lors de la première injection du vaccin, contre-indique la réadministration du vaccin.

Chez la femme enceinte, il existe un risque de transmission du virus au fœtus. L'administration des vaccins ROUVAX®, PRIORIX® ou M-M-R VAXPRO® est donc contre-indiquée chez la femme enceinte. Cependant en cas de vaccination accidentelle, une interruption volontaire de grossesse n'est pas réalisée systématiquement.

Enfin, l'administration de gamma-globulines dans les 6 semaines précédant (Dorosz, 2012) la vaccination rend le vaccin inefficace. Il est contre-indiqué dans les 6 semaines suivant l'injection de gamma-globulines.

3.4. La couverture vaccinale en France

3.4.1. Les objectifs

La couverture vaccinale en France est insuffisante, le virus de la rougeole continue de circuler.

Le ministère de la santé avait établi un Plan d'élimination de la rougeole en France (Ministère de la santé et des solidarités, 2012), ce plan a été élaboré en 2005 et l'objectif était d'interrompre la transmission endémique du virus de la rougeole d'ici 2010. Dans ce plan il était précisé le taux de couverture vaccinale à atteindre pour 2010.

Ainsi, pour interrompre la circulation du virus, la couverture vaccinale devrait être :

- A 24 mois
 - De 95 % pour la première dose
 - De 80 % pour la seconde dose
- A 6 ans
 - De 90 % pour la seconde dose

Avec une telle couverture vaccinale, 99 % des personnes vaccinées seraient protégées.

3.4.2. La situation

De nombreuses enquêtes ont été réalisées ces dernières années pour évaluer le taux de couverture vaccinale en France pour une dose et pour deux doses. Ces enquêtes sont indispensables à la surveillance vaccinale de la rougeole. En effet la déclaration obligatoire de tout cas de rougeole permet une surveillance épidémiologique de la maladie. Il faut ensuite évaluer le nombre de patients qui ont suivi les recommandations vaccinales. Pour cela le gouvernement met en place des enquêtes réalisées par le ministère de la santé, par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES).

- La couverture vaccinale pour une dose de vaccin

L'InVS et la DREES ont donc recueilli des informations concernant les enfants âgés de 24 mois, ayant reçu une dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole (Tableau 3).

Année	2004	2005	2006	2007
A 24 mois	87,5%	87,2%	89,4%	90,1 %

Tableau 3 : Couverture vaccinale pour une dose de vaccin trivalent, à 24 mois (Institut national de Veille Sanitaire, 2012c).

La couverture vaccinale pour une dose de vaccin est donc en augmentation depuis 2004 jusqu'à 2007, cependant le taux de 90,1 % reste inférieur à la cible.

Grace aux données recueillies par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), nous avons accès au nombre de vaccins trivalents qui ont été remboursés de 2006 à 2010.

On remarque que chez les enfants âgés de moins de trois ans (Figure 28), le nombre de vaccins délivrés en 2009 et 2010 est plus élevé que le nombre de vaccins délivrés entre 2006 et 2008. De plus la quantité de vaccins remboursés en 2009 et en 2010 est équivalente. Les conclusions sont donc les mêmes que celles de l'étude réalisée par la DREES et l'InVS.

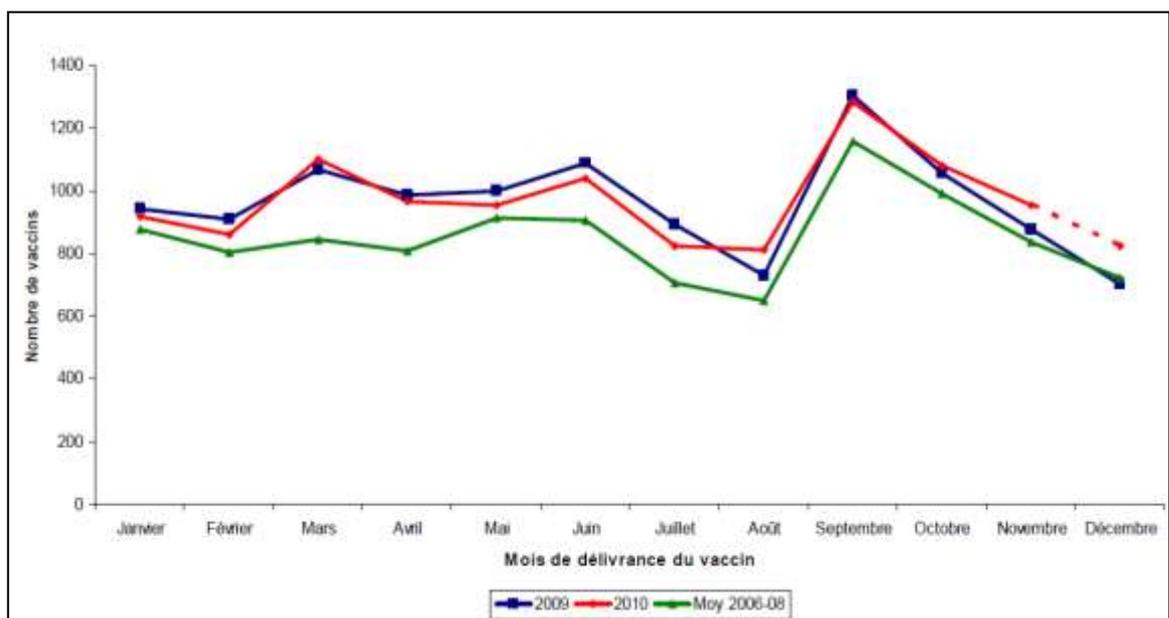


Figure 28 : Nombre de vaccins trivalent remboursés par mois chez les enfants âgés de moins de 3 ans (Ministère chargé de la santé, 2012).

Il semblerait donc que le taux de vaccination chez les nourrissons augmente avec les années.

- La couverture vaccinale pour deux doses

D'après l'enquête triennale de santé scolaire réalisée en 2005-2006 (Ministère chargé de la santé, 2012) :

- 44,3 % des enfants à 6 ans avaient reçu 2 doses du vaccin trivalent
- Contre 28,1% des enfants en 2002-2003.

Ce taux est faible mais il a augmenté de 2002 à 2005.

Une enquête mise en place par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) montre également cette augmentation de la couverture vaccinale pour 2 doses de vaccins (Tableau 4). En effet, en 2008, sur 100 enfants de 24 mois, 40,6 avaient reçu deux doses du vaccin contre 25 en 2005. Entre la deuxième et la troisième année de vie, 69,8% des enfants ont été vaccinés avec deux doses en 2007 contre 52,4 % en 2004.

Année de naissance	2004 (n=5182)	2005 (n=5465)	2006 (n=5490)	2007 (n=5464)	2008 (n=5681)
A 24 mois	19,5 %	25,0%	30,0%	34,4%	40,6%
Entre 24 et 35 mois	52,4 %	58,7%	64,6%	69,8%	-

Tableau 4 : Couverture vaccinale pour 2 doses de vaccin trivalent, en fonction de l'année de naissance (Ministère chargé de la Santé, 2012)

Cette étude met donc en évidence un rattrapage de vaccination plus important chez les enfants de plus de 2 ans qu'avant 2 ans. On observe également une amélioration de la couverture vaccinale pour deux doses de vaccin entre 2004 et 2008.

Ainsi, on constate une augmentation stable de couverture vaccinale pour la deuxième dose, elle reste malheureusement très en deçà des objectifs fixés de 80 % à 24 mois et 90 % à 6 ans.

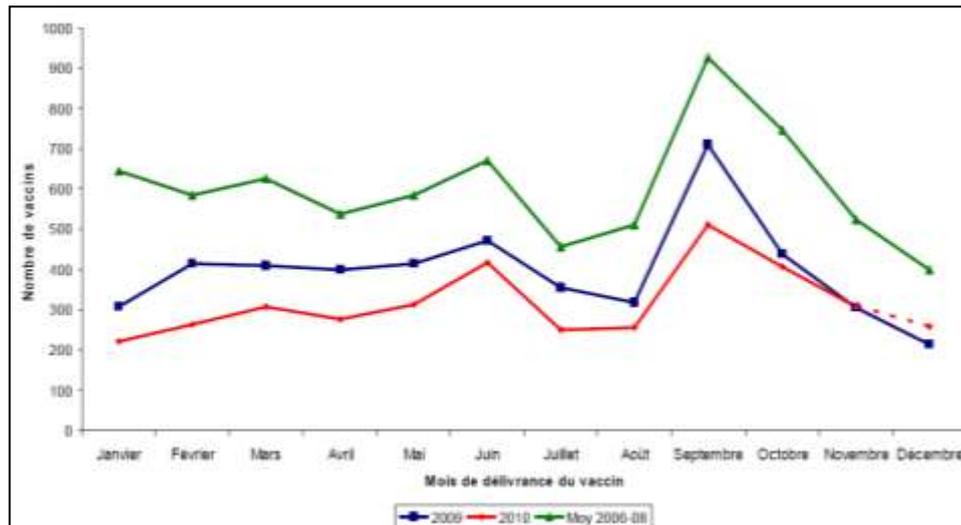


Figure 29 : Nombre de vaccins trivalents remboursés par mois chez les personnes âgés de 3 ans et plus (Ministère chargé de la santé, 2012).

Toutefois, chez les enfants de plus de 3 ans (Figure 29), le nombre de remboursements de vaccin trivalent a diminué de 20 % en 2010 par rapport à 2009 et de 30 % par rapport à la moyenne 2006-2008. Cette diminution de délivrance concernerait donc l'injection de rattrapage puisqu'elle n'est observée que chez les enfants de plus de 3 ans. Il est possible que le rattrapage soit réalisé plus tôt (avant 3 ans) depuis 2009, ce qui expliquerait une décroissance du nombre de vaccins remboursés chez les enfants de plus de 3 ans ces dernières années.

La deuxième dose est absolument nécessaire pour assurer une protection vaccinale complète.

Il semblerait donc que la couverture vaccinale chez les nourrissons pour la première mais aussi pour la deuxième dose augmente au fur à mesure des années.

Actuellement, à 24 mois 90 % des enfants ont reçu la première dose et 55 % ont reçu les deux doses (Rosenheim, 2012). Les objectifs ne sont pas encore atteints, malgré une croissance progressive de la couverture vaccinale en France. La sensibilisation des patients au sujet de l'injection de rattrapage est primordiale.

3.4.3. Les principaux freins à la vaccination

La couverture vaccinale en France reste encore insuffisante. Un certain nombre de causes a pu être identifié.

Tout d'abord, un manque d'informations touche le grand public mais aussi les professionnels de santé. La diffusion de l'information est insuffisante, de plus les professionnels de santé manquent de formation sur les vaccins. Par ailleurs le calendrier vaccinal français, de part sa complexité, constitue un frein certain à la vaccination.

Ensuite, la négligence est un deuxième frein à la vaccination. La vaccination est un acte de prévention primaire, elle s'adresse à des sujets indemnes de la maladie. Il est donc difficile de faire comprendre au patient l'intérêt d'une protection contre une maladie qui parait lointaine voire improbable.

Enfin, une méfiance à l'égard des médicaments en général existe. L'innocuité des vaccins est souvent remise en cause par le grand public, notamment sur la fabrication des vaccins et les complications de l'injection (vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques, vaccin contre la rougeole et autisme...).

Il est important d'identifier ces freins à la vaccination afin de les combattre pour obtenir une couverture vaccinale correcte.

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'incitation à la vaccination contre la rougeole

Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé proche des patients, tient une place primordiale dans l'incitation à la vaccination. Nous pouvons optimiser le suivi vaccinal des patients.

Dans un premier temps, par le biais d'une enquête réalisée auprès des patients fréquentant une pharmacie de l'agglomération nancéenne, il sera intéressant de comprendre et d'évaluer cet arrêt de la croissance de la couverture vaccinale.

Ensuite, les différentes actions mises en place pour pallier cette recrudescence des cas de rougeole seront étudiées.

Enfin, nous concluons avec les outils à utiliser pour inciter à la vaccination.

1. L'enquête réalisée auprès des patients

L'enquête sera d'abord présentée : ses objectifs, son contenu et sa réalisation pratique, puis les différentes réponses obtenues au questionnaire seront présentées et analysées.

1.1. La présentation de l'enquête

1.1.1. Les objectifs

La rougeole est actuellement en recrudescence en France, le nombre de cas de rougeole augmente régulièrement depuis 2010. Ce phénomène est dû à une diminution de la couverture vaccinale de la population.

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité avec le patient, sa disponibilité et son écoute, mais également ses connaissances sur les pathologies et les médicaments, tient une place de choix dans l'incitation des patients à la vaccination contre la rougeole.

Toutefois nous devons comprendre d'où viennent les freins à la vaccination pour cibler notre discours. Les objectifs de l'enquête sont donc :

- D'évaluer les connaissances des patients sur leur santé
- Et de déterminer quelles sont les causes de cette diminution du nombre de patients vaccinés en comprenant d'où viennent cette absence et ce refus de vaccination

Le but est de mettre en œuvre des actions incitatives à la vaccination et ainsi diminuer le nombre de cas de rougeole et leur transmission.

1.1.2. La population ciblée

La population interrogée est constituée des patients fréquentant régulièrement une officine de l'agglomération nancéenne. Il s'agit d'une pharmacie de quartier de taille moyenne. La patientèle est essentiellement régulière, composée en partie de personnes retraitées mais également de jeunes adultes et de jeunes parents.

Il n'était pas intéressant de cibler une tranche d'âge particulière ni un sexe. Au contraire il était plus important de s'adresser à des patients de tous les âges, aux modes de vie différents. Aucune sélection de population n'a donc été effectuée. Toutes les personnes acceptant de répondre au questionnaire sont comptabilisées.

L'échantillon compte 39 patients interrogés oralement à l'officine.

1.1.3. Le questionnaire

Le questionnaire est composé de 3 parties (Annexe 4):

- La première partie est une fiche de renseignement.

L'exploitation du questionnaire nécessite de disposer d'un certain nombre d'informations concernant le patient interrogé, pour pouvoir ensuite interpréter les résultats (notamment le sexe, l'âge et le nombre d'enfants du patient interrogé)

Cette partie est constituée de 4 questions.

- La deuxième partie est une évaluation des connaissances du patient sur la rougeole.

Elle comporte 4 questions.

- La troisième partie s'intéresse à la vaccination contre la rougeole.

Il s'agit du thème le plus intéressant. C'est dans cette partie que nous saurons si le patient est vacciné ou non, pour quelles raisons.

On y trouve 6 questions dont 5 sont composées de plusieurs items.

1.1.4. La réalisation pratique

L'enquête a été réalisée sur une période 4 mois : de mars 2012 à juin 2012.

Afin de répondre aux interrogations que les patients pouvaient se poser en répondant aux questionnaires, j'ai jugé important qu'un professionnel de santé les accompagne. Les patients n'étaient pas seuls pour remplir le questionnaire.

Par souci de temps et pour faciliter l'organisation de l'équipe officinale, seule moi ai procédé à l'interrogation des patients.

J'ai ainsi consacré certains jours de mon stage officinal à la réalisation de cette enquête.

Pour répondre aux différentes questions des patients, une fiche information (Annexe 5) a été rédigée et proposée aux patients. J'ai par ailleurs incité les patients à vérifier leur carnet de vaccination et à l'apporter à la pharmacie si nécessaire.

Les informations recueillies sont évidemment restées anonymes afin de respecter le secret professionnel.

1.2. Les résultats obtenus

Sur les 39 personnes interrogées, 3 n'ont pas souhaité répondre au questionnaire. Nous disposons donc de 36 questionnaires remplis.

1.2.1. La fiche de renseignement

<u>FICHE DE RENSEIGNEMENT</u>				
1/	De quel sexe êtes vous ?			
	Homme	Femme		
2/	Quel est votre âge ?			
	<20 ans	20-30 ans	30-40 ans	>40 ans
3/	Combien d'enfants avez-vous ?			
	1	2	3	4 >4
4/	Quel est l'âge de votre (vos) enfant(s) ?			
.....				

Figure 30 : Première partie du questionnaire : la fiche de renseignement

- Le sexe des répondants (Figure 31)

Sur les 36 personnes qui ont accepté de répondre au questionnaire :

- Huit étaient des hommes
- Vingt-huit étaient des femmes

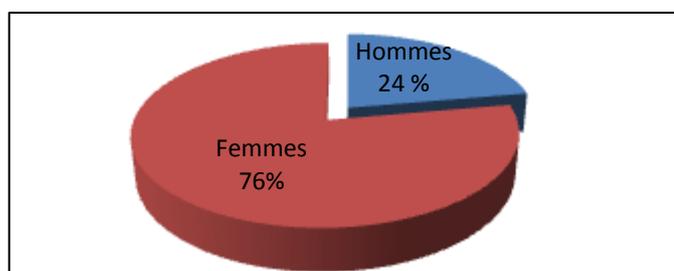


Figure 31 : Répartition des répondants selon le sexe (n=36)

Une majorité de femmes a donc répondu à ce questionnaire, effectivement la fréquentation de l'officine est essentiellement féminine, ce sont très souvent les femmes qui viennent chercher les médicaments prescrits par le médecin ou les conseils, que ce soit pour elles, pour leurs conjoints ou pour leurs enfants.

- L'âge des personnes interrogées (Figure 32)

Tranches d'âge	Nombre de personnes interrogées (n=36)
<20 ans	1
20-30 ans	12
30-40 ans	10
>40ans	13

Tableau 5 : Nombre de personnes interrogées par tranches d'âge

On remarque que toutes les tranches d'âge étaient représentées (Tableau 5), de manière égale, sauf la tranche « Moins de 20 ans » qui n'est composée que d'une personne.

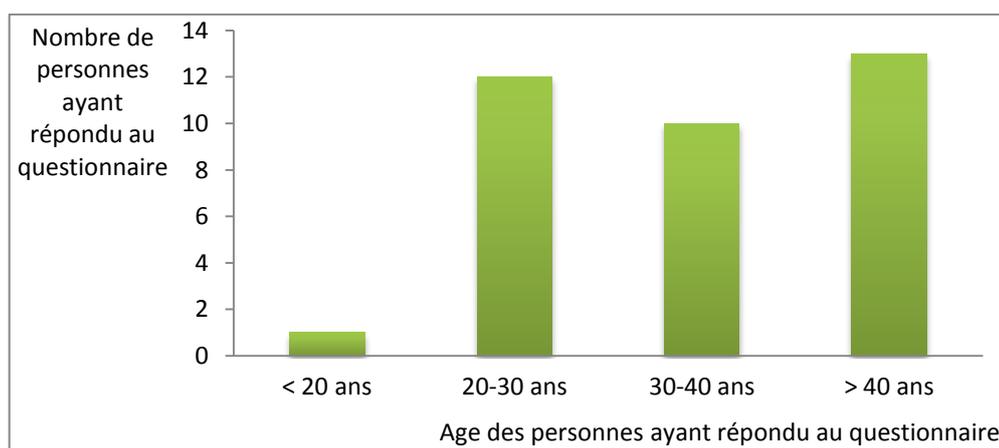


Figure 32 : Ages des personnes ayant répondu au questionnaire (n=36)

- La famille des personnes interrogées (Figure 33)

Parmi les 36 personnes interrogées, 13 n'ont pas d'enfant dont 2 femmes sont enceintes et une personne est en cours d'adoption (Tableau 6). La moyenne est de 1,4 enfant par personne interrogée.

Nombre d'enfants	Nombre de personnes interrogées (n=36)
0	13 (dont 2 enceintes + 1 adoption)
1	7
2	9
3	3
4	2
>4	2

Tableau 6 : Nombre d'enfants des personnes interrogées

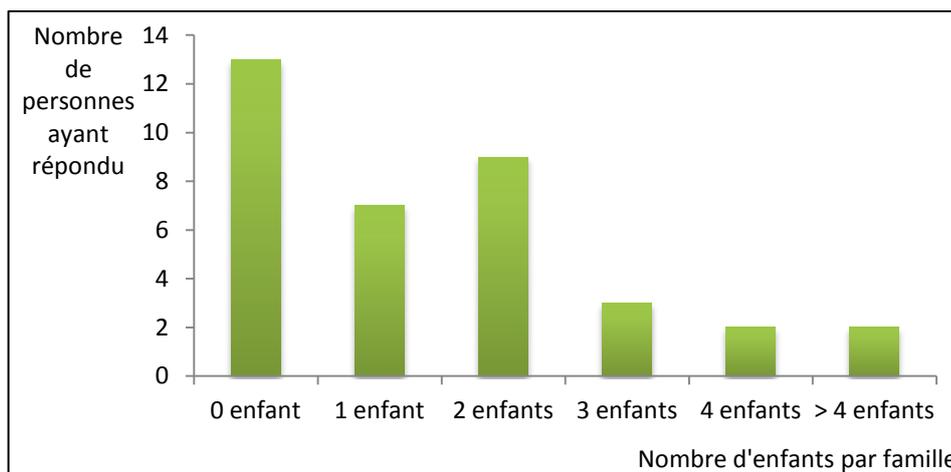


Figure 33 : Nombre d'enfants par personne ayant répondu (n=36)

Age des enfants	<1 an	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans
Nombre d'enfants	4	1	4	1	2	1	4	3	1	1
Age des enfants	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	21 ans
Nombre d'enfants	3	1	3	2	1	1	1	2	2	2
Age des enfants	22 ans	23 ans	24 ans	25 ans	29 ans	31 ans	36 ans	37 ans	39 ans	42 ans
Nombre d'enfants	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1

Tableau 7 : Ages des enfants des familles interrogées

L'âge des enfants est très panaché, allant de 2 mois à 42 ans ; 34 sont mineurs et 18 sont majeurs (Tableau 7).

1.2.2. La rougeole : évaluation des connaissances

LA ROUGEOLE, QUE CONNAISSEZ-VOUS DE CETTE MALADIE ?	
1/	Pour vous, il s'agit d'une maladie Grave Bénigne
2/	Connaissez-vous les risques si votre enfant contracte la rougeole ? OUI NON
3/	Savez-vous comment se transmet cette maladie ? OUI NON
4/	Avant de répondre à ce questionnaire, saviez-vous que la rougeole est une maladie en recrudescence ? OUI NON

Figure 34 : Deuxième partie du questionnaire : la rougeole

- La gravité de la maladie

A la première question sur le caractère grave ou bénin de la rougeole :

- Trente personnes estiment que la rougeole est une maladie grave (dont 4 personnes qui ne savent pas mais qui supposent que c'est une maladie grave car il existe un vaccin)
- Une personne pense que cette maladie est bénigne mais que les complications sont graves
- Une personne a répondu qu'elle était bénigne pour les enfants mais grave si c'est un adulte qui est infecté
- Trois personnes pensent qu'il s'agit d'une maladie bénigne
- Une personne ne s'est pas prononcée (Tableau 8)

Gravité de la maladie	Nombre de personnes interrogées (n=36)
Grave	30
Bénigne mais complications graves	1
Bénigne pour enfants / Grave pour adultes	1
Bénigne	3
Ne sait pas	1

Tableau 8 : Evaluation de la gravité de la rougeole

- Les risques de la rougeole (Figure 35)

Concernant les risques de la rougeole :

- Neuf personnes affirment connaître les risques dont 1 personne cite les pneumopathies et 3 personnes évoquent les encéphalopathies
- Vingt-sept personnes ne connaissent pas les risques (Tableau 9)

Risques de la rougeole	Nombre de personnes interrogées (n=36)
Connaissent les risques	9
Ne connaissent pas les risques	27

Tableau 9 : Connaissance des risques de la rougeole

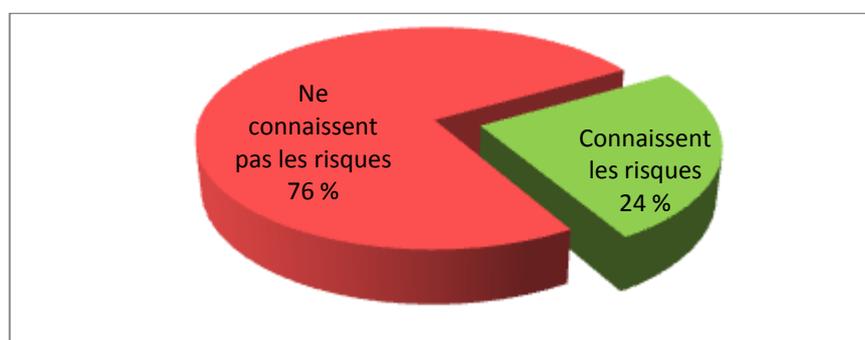


Figure 35 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole et des personnes ne connaissant pas les risques (n=36)

Les personnes qui ont des enfants semblent mieux informées sur les risques de la rougeole que les personnes qui n'en ont pas (Figure 36). Effectivement sur les 36 personnes interrogées, 24 % connaissent les risques s'ils contractent la rougeole. Parmi les 23 personnes interrogées qui ont des enfants, 34 % des personnes connaissent les risques contre 8 % des personnes interrogées sans enfants.

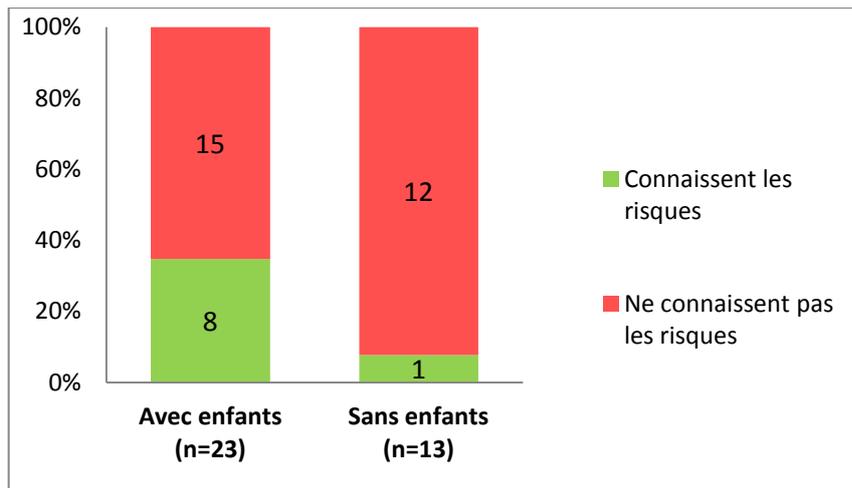


Figure 36 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole ou non en fonction de la présence d'enfants dans le foyer ou non (n=36)

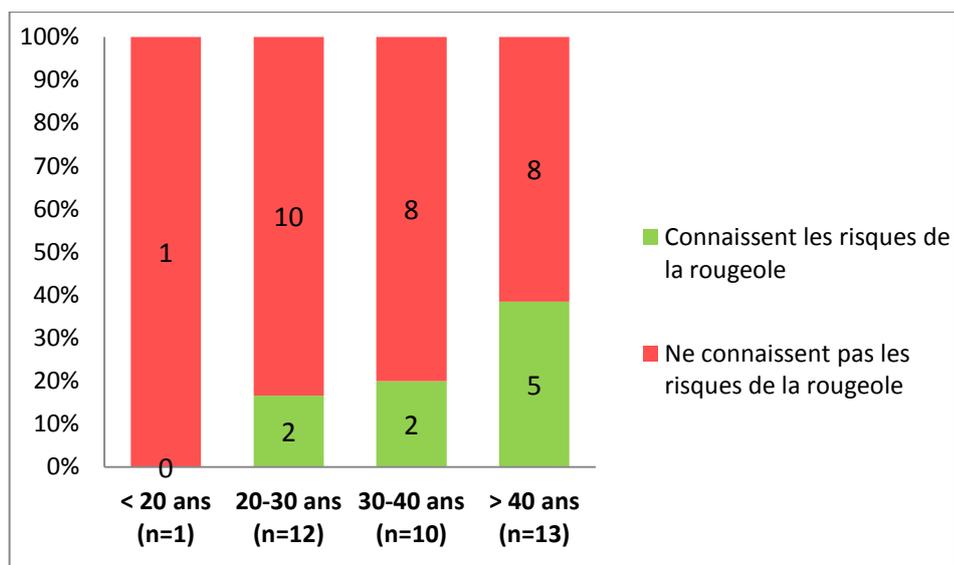


Figure 37 : Répartition des personnes connaissant les risques de la rougeole ou non en fonction de leur âge (n=36)

Par ailleurs, il semble que les personnes plus âgées soient mieux informées sur les risques de la rougeole. Plus du tiers (38 %) des personnes de plus de 40 ans connaissent les risques tandis qu'à peine 20 % des personnes interrogées ayant entre 20 et 30 ans les connaissent (Figure 37).

- La transmission de la rougeole (Figure 38)

Onze patients savent que le virus de la rougeole se transmet par contact direct, notamment par la salive. Ainsi, 25 personnes interrogées ne savent pas comment se transmet cette maladie. (Tableau 10)

Transmission du virus de la rougeole	Nombre de personnes interrogées (n=36)
Connaissent le mode de transmission	11
Ne connaissent pas le mode de transmission	25

Tableau 10 : Connaissance du mode de transmission du virus de la rougeole

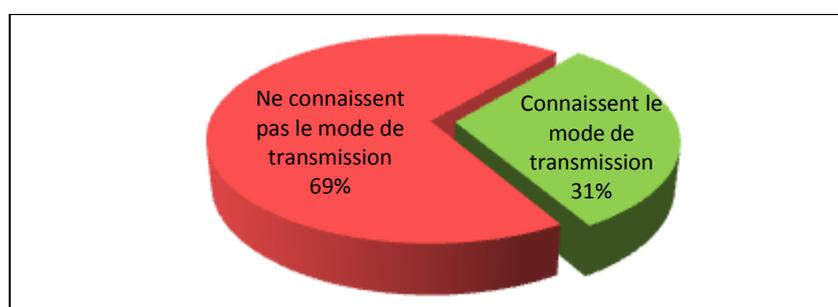


Figure 38 : Répartition des personnes connaissant le mode de transmission de la rougeole et des personnes ne connaissant pas son mode de transmission (n=36)

- La recrudescence des cas de rougeole (Figure 39)

Enfin, parmi les 36 patients interrogés 20 patients avaient connaissance de la recrudescence des cas de rougeole en France et 16 n'en avaient pas entendu parler. (Tableau 11)

Recrudescence des cas de rougeole	Nombre de personnes interrogées (n = 36)
Sont informés	20
Ne sont pas informés	16

Tableau 11 : Connaissance de la recrudescence des cas de rougeole en France

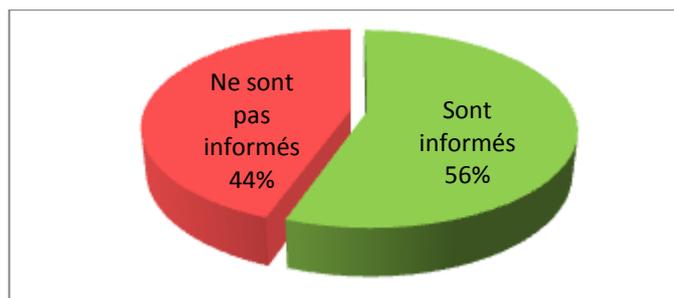


Figure 39 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole et des personnes non informées (n=36)

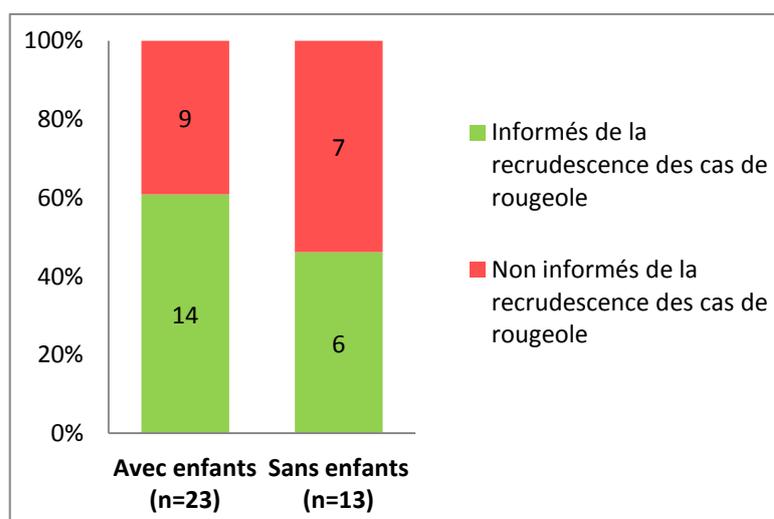


Figure 40 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole ou non, selon la présence d'enfants dans le foyer (n=36)

Les personnes interrogées avec enfants sont mieux informées de la recrudescence des cas de rougeole que les personnes interrogées sans enfants. Effectivement, plus de la moitié (61 %) des personnes interrogées avec des enfants est informée de la recrudescence des cas de rougeole en France tandis que 46 % des personnes interrogées sans enfants sont informées de cette recrudescence (Figure 40).

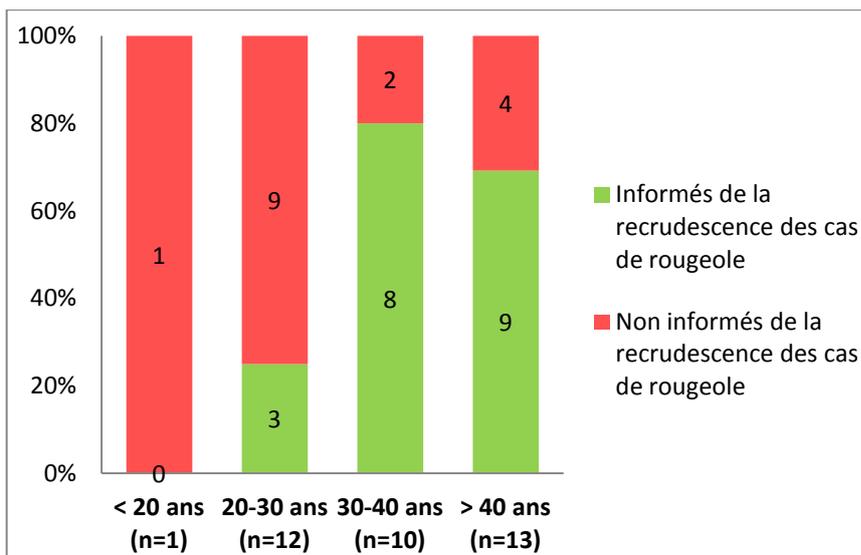


Figure 41 : Répartition des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole ou non, en fonction de l'âge (n=36)

De plus, les personnes interrogées plus âgées (de plus de 30 ans) semblent mieux informées sur les récentes épidémies de rougeole (Figure 41). Effectivement 85 % des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole sont âgées de plus de 30 ans (40 % de 30 à 40 ans et 45 % de plus de 40 ans) (Figure 42).

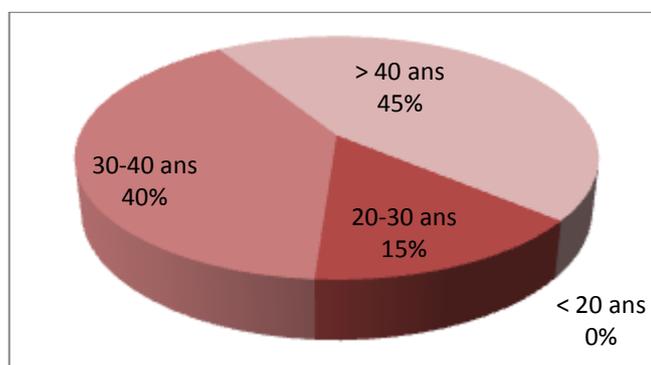


Figure 42 : Répartition des âges des personnes informées de la recrudescence des cas de rougeole (n=20)

1.2.3. La vaccination contre la rougeole

LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

1/ Savez-vous si votre (vos) enfant(s) et vous-même êtes protégés contre la rougeole ?
OUI NON

Si oui, êtes-vous protégés ?
OUI NON

Si oui, de quelle manière êtes vous protégés, vous et votre (vos) enfant(s) ?

Parce que vous avez contracté la rougeole

Parce que vous êtes vaccinés

2/ Si votre (vos) enfant(s)n'est (ne sont) pas vacciné(s), quelles en sont les raisons ?

La rougeole semble être une maladie peu grave

Par manque d'information

Opposition à la vaccination en général (Fausses idées : lien vaccin-autisme, ...) ?

A cause des effets indésirables suite à la vaccination

Par peur de la pique

Par négligence/oubli

Contre-indication du médecin (raisons médicales)

Recommandation du médecin (non favorable à la vaccination)

Autres :

Si votre (vos) enfant(s) est (sont) vacciné(s), s'agit-il :

D'une démarche personnelle

D'une incitation du médecin/pédiatre

La vaccination a été réalisée par :

Le généraliste Le pédiatre

3/ Vous sentez-vous bien informé quant à la vaccination contre la rougeole ?
OUI NON

Pour vous quel est l'intérêt de la vaccination ?

Protection personnelle

Protection des proches

Protection de la population générale

4/ Avez-vous effectué l'injection de rappel ?
OUI NON

Connaissez-vous son intérêt ?
OUI NON

Figure 43 : Troisième partie du questionnaire : la vaccination contre la rougeole

- Le statut immunitaire
 - Le statut immunitaire de la personne interrogée (Figure 44)

La première question de cette partie concerne le statut immunitaire du patient et de ses enfants.

Vingt-neuf personnes connaissent leur statut immunitaire quant à la rougeole. Sept personnes ne connaissent pas leur propre statut immunitaire. (Tableau 12)

Statut immunitaire de la personne interrogée	Nombre de personnes interrogées (n=36)
Connu	29
Inconnu	7

Tableau 12 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire

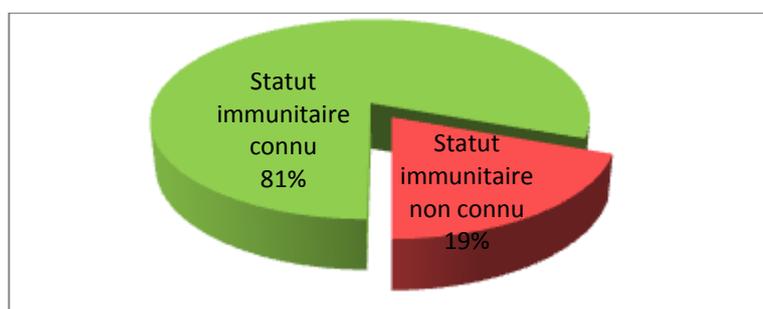


Figure 44 : Connaissance du statut immunitaire des personnes interrogées (n=36)

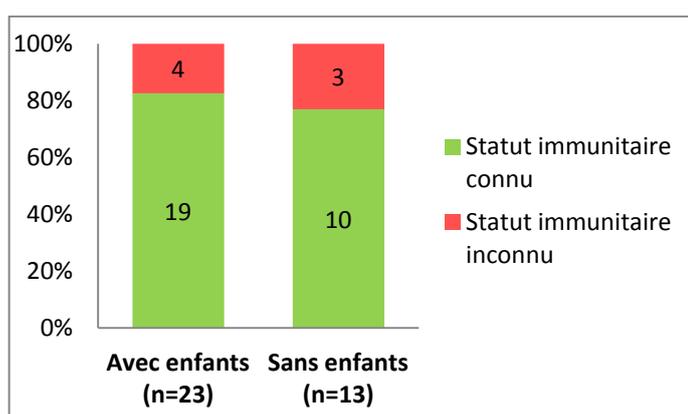


Figure 45 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire ou non, en fonction de la présence d'enfants dans le foyer (n=36)

La figure 45 montre que la présence d'enfants dans le foyer n'influe pas sur la connaissance du statut immunitaire des parents. La proportion de personnes connaissant leur statut immunitaire est similaire pour les personnes avec enfants et sans enfants.

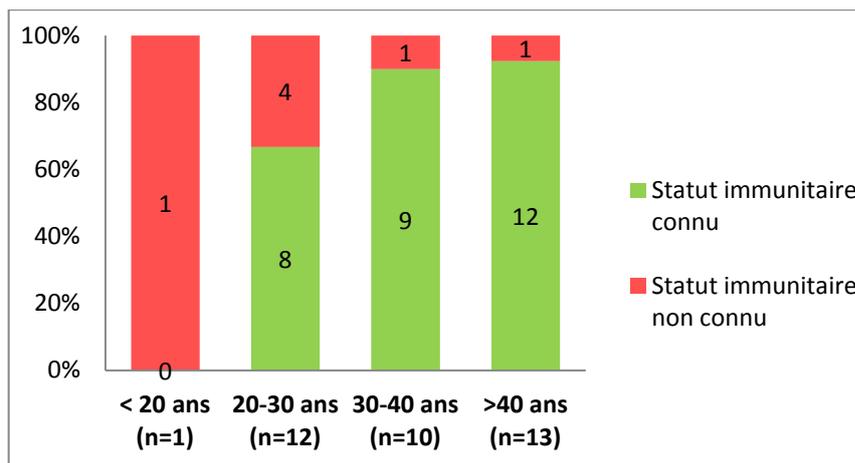


Figure 46 : Répartition des personnes connaissant leur statut immunitaire ou non, en fonction de leur âge (n=36)

Il semble que les personnes plus âgées (de plus de 30 ans) soient plus attentives à leur santé puisqu'elles sont plus nombreuses à connaître leur statut immunitaire (Figure 46). La majorité (72 %) des personnes connaissant leur statut immunitaire sont âgées de plus de 30 ans.

De plus, parmi les 29 personnes connaissant leur statut immunitaire, seule 1 personne n'est pas protégée, les autres personnes interrogées sont toutes protégées : 23 personnes ont été vaccinées et 6 ont eu la rougeole (une personne a contracté la rougeole et a ensuite été vaccinée) (Tableau 13) (Figure 47).

Statut immunitaire	Nombre de personnes interrogées (n=29)
Absence de protection	1
Protection par la vaccination	23
Protection naturelle par le virus	6

Tableau 13 : Statut immunitaire des patients le connaissant

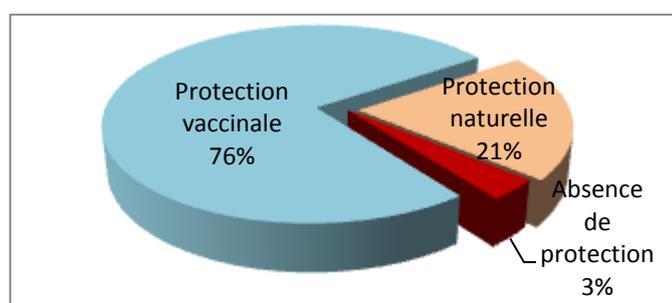


Figure 47 : Répartition des différents statuts immunitaires des patients le connaissant (n=29)

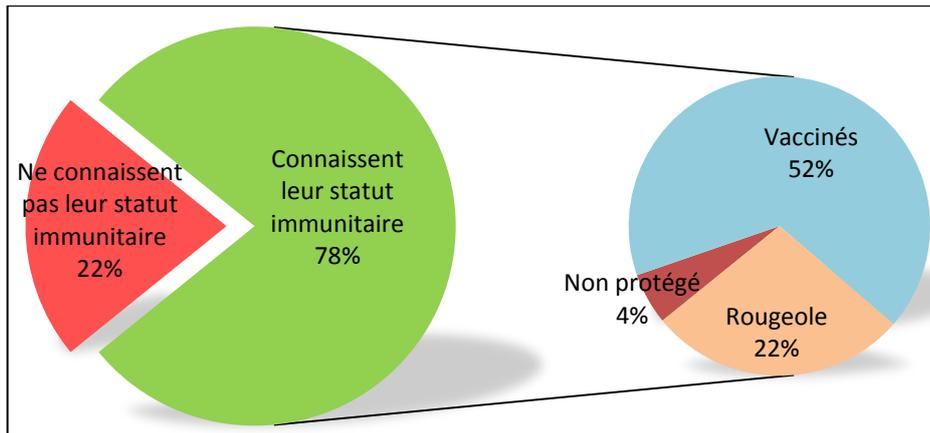


Figure 48 : Statut immunitaire des personnes interrogées ayant des enfants (n=23)

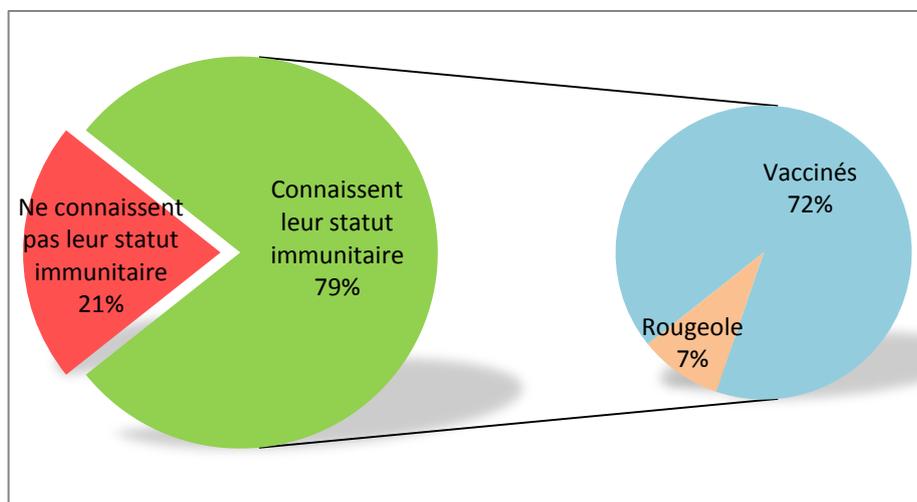


Figure 49 : Statut immunitaire des personnes interrogées sans enfants (n=13)

On remarque que la présence ou non d'enfants dans le foyer n'influe pas sur la connaissance du statut immunitaire (Figure 48 et Figure 49). Cependant, les personnes avec enfants sont moins vaccinées (52 %) que les personnes qui n'ont pas d'enfants (72 %).

- Le statut immunitaire des enfants (Figure 50 et 51)

Parmi les 23 personnes interrogées qui ont des enfants, 22 personnes connaissent le statut immunitaire de leur(s) enfant(s) :

- 3 enfants ne sont pas protégés (dont 1 enfant de moins d'un an)
- 18 personnes ont fait vacciner leur(s) enfant(s)
- 1 personne affirme que son enfant a eu la rougeole (Tableau 14)

Statut immunitaire des enfants	Nombre de personnes interrogées (n=22)
Enfants non protégés	3
Enfants vaccinés	18
Enfants ayant eu la rougeole	1

Tableau 14 : Statut immunitaire des enfants des personnes interrogées

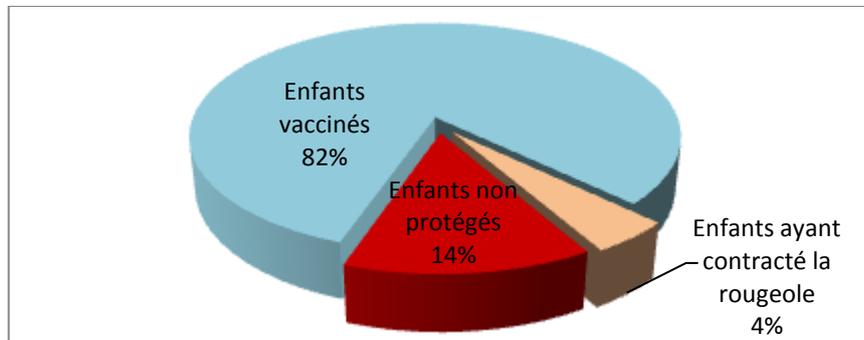


Figure 50 : Statut immunitaire des enfants des personnes qui ont répondu au questionnaire (n=22)

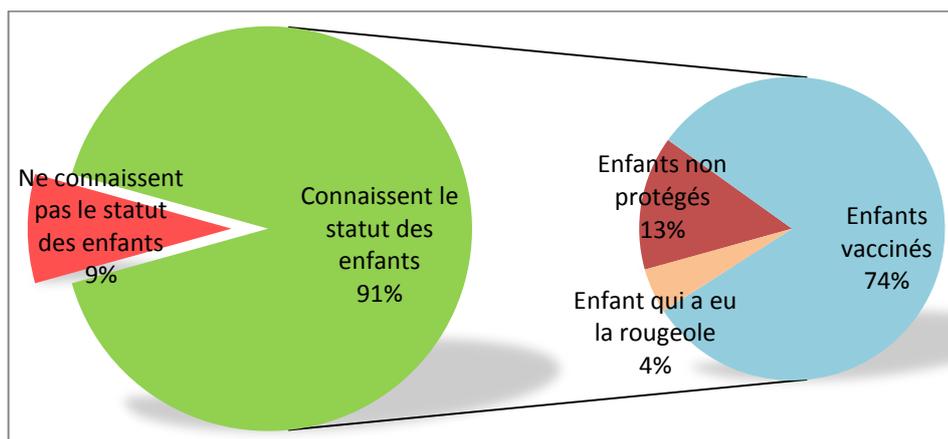


Figure 51 : Statut immunitaire des enfants des personnes interrogées (n=23)

- La vaccination des enfants (Figure 52)

Parmi les 18 personnes ayant fait vacciner leur(s) enfant(s) :

- L'incitation du médecin a permis la vaccination de 12 familles
- Pour 3 personnes, la vaccination est une démarche personnelle
- Pour 3 personnes, il s'agit d'une démarche personnelle et le médecin a incité à la vaccination (Tableau 15)

Ainsi 15 des familles ayant fait vacciner les enfants l'ont fait par incitation du médecin, 82 % des enfants sont donc vaccinés grâce aux recommandations d'un professionnel de santé.

Raison de la vaccination	Nombre de personnes ayant répondu (n=18)
Démarche personnelle	3
Incitation du médecin	12
Les deux raisons	3

Tableau 15 : Raisons de la vaccination des enfants

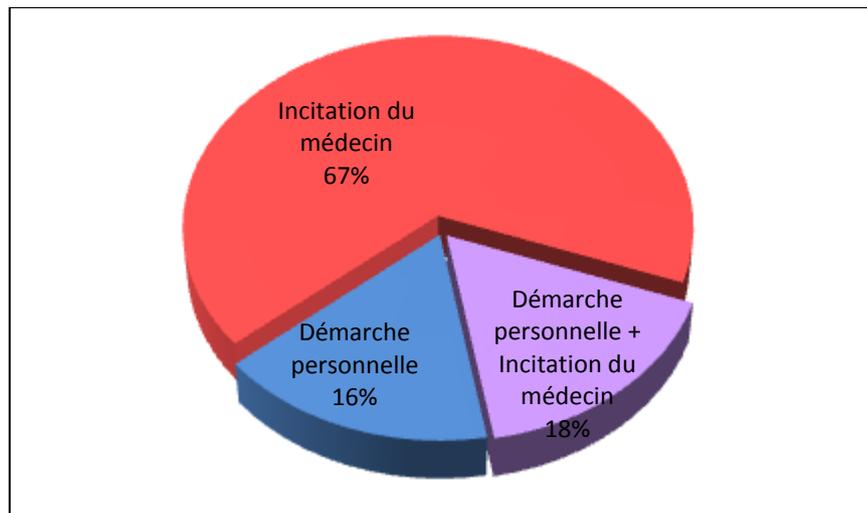


Figure 52 : Répartition des différentes raisons de la vaccination des enfants des personnes interrogées (n=18)

La vaccination a été réalisée par un pédiatre pour 11 des 18 personnes dont les enfants sont vaccinés. Sept familles ont été vaccinées par le médecin généraliste. Avec 65 % des enfants vaccinés par le pédiatre, il semble que celui-ci soit le plus proche des familles pour inciter à la vaccination des enfants. Cependant le rôle du médecin généraliste a son importance puisqu'il vaccine tout de même un grand nombre d'enfants (35% des vaccinations sont réalisées par celui-ci).

Concernant les 3 personnes qui n'ont pas souhaité faire vacciner leurs enfants, on retrouve comme raison de ce refus une opposition générale à toute vaccination. La première personne estime que la rougeole est une maladie peu grave et préfère utiliser les médecines naturelles de type phytothérapie ou homéopathie.

La seconde personne qui s'oppose à la vaccination évoque une recommandation de son médecin homéopathe qui aurait expliqué la nécessité pour l'enfant de fabriquer « ses propres anticorps ».

Il semble donc que les personnes qui refusent la vaccination sont des personnes avec un profil de médecine naturelle.

La troisième personne qui n'a pas fait vacciner son enfant évoque un manque d'information.

- L'intérêt du vaccin contre la rougeole

A la question « Vous sentez-vous bien informés quant à la vaccination contre la rougeole ? », 19 personnes répondent affirmativement contre 17 personnes répondant négativement. La moitié des personnes se sent donc suffisamment informée.

Deux des trois personnes non vaccinées pensent être suffisamment informées. En outre 6 des 7 personnes ignorant leur statut immunitaire reconnaissent ne pas être suffisamment informées, 87 % des personnes ignorant leur statut immunitaire ne se sentent pas suffisamment informées sur la vaccination contre la rougeole.

Par ailleurs, les personnes avec enfants se sentent mieux informées (Figure 53) puisque 65% des personnes avec enfants se sentent bien informées quant à la vaccination contre la rougeole, contre 29 % des personnes sans enfants.

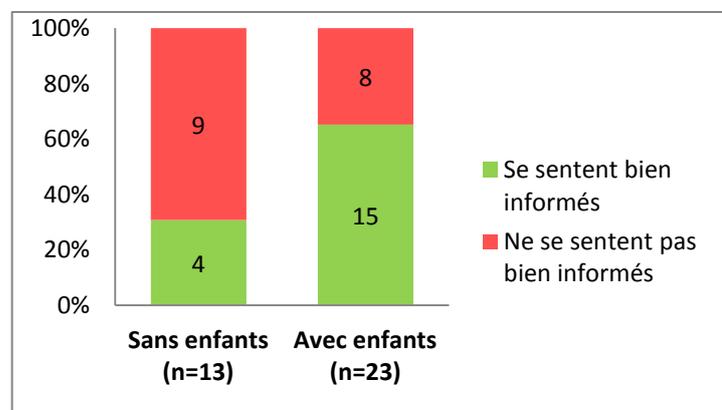


Figure 53 : Répartition des personnes se sentant bien informées ou non quant à la vaccination contre la rougeole, en fonction de la présence d'enfants dans le foyer ou non (n=36)

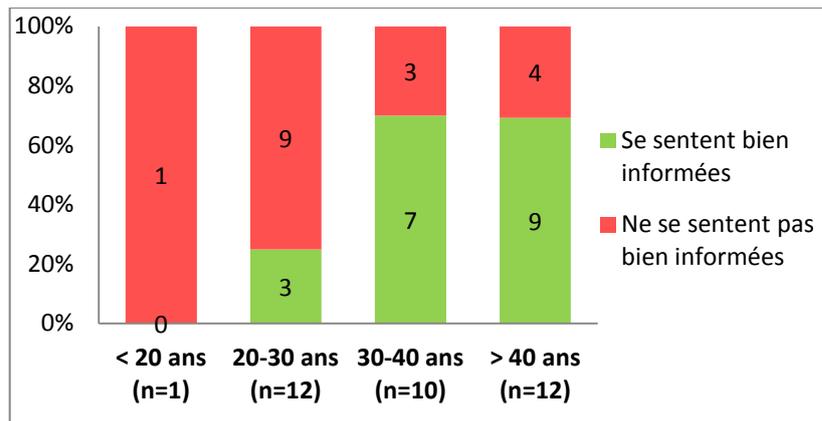


Figure 54 : Répartition des personnes se sentant bien informées ou non quant à la vaccination contre la rougeole, en fonction de leur âge (n=36)

Les personnes plus âgées semblent mieux informées sur la vaccination contre la rougeole (Figure 54). En effet 70 % des personnes interrogées de 30 à 40 ans et 75 % des personnes interrogées de plus de 40 ans se sentent bien informées sur les recommandations vaccinales de la rougeole.

La seconde question concerne l'intérêt de la vaccination (Tableau 17) (Figure 55). Il s'agit d'une question à choix multiples, les réponses sont :

- La protection personnelle
- La protection des proches
- La protection de la population générale

Parmi les 36 personnes interrogées, 2 personnes n'ont pas répondu à cette question car elles suivent les recommandations de leur médecin.

Intérêt de la vaccination	Nombre de personnes ayant répondu (n=34)
Protection personnelle	32 (94,1%)
Protection des proches	21 (61,8%)
Protection de la population générale	19 (55,9%)

Tableau 16 : Intérêt de la vaccination selon les personnes interrogées

Ainsi, plus de la moitié de la population interrogée a conscience de l'intérêt de la vaccination dans un objectif d'éradication du virus de la rougeole, pour une protection générale (Tableau 16).

	Nombre de personne ayant répondu (n=32)
Protection personnelle uniquement	11
Protection personnelle + Protection des proches	4
Protection personnelle + Protection des proches + Protection de la population générale	17

Tableau 17 : Répartition des réponses des personnes pensant que l'intérêt de la vaccination est une protection personnelle

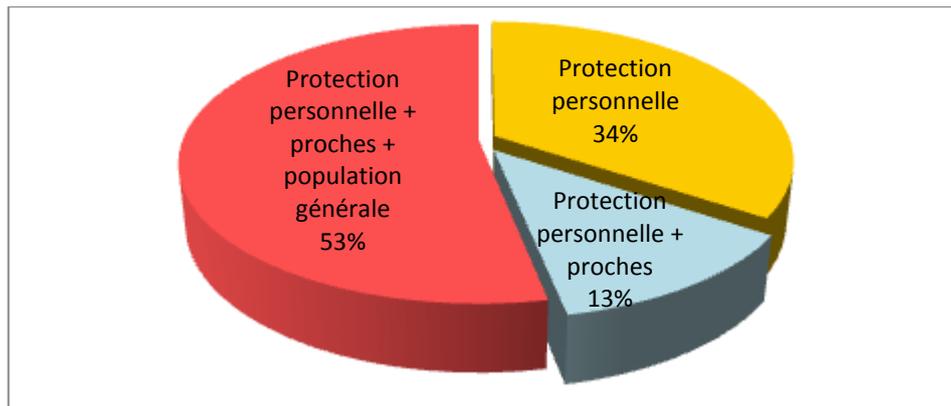


Figure 55 : Avis des personnes interrogées quant à l'intérêt de la vaccination (n=32)

- Le rappel
 - Le rappel des personnes interrogées (Figure 56 et 57)

Vingt-trois personnes sont vaccinées, parmi ces 23 personnes interrogées :

- 16 ont réalisé le rappel
- 6 ne savent pas si le rappel a été effectué
- 1 personne affirme qu'elle n'a pas fait l'injection de rappel (Tableau 18).

Injection de rappel	Nombre de personnes interrogées (n=23)
Réalisée	16
Non réalisée	1
Ne sait pas	6

Tableau 18 : Rappel des personnes vaccinées

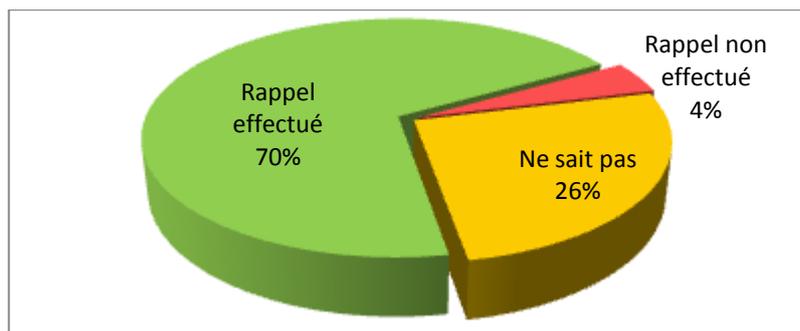


Figure 56 : Rappel des personnes vaccinées (n=23)

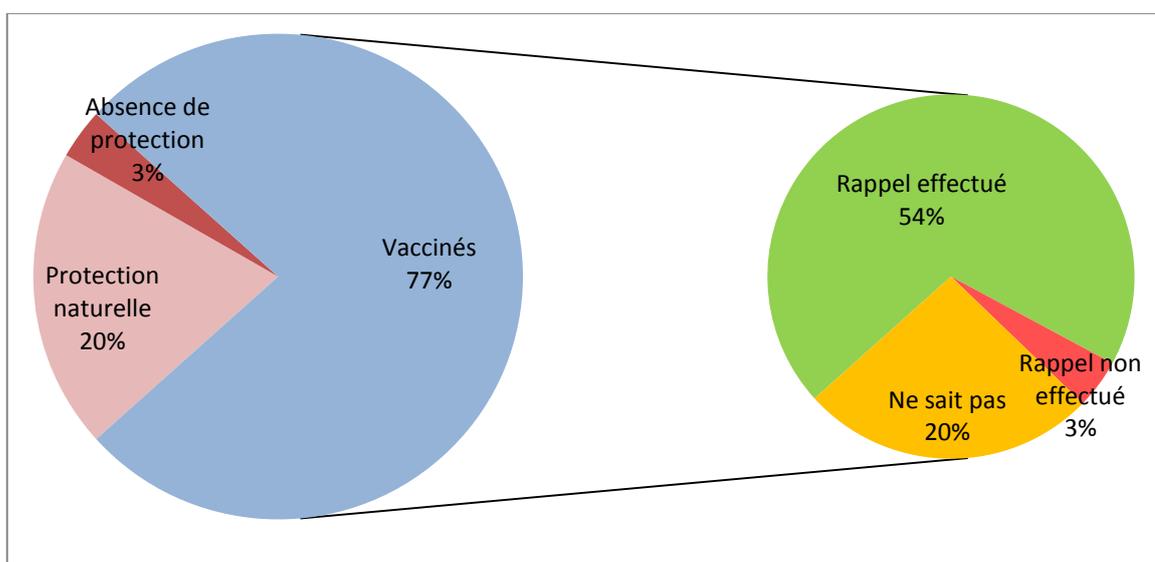


Figure 57 : Répartition des statuts immunitaires complets des patients ayant répondu qu'ils connaissaient leur statut immunitaire (n=29)

- Le rappel des enfants des personnes interrogées (Figure 58 et 59)

Sur les 18 enfants vaccinés, 15 ont réalisé le rappel de vaccination de la rougeole. Deux personnes ne savent pas si leur(s) enfant(s) a (ont) eu le rappel de vaccination de la rougeole. Un enfant n'a pas réalisé le rappel. (Tableau 19)

Injection de rappel	Nombre de personnes interrogées (n=18)
Réalisée	15
Non réalisée	1
Ne sait pas	2

Tableau 19 : Rappel des enfants vaccinés

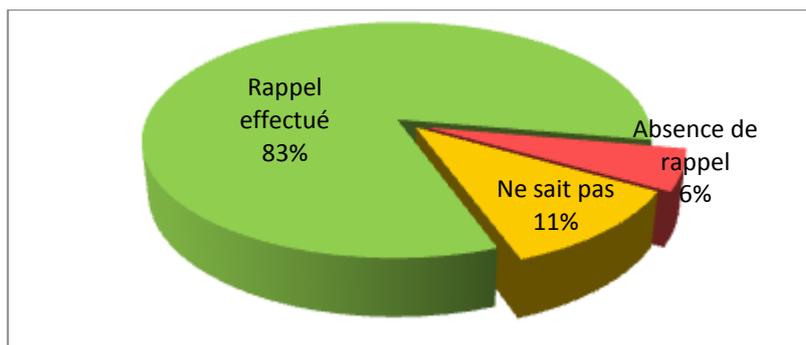


Figure 58 : Rappel de vaccination des enfants vaccinés (n=18)

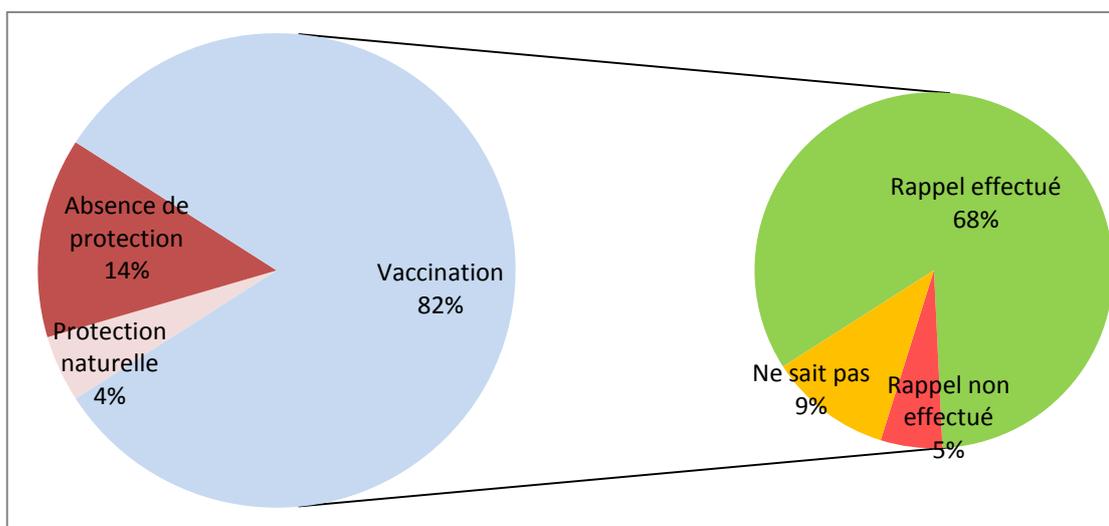


Figure 59 : Répartition des statuts immunitaires complets des enfants dont les parents ont répondu qu'ils connaissent leur statut immunitaire

	Nombre de personnes vaccinées sans enfants (n=10)	Nombre de personnes vaccinées avec des enfants (n=13)	Nombre de personnes dont les enfants sont vaccinés (n=18)
Rappel réalisé	5	11	15
Rappel non réalisé	0	1	1
Ne sait pas	5	1	2

Tableau 20 : Répartition des personnes ayant réalisé le rappel selon l'absence ou la présence d'enfants dans le foyer

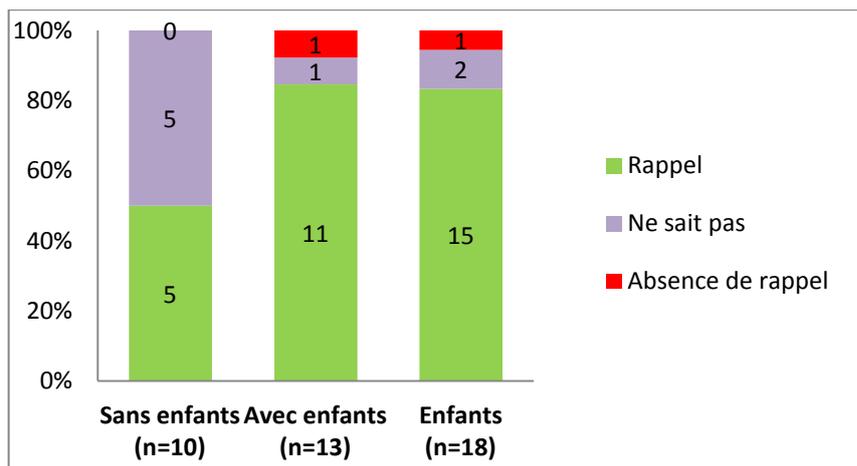


Figure 60 : Répartition des personnes ayant effectuées l'injection de rappel en fonction de la présence d'enfants dans le foyer

Les personnes vaccinées qui ont des enfants réalisent mieux le protocole complet de vaccination (Tableau 20), 85 % d'entre elles ont réalisé l'injection de rappel tandis que 50 % des personnes vaccinées sans enfant l'ont réalisée (Figure 60).

○ L'intérêt du rappel de vaccination (Figure 61)

Concernant l'utilité de l'injection de rappel, 20 personnes connaissent son intérêt. Les réponses ont été considérées exactes si la personne parlait de stimulation de l'immunité. Une personne a parlé d'injection de rattrapage.

Seize personnes ne connaissent pas l'intérêt du rappel.

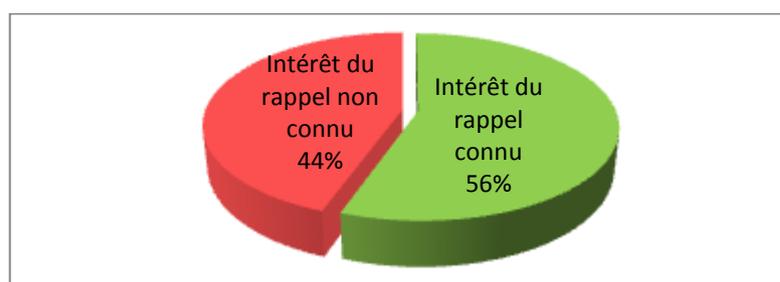


Figure 61 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non (n=36)

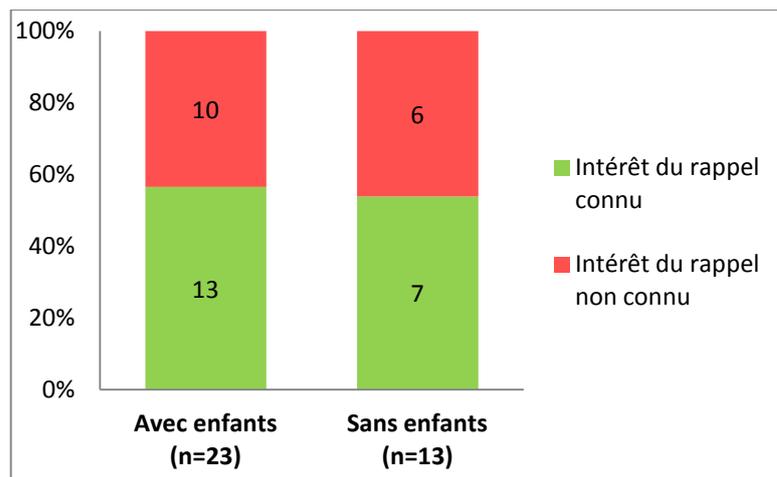


Figure 62 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non, selon la présence d'enfants dans le foyer (n=36)

La figure 62 ne montre pas d'influence de la présence d'enfants dans le foyer sur la connaissance de l'intérêt du rappel.

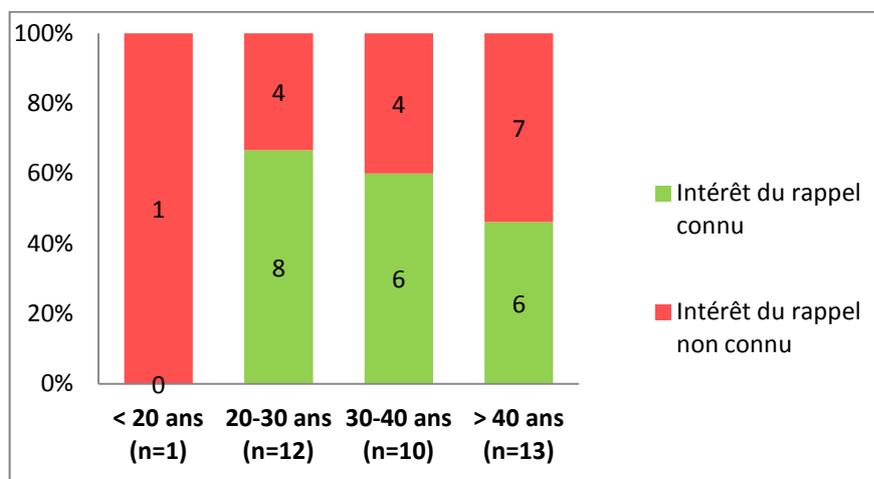


Figure 63 : Répartition des personnes connaissant l'intérêt du rappel ou non, selon leur âge (n=36)

Il semblerait que les personnes jeunes (20 à 30 ans) soient mieux informées sur le rappel de vaccination que les personnes plus âgées (de plus de 40 ans) (Figure 63). Cette différence n'est toutefois pas nette.

- Le prix du vaccin

Cette question n'a pas été posée. En effet, sa réponse n'apportait pas d'information supplémentaire. De plus les personnes interrogées savaient toutes que le vaccin contre la rougeole est remboursé et la question du prix de vente n'était pas pertinente.

- Le vaccin trivalent

Dix-sept personnes savent que le vaccin contre la rougeole est le plus souvent associé à la vaccination contre les oreillons et contre la rubéole. Ainsi un peu plus de la moitié des personnes interrogées ne connaissent pas les 3 maladies contre lesquelles le vaccin trivalent protège. (Tableau 21)

Nombre de personnes ayant répondu (n=36)	
Connaissent le vaccin trivalent	17
Ne connaissent pas le vaccin trivalent	19

Tableau 21 : Nombre de personnes connaissant le vaccin trivalent

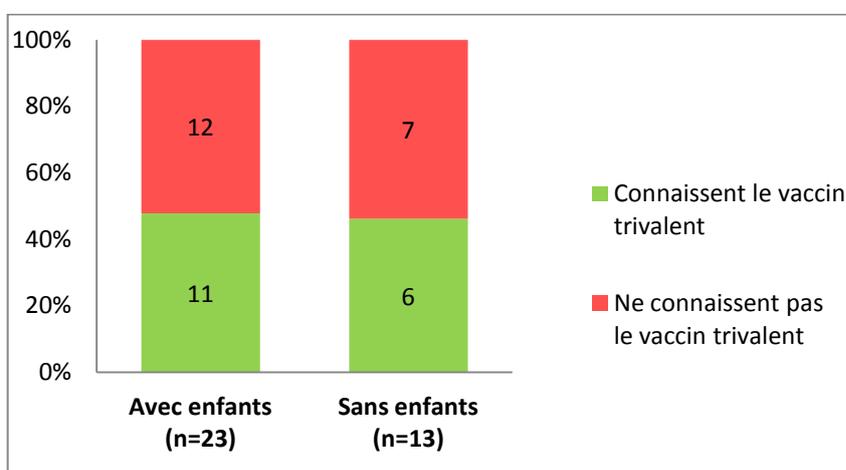


Figure 64 : Répartition des personnes connaissant le vaccin trivalent en fonction de la présence d'enfants dans le foyer (n=36)

La présence d'enfants ou non dans le foyer n'influe pas sur la connaissance du vaccin trivalent (Figure 64).

Par ailleurs l'âge des personnes interrogées n'influe pas non plus sur la connaissance du vaccin trivalent (Figure 65).

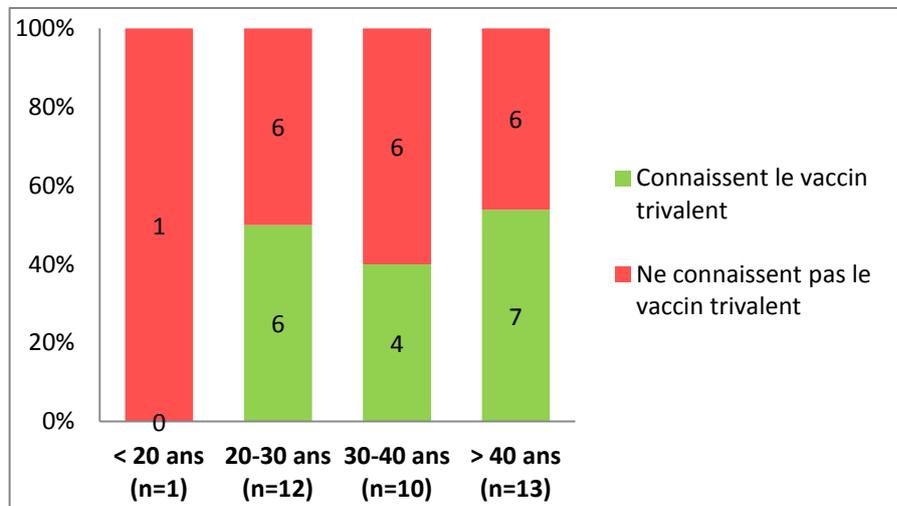


Figure 65 : Répartition des personnes connaissant le vaccin trivalent en fonction de l'âge (n=36)

Parmi les 23 personnes vaccinées, 22 personnes ont souhaité une protection contre les 3 maladies. Seule une personne a souhaité se vacciner plus particulièrement contre les oreillons, il s'agit de la personne qui a contracté la rougeole et qui a ensuite été vaccinée.

Parmi les 18 familles dont les enfants sont vaccinés, 17 le sont pour une protection contre les 3 maladies. Une personne a souhaité vacciner son enfant contre les oreillons car elle pense que cette maladie est plus grave.

Une très grande majorité des personnes interrogées souhaite donc une protection à la fois contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Seule 2 personnes sont intéressées plus particulièrement par une protection contre les oreillons. On remarque qu'aucune personne ne souhaite une protection anti-rubéoleuse spécifique alors que cette maladie peut être très grave, notamment chez la femme enceinte.

1.3. La synthèse et la conclusion de l'enquête

1.3.1. Un manque d'information

Ce questionnaire réalisé auprès d'une quarantaine de patients met d'abord en évidence un manque d'information certain des patients : sur leur santé, sur la pathologie.

En effet, plus des 3 quarts des patients interrogés ne connaissent pas les risques de la rougeole. Presque la moitié des personnes interrogées (44 %) n'a pas entendu parler de la recrudescence des cas de rougeole en France et donc des nouvelles recommandations de vaccination et de revaccination.

De plus, près de 20 % des personnes interrogées ne connaissent pas leur statut immunitaire quant à la rougeole, ils ne savent pas s'ils sont protégés contre le virus de la rougeole. Près de la moitié des personnes interrogées reconnaissent ne pas être suffisamment informées sur la vaccination contre la rougeole. Une grande majorité des personnes ignorant leur statut immunitaire (87 %) ne se sentent pas suffisamment informé. Ils sont donc ouverts à l'information.

Cependant 13 % des personnes ne connaissant pas leur statut immunitaire sont suffisamment informé et n'ont pas envie d'en savoir plus. Il s'agit de personnes jeunes, âgées de 20 à 30 ans, ces personnes sont donc concernées par les nouvelles recommandations vaccinales contre la rougeole. Il semble donc très important de réussir à sensibiliser cette population, population qui fréquente peu les cabinets médicaux ou les pharmacies.

Quant aux personnes opposées à la vaccination, elles se sentent suffisamment informées. Ces personnes semblent difficiles à convaincre car elles pensent avoir toutes les informations nécessaires à leur décision.

Le pharmacien d'officine se doit donc de promouvoir la vaccination, notamment contre la rougeole mais également contre d'autres maladies.

Par ailleurs, il est important que les patients comprennent l'intérêt multiple de la vaccination :

- Le principal intérêt et le plus évident est la protection personnelle. En vaccinant son enfant ou en se faisant vacciner, des anticorps sont fabriqués créant une protection contre la maladie
- Le deuxième intérêt est la protection des proches, si nous ne contractons pas la maladie nous ne pouvons pas la transmettre aux personnes que nous côtoyons, notamment les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées (immunodéprimés, chez qui la rougeole peut avoir de graves conséquences)
- Enfin, le troisième intérêt de la vaccination est une protection de la population. En effet l'objectif d'un vaccin est d'empêcher la circulation de l'agent pathogène, ainsi on parlera d'éradication si l'agent pathogène ne circule plus du tout. Pour réduire, voire arrêter la circulation de la rougeole, 95 % des enfants de 24 mois doivent avoir reçu une dose du vaccin et 80 % doivent avoir reçu les deux doses. Le vaccin a donc un intérêt de santé publique, il concerne toutes les personnes.

Parmi les personnes ayant accepté de répondre au questionnaire, 55 % ont conscience que la vaccination permet une protection de la population en général. Ce taux est déjà important, mais il reste des personnes à convaincre. Par ailleurs, il existe sans doute un biais de subjectivité, les réponses étaient suggérées puisque cette question était à choix multiples, quelques personnes ont donc pu répondre à tout sans réellement être conscientes de l'intérêt de la vaccination.

On remarque donc un manque d'information évident. Il semblerait que la population soit ouverte à l'information, l'information doit cependant venir à elle. Une minorité de patients fait la démarche d'aller chercher l'information. Quelques personnes ont clairement exprimé leur désintérêt, notamment les plus jeunes (moins de 30 ans), mais la majorité des personnes était intéressée et souhaitait en savoir plus sur le virus de la rougeole et son vaccin.

Par ailleurs les personnes jeunes sont les moins informées, il s'agit pourtant de la population la plus concernée.

La présence d'enfants dans le foyer permet une meilleure information sur la vaccination. Les parents semblent donc avoir un accès plus facile à la vaccination que les personnes sans enfants. Les parents sont peut être plus amenés à consulter les médecins ou à se rendre dans les pharmacies.

1.3.2. Un taux de vaccination insuffisant

Concernant la vaccination, 64 % des personnes interrogées savent qu'elles sont vaccinées contre la rougeole. Parmi les personnes connaissant leur statut immunitaire (81 %), 76 % d'entre elles affirment être vaccinées. Ce pourcentage est assez éloigné des objectifs pour obtenir une éradication du virus de la rougeole. Par ailleurs, la présence d'enfants dans le foyer semble liée à une moindre vaccination des parents (52 % des parents sont vaccinés contre 72 % des personnes sans enfants). Cependant cette différence peut s'expliquer par l'âge plus avancé des parents qui ont pu être immunisés dans leur enfance par le virus de la rougeole. En effet 21 % de la population interrogée est protégée par une contamination par le virus de la rougeole, il s'agit uniquement de personnes de plus de 40 ans. Pour ces personnes, le vaccin n'était pas encore dans le calendrier vaccinal, la rougeole était encore une maladie de la petite enfance qu'il était normal de contracter.

Les personnes de 20 à 30 ans interrogées sont moins attentives à leur santé car 1 tiers d'entre elles ne connaît pas son statut immunitaire. Cependant les 2 tiers connaissant leur statut immunitaire sont tous vaccinés. C'est-à-dire que 100 % des personnes connaissant leur statut immunitaire sont vaccinées, chez les personnes âgées de 20 à 30 ans.

Seule une personne affirme ne pas être protégée. Il existe sans doute un biais de déclaration, les personnes répondant à un professionnel de santé pro-vaccination, peut être n'ont-elles pas osé s'affirmer « anti-vaccin ».

Une proportion de 74 % des personnes répondant au questionnaire et ayant des enfants savent que leur(s) enfant(s) est (sont) vacciné(s) et 81 % des personnes connaissant le statut immunitaire de leur(s) enfant(s) affirment qu'ils sont protégés par la vaccination. Le taux de vaccination des enfants est donc plus élevé que celui des personnes interrogées, il reste cependant éloigné des recommandations.

Par ailleurs, 14 % des parents affirment que leur(s) enfant(s) ne sont pas protégés : 3 familles n'ont pas souhaité vacciner leur(s) enfant(s). Les raisons invoquées sont un recours aux médecines naturelles. Il paraît important et utile d'expliquer aux patients que le vaccin n'est pas contre-nature. L'enfant fabrique aussi ses propres anticorps dans ce cas.

Concernant le rappel, le taux de personnes connaissant leur statut est encore moindre. A peine 47 % des personnes interrogées savent qu'elles sont vaccinées et que le rappel a été réalisé. Moins de la moitié des personnes interrogées est sûre d'être totalement protégée contre la rougeole.

Comme précédemment, les enfants sont mieux vaccinés. 65 % des parents savent que leur(s) enfant(s) a (ont) reçu les 2 doses de vaccins. Parmi les enfants vaccinés, 83 % ont effectué le rappel.

L'incitation du médecin a permis la vaccination de 82 % des enfants vaccinés. Le professionnel de santé a donc un rôle primordial dans l'incitation à la vaccination.

Enfin, la vaccination est réalisée essentiellement pour une protection contre la rougeole mais également contre les oreillons et la rubéole. Seules 2 personnes ont souhaité une vaccination plus particulière contre les oreillons. Par ailleurs personne n'a cité la rubéole alors que l'échantillon interrogé est composé de 2 femmes enceintes.

Le taux de vaccination de la population interrogée est bas. Les objectifs nationaux de couverture vaccinale sont loin d'être atteints.

De plus il paraît primordial de responsabiliser la population quant à leur santé et notamment à la prévention primaire.

1.3.3. Les causes de ce taux de vaccination encore insuffisant

Le questionnaire a permis de déterminer les différentes raisons pouvant être responsables de la baisse du taux de vaccination contre la rougeole en France.

Dans un premier temps, il semble primordial de sensibiliser la population notamment les plus jeunes. Pour réussir à les sensibiliser, il est nécessaire de trouver des moyens de communication actuels tels que le net ou les applications Smartphones. Il faut également trouver les mots justes pour leur faire comprendre l'intérêt de la vaccination, en effet il s'agit de jeunes gens en bonne santé. Le pharmacien tient donc un rôle très important, il pourra sensibiliser les patients qui viennent à l'officine.

Ensuite, il faut également convaincre les jeunes parents de l'importance de la vaccination de leurs enfants mais également de vérifier leur propre statut immunitaire. En effet, il existe un risque de transmission de la rougeole à l'enfant puisqu'il ne sera pas vacciné avant l'âge d'un an.

Enfin, les personnes opposées à la vaccination restent toujours à convaincre. La vaccination n'est pas un acte contre-nature, l'enfant fabrique ses propres anticorps.

2. Les actions déjà menées pour inciter à la vaccination

Un certain nombre d'actions ont déjà été menées pour inciter à la vaccination.

2.1. La campagne nationale pour la vaccination contre la rougeole

Un site internet, www.info-rougeole.fr, est disponible. Il a été créé par le ministère de la Santé ainsi que par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Ce site internet répond aux questions que peuvent se poser les patients sur la rougeole et son vaccin. Toutefois, ce site n'est pas connu du grand public, il s'adresse pourtant à lui. Les patients doivent aller chercher l'information, ce n'est pas l'information qui vient à eux.

Parallèlement à la création de ce site internet, des dépliants et des affiches ont été édités. Cette campagne a débuté en mars 2011. Ces documents semblent s'adresser uniquement aux médecins généralistes, les brochures et les affiches ont été distribuées dans les cabinets médicaux, en revanche aucune campagne pour la promotion de la vaccination contre la rougeole n'a été mise en place dans les officines.

2.2. Le nouveau programme national d'amélioration de la politique vaccinale

Un nouveau programme national pour la vaccination a été établi par la Direction Générale de la Santé (2012-2017). Ce programme est planifié sur cinq années : de 2012 à 2017.

Il se décompose en cinq axes :

- La simplification du calendrier vaccinal et de l'accès aux données du carnet de vaccination
- La facilitation de l'accès à la vaccination, notamment par une vaccination sur les lieux de vie (écoles, universités, médecine du travail) mais aussi par une simplification du circuit de vaccination en médecine libérale (mise à disposition des vaccins directement au cabinet médical)
- L'incitation à la vaccination : formation des professionnels de santé et communication auprès des patients
- L'amélioration du suivi et de l'évaluation de la politique vaccinale : développement d'indicateurs de suivi et évolution de la pharmacovigilance
- Et la promotion de la recherche sur les vaccins

Ce programme national d'amélioration de la politique vaccinale a été établi notamment pour vaincre l'épidémie de rougeole qui sévit actuellement en France mais aussi à cause de la pandémie grippale et de l'endémie à méningocoques B en Haute Normandie et en Picardie.

2.3. La semaine européenne de la vaccination

Chaque année, en Europe, une semaine est spécialement dédiée à la vaccination. La dernière a eu lieu du 21 au 27 avril 2012 et avait pour thème en France la vaccination des jeunes adultes. Il s'agissait de sa sixième édition. L'objectif de cette semaine est d'informer et de sensibiliser le grand public mais aussi les différents professionnels de santé.

2.4. L'information relayée par la presse

Enfin, le sujet a été largement repris dans la presse cette année.

En effet, la presse grand public s'est intéressée à cette recrudescence des cas de rougeole en France. On retrouve un article sur ce thème dans Sciences et Avenir n°771 de mai 2011. Le journal régional L'Est Républicain a également publié des articles sur ce sujet : le 24 novembre 2011, le 31 mai 2012 et le 30 septembre 2012.

La presse médicale a également relayé le sujet : de multiples articles ont été publiés dans le Moniteur des Pharmacies (n°2902, n°2925, n°2929, n°2942, n°2943), l'Impact Pharmacien a également publié des articles dans les numéros 304 et 333, le Quotidien du Pharmacien n° 2867 et le Quotidien du médecin n°9120 s'intéressent à la rougeole, le Porphyre n°479, magazine destiné aux préparateurs en pharmacie et le Porphyre Hors série de juin 2012 traitent également ce sujet.

2.5. L'opération rougeole à Montpellier

Les Unions Régionales de Professionnels de Santé (URPS) de pharmaciens et médecins du Languedoc Roussillon, en association avec la CPAM de l'Hérault ont organisé un projet pour diminuer le nombre de cas de rougeole dans la région. En effet, cette région est la plus atteinte en France.

Ainsi un projet nommé Cartovaccins est mis en place depuis juin 2012. La couverture vaccinale contre la rougeole, les oreillons et la rubéole a été évaluée quartier par quartier, l'objectif étant de cibler les zones sensibles. Cette étude de la couverture vaccinale a permis l'élaboration d'une carte de la ville (Figure 65). Un groupe Cartovaccins, composé de médecins et de pharmaciens, doit désormais développer des outils afin de communiquer et de vacciner la population. Ces outils seront donc déclinés différemment selon le profil vaccinal du quartier concerné.

3. Les actions à mener pour obtenir un meilleur taux de vaccination

La nouvelle politique de vaccination porte ses fruits, puisque le nombre de cas de rougeole est en décroissance en France ces derniers mois. Il reste cependant de nombreux efforts à fournir, car pour obtenir une éradication de la rougeole le taux de couverture vaccinale devra être bien plus élevé qu'actuellement.

La création d'une brochure explicite pour les patients est la première initiative à mettre en place. Le développement du carnet de vaccination électronique est également une action à mener rapidement, afin d'améliorer le suivi vaccinal. Enfin une simplification des recommandations vaccinales pour les professionnels de santé comme pour les patients serait bénéfique.

3.1. La réalisation d'une brochure à distribuer aux patients

Dans le cadre de ce travail, nous avons réalisé une brochure pouvant être utile aux patients. Le but n'est pas d'informer mais d'ouvrir le dialogue, afin que les patients s'intéressent à leur statut vaccinal pour l'actualiser.

Ainsi le prototype de brochure (ou dépliant) se veut simple mais explicite. Sa forme de seringue va permettre d'interpeller et d'encourager les patients à l'ouvrir. Le contenu reste simple et conseille au patient de s'adresser à un professionnel de santé.

Le dépliant est composé de trois parties (Annexe 6).

- La première de couverture représente une seringue, on identifie clairement le message grâce à l'inscription « Vaccin contre la rougeole ». Le symbole de la seringue affiche un sourire et de grands yeux afin de

dédramatiser l'acte d'injection et la douleur qui peut être ressentie lors d'une vaccination.

- La deuxième page du dépliant incite la personne à vérifier son statut vaccinal. Le ton interrogatif ne culpabilise pas le patient, l'objectif est de rendre le patient responsable et de le forcer à se poser des questions sur sa santé, notamment sur son statut vaccinal quant à la rougeole.
 - Ensuite, la troisième page reprend 3 messages clairs et simples sur la rougeole :
 - La rougeole est une maladie grave
 - Il existe un vaccin simple, sûr et efficace
 - La vaccination ne nécessite que 2 injections, toutes deux indispensables à une protection complète
- Enfin, la dernière ligne incite le patient à engager la discussion sur ce sujet avec un professionnel de santé.

3.2. La mise en place du carnet de vaccination électronique (CVE)

Les carnets de vaccination actuels sont sous forme papier. Ils sont en général conservés durant l'enfance par les parents. A l'âge adulte, le carnet vaccinal devient souvent illisible ou introuvable. Les recommandations vaccinales évoluent sans cesse, il est donc important de disposer des informations vaccinales anciennes afin de mettre à jour les vaccinations le nécessitant.

Le Groupe d'Etude en Préventologie (GEP) a créé un carnet de vaccination électronique (CVE). Il est accessible sur Internet, sur le site mesvaccins.net. Le GEP est une association ayant pour but d'améliorer la prévention des maladies, il est composé de médecins, pharmaciens et biologistes (MesVaccins.net, 2012).

3.2.1. Les avantages du CVE

Le carnet de vaccination électronique (CVE) présente de nombreux intérêts :

- Son principal atout est son accessibilité, il est disponible sur Internet. Ainsi, contrairement au carnet de vaccination papier, il n'est pas perdu, il reste visible à vie.

Par ailleurs cet accès via Internet le rend visualisable n'importe où. Le patient peut le visualiser à son domicile, grâce à son identifiant et à son code d'accès. Le pharmacien peut le visualiser à l'officine, à condition que le patient lui ait confié le code de partage de son carnet de vaccination électronique.

Malgré un accès sur Internet le CVE reste sécurisé. Les informations sont stockées sur un hébergeur agréé de santé. Le patient accède uniquement à son carnet de vaccination grâce à son identifiant et son code d'accès. Le professionnel utilise la Carte de Professionnel de Santé (CPS) pour accéder aux informations.

- Le second intérêt du CVE est la personnalisation du protocole de vaccination. En effet le calendrier vaccinal est complexe, les recommandations vaccinales varient selon chaque patient (insuffisant cardiaque, femme enceinte, professionnel de santé, etc.), le CVE va donc prendre en compte les caractéristiques de chaque patient pour adapter les recommandations vaccinales.

Lors de la création du carnet de vaccination électronique, un questionnaire est adressé au patient afin d'adapter les recommandations vaccinales à l'état de santé et aux conditions de vie du patient.

- Le CVE est validé par un professionnel de santé (médecin et pharmacien).

- Le site MesVaccins.net est un outil très intéressant pour le pharmacien et le préparateur en pharmacie, de nombreuses informations sont mises à jour régulièrement : les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) sont disponibles pour chaque vaccin, les recommandations vaccinales générales pour chaque vaccin sont également en ligne.
- Enfin, le CVE permet d'avertir le patient qu'il doit réaliser une vaccination ou un rappel de vaccination. L'avertissement se fait soit par SMS (Short Message Service), soit par e-mail. Ce système d'avertissement s'adresse plus particulièrement aux personnes les plus négligentes, qui ne sont pas attentives à leur santé. De cette manière le patient ne peut pas oublier de rappel.

L'objectif à terme est d'obtenir une coordination entre les professionnels de santé :

- le pharmacien délivre le produit et inscrit la délivrance du vaccin dans le CVE,
- le médecin valide la vaccination qu'il réalise,
- le patient peut accéder à ses informations de santé et est prévenu des rappels à réaliser.

3.2.2. Les améliorations à apporter au CVE

Malgré les nombreux atouts du CVE, quelques points restent à améliorer.

A ce jour, il n'existe pas d'application Smartphone du CVE. Ce genre de communication est indispensable pour les jeunes patients notamment. Le CVE pourrait être accessible directement sur tout Smartphone, ciblant ainsi la population la plus jeune et donc la plus concernée par la revaccination contre la rougeole.

Par ailleurs, actuellement, seul le groupe PHR (un groupement pharmaceutique) a « acheté l'accès » au carnet de vaccination électronique. PHR commercialise le CVE *via* la société Référence web. Ainsi le CVE peut être distribué dans toutes les pharmacies, par la société Référence web.

Le problème posé actuellement est le coût de l'installation du CVE dans toutes les officines, de plus aucune rémunération n'est prévue pour ce genre de service. Effectivement, la création d'un CVE réclame au minimum 30 minutes. Au cours de mon stage de pratique professionnelle, j'ai rédigé une procédure de création d'un carnet de vaccination électronique (Annexe 7). Cette procédure s'adresse aux préparateurs et pharmaciens travaillant dans une officine équipée du CVE

Ainsi, à l'heure où les prescriptions électroniques commencent à voir le jour, un carnet de vaccination électronique semble indispensable. Il serait toutefois judicieux de prévoir un système de prescription et de délivrance du vaccin simplifié afin d'éviter au patient de multiples aller-retour chez le médecin puis à la pharmacie, puis chez le médecin. Effectivement, actuellement, le pharmacien est souvent contraint « d'avancer » le vaccin au patient qui revient ensuite à l'officine avec la prescription du médecin, il serait donc intéressant de simplifier cela. *Via* le CVE, le médecin pourrait prescrire le vaccin, le pharmacien a ensuite accès au CVE et délivre le vaccin prescrit. Le système de médecin propharmacien, qui disposerait directement des vaccins au cabinet médical, ne semble pas être la solution la plus adaptée. En conservant le rôle de prescripteur pour le médecin et le rôle de dispensateur pour le pharmacien, la sécurité du patient est assurée. A terme, il serait envisageable et intéressant d'insérer le CVE dans le dossier médical personnel (DMP).

Le CVE représente donc une grande avancée en termes de santé publique, il reste toutefois à l'installer dans chaque officine et dans les cabinets médicaux.

3.3. La simplification des recommandations vaccinales

La dénomination de vaccins obligatoires et de vaccins recommandés mériterait d'être réévaluée. En effet le retour à une obligation de certaines vaccinations plutôt qu'une recommandation clarifierait la situation actuelle qui peut laisser supposer que certains vaccins ne sont plus indispensables aux yeux des patients mais aussi de certains professionnels de santé (notamment le vaccin trivalent Rougeole, Oreillons, Rubéole). Les vaccins contre la poliomyélite, la diphtérie et le tétanos sont de vieux vaccins, lors de leur entrée dans le calendrier vaccinal ils ont été déclarés obligatoires. Aujourd'hui les vaccins ne sont plus obligatoires, la politique actuelle est à la responsabilisation des patients. Les « nouveaux » vaccins sont donc désormais recommandés mais plus obligatoires. Une simplification des recommandations vaccinales et une harmonisation permettraient un conseil plus clair.

CONCLUSION

Malgré les décès causés chaque année par la rougeole, cette maladie garde sa réputation de maladie infantile peu grave.

Nous avons rappelé dans un premier temps que la rougeole est une maladie causée par un *Morbillivirus*. Elle peut avoir de graves complications, telles que des pneumopathies et des encéphalites. Il n'existe pas de traitement spécifique à la rougeole, en outre un vaccin est disponible pour s'en protéger.

La deuxième partie a donc été dédiée à la vaccination. La protection conférée au sujet vacciné utilise les processus de l'immunité naturelle, il s'agit d'une protection active et spécifique d'un antigène. Les vaccins disponibles actuellement sont des vaccins préventifs (comme le vaccin contre la rougeole) mais de nombreuses recherches sont en cours pour le développement de vaccins thérapeutiques. Le vaccin contre la rougeole est entré dans le calendrier vaccinal français en 1983. Depuis cette date les recommandations vaccinales contre la rougeole ont évolué, actuellement il est préconisé de réaliser la première injection à 12 mois et une injection de rattrapage à 24 mois. L'objectif d'élimination de la rougeole en France prévue pour 2010 n'a pu être atteint, la couverture vaccinale étant insuffisante.

Ainsi, la dernière partie de notre travail s'appuie sur une enquête réalisée auprès d'une quarantaine de patients fréquentant une pharmacie de quartier. Nous avons mis en évidence un manque d'information certain de la population quant au vaccin contre la rougeole. Des stratégies pour améliorer la couverture vaccinale ont ensuite été développées : la réalisation d'une brochure à distribuer en officine, la mise en place du carnet de vaccination électronique, ainsi que la simplification des recommandations vaccinales.

Même si l'épidémie semble s'atténuer et que le nombre de cas de rougeole déclarés reste stable depuis décembre 2011, la mise à jour du statut vaccinal (notamment chez les jeunes de 20 à 30 ans) reste d'actualité. De nombreux efforts seront nécessaires pour augmenter la couverture vaccinale et atteindre un taux de vaccination de 95 % pour la première dose et de 80 % pour la seconde dose à 24 mois. En effet les actions de prévention primaire telles que la vaccination sont indispensables dans un pays développé comme la France.

Le pharmacien apparaît comme le professionnel de santé le mieux placé pour sensibiliser les patients à l'importance de la vaccination et les accompagner pour améliorer le suivi vaccinal. Il est certain qu'une coordination entre médecins et pharmaciens est indispensable à l'amélioration de la couverture vaccinale. Le carnet de vaccination doit être un outil de communication entre chacun des professionnels de santé que le patient doit consulter.

Ainsi le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité et spécialiste du médicament a un rôle important à jouer dans la prévention vaccinale.

Annexe 2 : Calendrier vaccinal 2011(Weber, et al., 2011)

3. Calendrier vaccinal 2011 – Tableaux synoptiques

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2011

Vaccin contre	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	14-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES											
Diphtérie (D), Tétanos (T) Poliovirus inactivé (Polio)	DT Polio	DT Polio	DT Polio	DT Polio				DT Polio ¹	DT Polio		DT Polio ²
Coprococcus acellulose (Ca)		Ca	Ca	Ca					Ca		
Hémophilus influenzae b (Hib)		Hib	Hib	Hib							
Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B							
Méningocoque C (vaccin conjugué)						1 dose					
Pneumocoque (Pn conj)		Pn conj		Pn conj	Pn conj						
Rougeole (R), Rubéole (R) Diphtérie (D)					1 ^{re} dose (à 9 mois si collectif)			2 ^{de} dose entre 13 et 24 mois (de 12 à 15 mois si collectif)			
Papillomavirus humain (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	
PORTUGAL											
Coprococcus acellulose (Ca)											1 dose d'adjuvant ³ si non vacciné à 11-13 ans
Hépatite B											
Méningocoque C (vaccin conjugué)											
Papillomavirus humain (HPV)											3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans) ⁴
RRO											
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE											
BCG					1 dose recommandée dès la naissance à l'enfant à risque élevé de tuberculose ⁵						
Grippe											
Hépatite A											
Hépatite B											
Méningocoque C (vaccin conjugué)											
Méningocoque ACWY135											
Pneumocoque											
Varicelle											

Note bene - les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2011

Lorsqu'un enfant est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations ce qui implique des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

¹ La vaccin combiné une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d'Polio) peut être utilisé en cas de pénurie de vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliovirus, à partir de l'âge de 6 ans (AMM pédiatrie).

² d'Polio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliovirus inactivé avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

³ Pn conj : vaccin pneumococcique conjugué 13 valent.

⁴ d'adjuvant : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliovirus inactivé et coprococcus acellulose avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'anatoxine coprococcus (Ca).

⁵ Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec le vaccin spant TMM pour cette indication (Grippe H5N1 2009) ou Gendexis H5N1 (Grippe H5N1) 2009 en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engera H5N1 2009 n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

⁶ Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourissons de 12 à 24 mois et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 34 ans révolus.

⁷ La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

⁸ Les enfants à risque élevé de tuberculose dépendent de l'un des critères suivants : résider dans un pays de forte endémie tuberculeuse ; être au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ; avoir des antécédents familiaux de tuberculose (infectieuse ou accidentelle directe) ; résider en Ile de France ou en Guyane ; dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition à la bactérie tuberculeuse notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou présence les particularités parmi les bénéficiaires de la CMU, CMU2, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

⁹ Sont concernés : - les enfants à partir de l'âge de 6 mois s'ils ont atteint des pathologies spécifiques suivantes : - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ; - insuffisance respiratoire chronique obstructive ou restrictive (quelle que soit la cause) ; - congenitales ou acquises ; - les malades immunosuppresseurs à risque de décompensation respiratoire, les malades des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malades 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 grippe (dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperplasie bronchique) ; - diphtérie (bronche obstruée) ; - myocardites ; - cardiopathies congénitales complexes ou avec une HAP ou une insuffisance cardiaque ; - insuffisance cardiaque grave ; - valvulopathies graves ; - maladies du système gazeux justifiant un traitement au long cours ; - maladies des ossements ; - antécédents d'accident vasculaire cérébral ; - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myasthénie, poliovirus, myasthénie, myasthénie de Chworst) ; - paralysies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ; - néphropathies chroniques graves ; - syndromes néphrotiques ; - hépatites chroniques, hépatites et cirrhoses hépatocytaires (C, alcoolisme hépatocytaires) ; - diabète de type 1 et de type 2 ; - déficits immunitaires primaires ou acquis (généralisés ou localisés) et hématologiques ; - transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires chroniques auto-immunes nécessitant un traitement immunosuppresseur, excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunologique, la lésion de l'ossement de la moelle épinière de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de groupe grave ; - et pour les enfants et adolescents séjournant dans un établissement médico-social (EIMSS) quel que soit leur âge.

¹⁰ Sont concernés : - les jeunes de plus de 16 ans résidant dans des structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; - les enfants atteints de macrocéphalie ou de pathologie hépatosténose chronique susceptible d'évoluer vers une tétraplégie chronique (notamment dans un cas de l'épilepsie E et de l'épilepsie C) ; - les enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémie et susceptibles d'y séjournent ; - les personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'épilepsie A.

¹¹ A la naissance pour les enfants nés de mère Ag HbS positif ; vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin contre le Hib (d'Polio) et le pneumocoque anti-Hib administrés conjointement en des jours différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois d'âge. Schéma en 4 doses (0-1-3-4 mois) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 3kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'anticorps Hib et d'anticorps anti-Hib, au moins à 4 semaines après la dernière dose vaccinale.

¹² Sont exposés à un risque particulier les adolescents : - accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; - accueillis dans les institutions psychiatriques ; - et ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; - voyageurs au étranger dans des pays de moyenne ou forte endémie après évaluation des risques ; - toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; - susceptibles de recevoir des transfusions sanguines (surtout de sang thérapeutique, dialyse, transfusions rituelles, etc.) ; - en contact avec une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; - entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HbS (familial ou non) ; - et partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HbS.

¹³ La vaccination est recommandée pour les personnes non vaccinées contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque C et pour les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans ayant un déficit en complément ou en plasmine, recevant un traitement anti-CSA ou aspirines ; selon le schéma suivant : pour les nourissons entre l'âge de 2 mois et 1 an : 3 doses à 2 mois d'intervalle et 1 rappel entre 12 et 24 mois ; pour les personnes à partir de l'âge de 1 an : 1 dose.

¹⁴ La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin méningocoque conjugué, pour les personnes à partir de l'âge de 2 ans ayant un déficit en complément ou en plasmine, recevant un traitement anti-CSA ou aspirines.

¹⁵ Une dose complémentaire de vaccin pneumococcique conjugué est recommandée à 3 mois (avec un rappel entre 12 et 15 mois) pour les prématurés et les nourissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque, à l'exception de l'âge de 1 an et de l'âge de 2 ans.

¹⁶ Les enfants à risque de 2 doses requises de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines avant le vaccin initial, quel que soit l'âge ; - recommandés chez des enfants, sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunosuppresseurs ou candidats receveurs d'une greffe d'organe.

¹⁷ La vaccination contre la varicelle chez une adolescente en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

3.4 Vaccinations en milieu professionnel – Tableau synoptique

Sont concernés les milieux professionnels dans lesquels les travailleurs peuvent être exposés à des agents biologiques :

– soit du fait d'activités sur des agents biologiques (production industrielle de vaccins, laboratoire d'analyses médicales, recherche en virologie...);

– soit du fait d'expositions générées par l'activité professionnelle sans que celle-ci ait des agents biologiques pour objet (soins de santé humaine ou vétérinaire, agriculture...).

Le médecin du travail a un rôle exclusivement préventif qui consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail (article L.4622-3 du code du travail).

Pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents biologiques, une évaluation du risque doit être réalisée (article R.4423-1 du code du travail). Elle permet d'identifier les travailleurs à risque de maladie professionnelle et pour lesquels des mesures spéciales de protection peuvent être nécessaires. L'employeur recommande, sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées⁵⁵. La vaccination ne peut en aucun cas se substituer aux protections collectives et individuelles efficaces en milieu de travail.

Spécifiquement, dans les établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, le médecin du travail veille, sous la responsabilité du chef d'établissement, à l'application des dispositions des articles L.3111-4 et L.3112-1 du code de la santé publique, sur les vaccinations obligatoires (article R.4626-25 du code du travail). Il serait souhaitable que les établissements de santé favorisent la prévention de la transmission à des patients de maladies infectieuses par le personnel, notamment dans les services accueillant des malades à haut risque. Le médecin du travail, en concertation avec les chefs de service et les médecins traitants, pourrait jouer un rôle dans l'incitation à la pratique des vaccinations recommandées par les autorités de santé.

⁵⁵ Selon l'article R.4426-6 du code du travail (ancien R.311-45, 1).

Tableau 2011 des vaccinations en milieu professionnel à l'exclusion des vaccinations recommandées en population générale, pour les voyageurs, pour les militaires ou autour de cas de maladie

Domaine concerné	Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires ou recommandées selon les professions exercées												
		BCG	DT Polio	Copagache	Grippe saison	Hépatite A	Hépatite B	Leptospirese	Rage	Rougeole (coqueluche BCG)	Typhoïde	Varicelle		
Santé	Établissements des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques	Obl	Obl	Rec	Rec		Obl							
	Personnels des établissements ou organismes de prévention et de soins (voir selon article de 15 mars 1995)	Obl (exposés)	Obl	Rec	Rec		Obl (exposés)			Rec (y compris si ris avant 1980, sans ATCD)			Rec (sans ATCD, varicelle)	
	Personnels titulaires d'un contrat par un établissement ou organisme de prévention et de soins			Rec	Rec									
	Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination / manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être (cf. chap. 2-12 et 2-15)	Obl	Obl							Obl (exposés)		Rec (exposés)		Obl (exposés)
	Personnels des entreprises de transport sanitaire	Obl	Obl			Rec				Obl (exposés)				
Secours	Services communaux d'hygiène et de santé	Obl	Obl							Obl (exposés)				
	Personnels des services de secours et d'urgence (GDS) secouristes	Obl	Obl							Obl (exposés)				
Services funéraires	Personnels des entreprises de pompes funéraires, des entreprises de transports de corps avant mise en bière									Obl (exposés)				
	Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés	Obl	Obl											
Social et médico-social	Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés	Obl	Obl							Obl (exposés)				
	Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl			Rec				Obl (exposés)				
	Personnels des services sociaux de maintien à domicile pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl			Rec				Obl (exposés)				
	Personnel des établissements de garde d'enfants d'âge pré-écolaire (crèches, halte garderie...)	Obl	Obl	Rec			Rec			Obl (exposés)			Rec (sans ATCD, varicelle)	
	Assistantes maternelles	Obl				Rec							Rec (sans ATCD, varicelle)	

Obl = obligatoire Rec = recommandé Exposés = à un risque professionnel réel par nature du travail ATCD = antécédent

Annexe 3 : Fiche de renseignements à joindre au prélèvement salivaire



Fiche de renseignements pour le diagnostic de la rougeole à partir d'un prélèvement salivaire

Procédure

- Effectuer un écouvillonnage de la muqueuse buccale (entre la joue et la gencive) à l'aide de l'embout en éponge jusqu'à ce qu'il soit bien imbibé de salive (cela peut prendre 1 minute)⁴.
- Remettre l'embout dans le tube plastique et bien refermer celui-ci.
- Indiquer le nom et le prénom du patient sur l'étiquette jointe et la coller sur le tube plastique. Mettre le tube dans la boîte de transport.
- Compléter la présente fiche et la joindre au prélèvement avant envoi au Centre National de Référence⁵ (CNR) dans l'enveloppe jointe.

Patient

Nom : Prénom : Sexe : M F
 Date de naissance : / ___ / ___ / ___ /
 Date de début d'éruption : / ___ / ___ / ___ / Date de la consultation médicale : / ___ / ___ / ___ /
 Date et heure du prélèvement : / ___ / ___ / ___ / à / ___ / h / ___ /

Médecin prescripteur (à compléter pour l'envoi des résultats)

Nom - Prénom :
 Adresse :
 CP : Ville :
 Téléphone : Fax :
 Courriel :@.....

Cachet

A compléter par le CNR

Date et heure d'arrivée du prélèvement au laboratoire : / ___ / ___ / ___ / à / ___ / h / ___ /

Recherche d'IgM salivaires réalisée : oui non
 Si oui, Positif Négatif autre (préciser)

Recherche d'IgG salivaires réalisée : oui non
 Si oui, Positif Négatif autre (préciser)

Détection d'ARN viral par RT-PCR : oui non
 Si oui, Positif Négatif autre (préciser)

Génotypage : oui non
 Si oui, résultat :

Conclusion du CNR : le / ___ / ___ / ___ /

⁴ Les IgM étant présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang, il est recommandé d'effectuer le prélèvement à partir du 3^{ème} jour de l'éruption. Si le prélèvement est plus précoce, une RT-PCR pourra être réalisée.

⁵ Laboratoire de virologie, CHU, Avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen cedex Tél : 02 31 27 25 54 Fax : 02 31 27 25 57

Annexe 4 : Questionnaire patients

VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

Entourer/cocher la (les) réponse(s) choisie(s)

FICHE DE RENSEIGNEMENT

- 1/ De quel sexe êtes vous ?
Homme Femme
- 2/ Quel est votre âge ?
<20 ans 20-30 ans 30-40 ans >40 ans
- 3/ Combien d'enfants avez-vous ?
1 2 3 4 >4
- 4/ Quel est l'âge de votre (vos) enfant(s) ?
.....

LA ROUGEOLE, QUE CONNAISSEZ-VOUS DE CETTE MALADIE ?

- 1/ Pour vous, il s'agit d'une maladie
Grave Bénigne
- 2/ Connaissez-vous les risques si votre enfant contracte la rougeole ?
OUI NON
- 3/ Savez-vous comment se transmet cette maladie ?
OUI NON
- 4/ Avant de répondre à ce questionnaire, saviez-vous que la rougeole est une maladie en recrudescence ?
OUI NON

LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

- 1/ Savez-vous si votre (vos) enfant(s) et vous-même êtes protégés contre la rougeole ?
OUI NON
- Si oui, êtes-vous protégés ?
OUI NON
- Si oui, de quelle manière êtes vous protégés, vous et votre (vos) enfant(s) ?
- Parce que vous avez contracté la rougeole
- Parce que vous êtes vaccinés

2/ Si votre (vos) enfant(s) n'est (ne sont) pas vacciné(s), quelles en sont les raisons ?

- La rougeole semble être une maladie peu grave
- Par manque d'information
- Opposition à la vaccination en général (Fausses idées : lien vaccin-autisme, ...) ?
- A cause des effets indésirables suite à la vaccination
- Par peur de la piqure
- Par négligence/oubli
- Contre-indication du médecin (raisons médicales)
- Recommandation du médecin (non favorable à la vaccination)
- Autres :

Si votre (vos) enfant(s) est (sont) vacciné(s), s'agit-il :

- D'une démarche personnelle
- D'une incitation du médecin/pédiatre

La vaccination a été réalisée par :

Le généraliste Le pédiatre

3/ Vous sentez-vous bien informé quant à la vaccination contre la rougeole ?

OUI NON

Pour vous quel est l'intérêt de la vaccination ?

- Protection personnelle
- Protection des proches
- Protection de la population générale

4/ Avez-vous effectué l'injection de rappel ?

OUI NON

Connaissez-vous son intérêt ?

OUI NON

5/ Connaissez-vous le prix du vaccin contre la rougeole ?

OUI NON

6/ Savez-vous contre quelles maladies ce vaccin (PRIORIX, MMR) protège ?

OUI NON

Souhaitez-vous vous faire vacciner plus particulièrement contre :

- La rougeole
- Les oreillons
- La rubéole
- Les trois

LA ROUGEOLE

Qu'est-ce que c'est ?

Il s'agit d'une maladie éruptive contagieuse, elle atteint essentiellement les jeunes enfants mais aussi les adolescents et les jeunes adultes.

Comment se transmet-elle ?

Le virus de la rougeole est transmis par les gouttelettes de salive d'une personne atteinte de la maladie lorsqu'elle tousse ou éternue. Elle se transmet également par les mains ou par des objets contaminés.

Le virus atteint ensuite les bronches et se propage dans tout le corps.

Quels sont les symptômes de la rougeole ?

On constate d'abord une fièvre (à 40 °C), accompagnée d'une toux sèche, d'un larmoiement des yeux, et le nez coule.

2 à 4 jours plus tard, on observe une éruption. Des petits boutons rouges en plaques apparaissent d'abord au niveau du visage et du cou, puis sur tout le corps.

Quelles sont les complications de la rougeole ?

Dans certains cas, des complications peuvent survenir. Elles sont de 2 types :

- Complications ORL : le plus souvent otites, mais également des pneumopathies parfois mortelles.
- Complications neurologiques : convulsions, cas d'encéphalites d'évolution toujours fatale.

La rougeole est donc une maladie grave à cause des complications qu'elle engendre.

Quel est le traitement ?

Lorsque la maladie est déclarée, il n'existe pas de traitement de la rougeole. Cependant il existe un vaccin contre la rougeole, il s'agit d'un traitement préventif.





Êtes-vous
à jour
dans vos
vaccinations
?

LA ROUGEOLE

- Une maladie qui a de **GRAVES COMPLICATIONS.**
- Il existe un **VACCIN SÛR, EFFICACE, SIMPLE.**
- Seulement **2 INJECTIONS** : la seconde compte autant que la première.

Demandez conseil
à votre pharmacien ou à votre médecin

Pharmacie

<u>Version :</u>	1	<u>Date :</u>	Avril 2012
<u>Rédacteur :</u>	NESPOLA Marine Stagiaire 6 ^{ème} année	<u>Valideur :</u>	G.D. Pharmacien

PROCEDURE DE CREATION D'UN CARNET DE VACCINATION ELECTRONIQUE (CVE)

1/ Objectifs

- Suivi vaccinal des patients
- Rappel des vaccinations à réaliser en fonction de l'âge du patient

2/ Qui est concerné ?

- Toute personne habilitée à délivrer des médicaments
- Pour tous les patients

3/ De quoi s'agit-il ?

- Création d'un carnet de vaccination pour chaque membre de la famille
- Insérer les vaccins déjà réalisés par le patient dans le CVE
- Alerter le patient des vaccins qu'il doit faire

4/ Quand appliquer ce protocole ?

- Lors d'un rendez-vous fixé avec le patient

5/ Comment l'appliquer ?

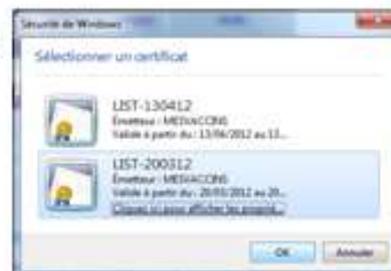
- Prise d'un rendez-vous avec le patient :
 - Prévoir 20 minutes
 - Arguments en faveur du CVE :
 - Service gratuit
 - Tous les vaccins d'une même famille sont sur le même compte
 - Alerte SMS ou mail pour effectuer le rappel
 - En cas de perte du carnet papier, le carnet électronique reste.
- Connexion sur la version Professionnel de santé du CVE
 - Se rendre sur le site internet de la pharmacie
 - **Se connecter :**
 - Identifiant : ***
 - Mot de passe : ***
 - Cliquer sur le lien pour accéder à l'espace de vaccination professionnel



- o La fenêtre suivante s'ouvre :



- o Cliquer sur l'onglet « Authentification CPS/certificat »
- o Sélectionner le certificat le plus ancien, c'est-à-dire le dernier de la liste. (LIST-200312)



- o S'identifier :
 - Chacune dispose d'un compte et d'un mot de passe
 - Le mot de passe est Prénom54
 - Rq : le mot de passe du compte « Stagiaire stagiaire » est ****



- Création du CVE
 - o Cliquer sur l'onglet « Gestion carnets »
 - o Cliquer sur le logo  pour ajouter un carnet
 - o Compléter soigneusement les différents champs, en pensant à cocher la case « Carnet partagé »
 - o Valider, le carnet est créé

- Partage du CVE avec le patient
 - Cliquer à nouveau sur l'onglet « Gestion carnets »
 - Cliquer sur le carnet de vaccination créé
 - Cliquer sur la case « Partager avec le patient »



- Imprimer le code de partage qui sera utile lors de l'importation du CVE dans le compte patient



- Remettre au patient la fiche expliquant les étapes à suivre pour activer son CVE depuis son domicile (« Accéder au carnet de vaccination depuis chez moi »)
- ATTENTION : le code de partage n'est valable que 7 jours, après ce délai le patient ne pourra plus accéder à son CVE, il devra de nouveau venir à la pharmacie

- Saisie des vaccins
 - Cliquer de nouveau sur l'onglet « Gestion carnets »
 - Sélectionner le CVE créé précédemment
 - Le CVE est composé de 4 onglets
 - **Vaccinations** : permet d'afficher la liste des vaccins saisis, d'ajouter des vaccins et d'imprimer le carnet.
 - **Profil santé** : permet d'afficher le questionnaire sur le profil du patient
 - **Diagnostic** : affiche le résultat de l'expertise
 - **Identité** : informations sur le patient
 - **Boite à outils** : permet d'attribuer un nouveau mot de passe au patient en cas d'oubli via un sms.



3/4

- o Dans l'onglet « Vaccination », nous allons saisir les différents actes vaccinaux.
 - Ce logo  permet de saisir un vaccin unique
 - Ce logo  permet de saisir plusieurs vaccinations (vaccins avec rappels)
 - Ce logo  permet de valider des vaccins saisis non validés
 - Ce logo  permet l'impression du carnet de vaccination

o Remplir le formulaire



- Seul un pharmacien valide les actes, les vaccins validés sont cochés ✓

- o En cas d'erreur, il est possible de modifier ou supprimer une ligne
 - Cliquer sur le crayon en bout de ligne

Vaccins réalisés				Affichage chronologique
Date de l'acte	Vaccin utilisé	Prépare contre	Lot	
✓ 26/05/2012 <small>17 ans</small>	PRIORIX	+	Rougeole, Oreillons, Rubéole	

- On peut alors modifier l'acte vaccinal ou le supprimer en cliquant sur la case 

6/ Traces écrites

- Documents Référence Web dans la pochette
- Calendrier vaccinal
- Fiche « Comment accéder au CVE ? »

BIBLIOGRAPHIE

- Aijan N.** (2009). La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins. Masson. 145p.
- Baudon C, Parent du Châtelet I, Antona D, et al.** (2011). Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°33-34. InVS. p.353-8.
- Begue P.** (2009). La vaccination, 1^{ère} partie : Principes généraux et calendrier vaccinal. Fiche technique. Cespharm. 11p.
- Bouvenot G, Vray M.** (2006). Essais cliniques : théorie, pratique et critique. 4^{ème} édition. Médecine sciences Flammarion. 462p.
- Bouvet E, Bruaire M, and Jestin C.** (1983). Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°43. DGS. 4p.
- Bouvet E, Brunet J, Hubert B, et al.** (1987). Calendrier vaccinal. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°52. DGS. p.206.
- Centers for Disease Control and prevention.** (2011). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 60(33). p.1128-32.
- Comoy E, Capron A, and Thyphronitis G.** (1997). In vivo induction of type 1 and 2 immune responses against protein antigens. Int Immunol. 9. p.523-31.
- Crotty S, and Ahmed R.** (2004). Immunological memory in humans. Semin Immunol. 16(3). p.197-203.
- Dennetière G, and Fort B.** (2011). Rougeole en Rhône-Alpes. Point sur la vague épidémique d'octobre 2010 à septembre 2011. Bulletin de veille sanitaire-Numéro spécial/Rougeole en Rhône-Alpes. InVS. 7p.
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, et al.** (2012). Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2. CD004407.

Di Nunzio F, Félix T, Arhel NJ, et al. (2012). HIV-derived vectors for therapy and vaccination against HIV. *Vaccine*. 30(15). p.2499-509.

Dorosz P, Vittal-Durand D, Le Jeune C. (2012). Guide pratique des médicaments. 31^{ème} édition. Maloine. 1984p.

Espinosa E, and Chillet P. (2010). Immunologie. Edition Ellipse. 511p.

Flcury H.J.A. (2009). Virologie humaine, Abrégés Connaissances et pratiques. 5^{ème} édition. Elsevier/Masson. 265p.

Floret D. (2012). Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 14-15. InVS. p.170-1.

Freymuth F. (2011).Recommandations sur le diagnostic virologique de la rougeole. CHU Caen. 2p.

Freymuth F, Vabret A. (2009). Rapport d'activité Année 2009. Centre National de Référence de la Rougeole et des Paramyxoviridae respiratoires. 25p.

Garboczi DN, Ghosh P, Utz U, et al. (1996). Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide, and HLA-A2. *Nature*. 384. p.134-41.

Gaudelus J. (2008). Vaccinologie. Progrès en pédiatrie. Doin. 464p.

Genetet N. (2002). Réponse immunitaire humorale. Immunologie. 4^{ème} édition. Lavoisier. p.415-54.

Goldsby R, Kindt T, Osborne A. (2003). Immunologie, le cours de Janis Kuby. Trad. Weinman S. Dunod. 643p.

Grancher N, Venard V, Kedzierewicz F, et al. (2004). Improved antiviral activity in vitro of ribavirin against measles virus after complexation with cyclodextrins. *Antiviral Res*. 62(3). p.135-7.

Guerbois M, Moris A, Combredet C, et al. (2009). Live attenuated measles vaccine expressing HIV-1 Gag virus like particles covered with gp160DeltaV1V2 is strongly immunogenic. *Virology*. 388 (1). p.191-203.

Gururangan S, Stevens RF, and Morris DJ. (1990). Ribavirin response in measles pneumonia. *J Infect.* 20(3). p.219-21.

Harlaut AG, Belin N, and Pennable T. (2012). Le suivi vaccinal à l'officine. *Porphyre Hors-série* Juin 2012. 42p.

Hill KL, Hunsaker BD, Townsend HG, et al. (2012). Mucosal immune response in newborn Holstein calves that had maternally derived antibodies and were vaccinated with an intranasal multivalent modified-live virus vaccine. *J Am Vet Med Assoc.* 240(10). p.1231-40.

Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, et al. (2003). *Traité de virologie médicale.* Editions ESTEM. p.473-9.

James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. (1998). Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr.* 133. p.624-8.

Jensen FC, Savary JR, Diveley JP, et al. (1998). Adjuvant activity of incomplete Freund's adjuvant. *Adv Drug Deliv Rev.* 32. p.173-86.

Jeulin H, Grancher N, Kedzierewicz F, et al. (2008). In vivo antiviral activity of ribavirin/alpha-cyclodextrin complex: evaluation on experimental measles virus encephalitis in mice. *Int J Pharm.* 357(1-2). p.148-53.

Kool M, Fierens K, Lambrecht BN. (2012). Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. *J Med Microbiol.* 61. p.927-34.

Launay O, Sadorge C, Jolly N, et al. (2009). Safety and immunogenicity of SC599, an oral live attenuated *Shigella dysenteriae* type-1 vaccine in healthy volunteers: results of a Phase 2, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine.* 27(8). p.1184-91.

Le Faou. (2012). *Virologie humaine.* Editions Pradel. 419p.

McLean H. (2012). Measles-United states, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* Div of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. 61 (15). p. 253-7.

Malissen B, and Malissen M. (1996). Functions of TCR and pre-TCR subunits: lessons from gene ablation. *Curr Opin Immunol.* 8 (3). p.383-93.

- Mammette A.** (2002). *Virologie médicale*. Presses universitaires de Lyon. 798p.
- Michel ML, Deng Q, and Mancini-Bourgine M.** (2011). Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges. *J Hepatol.* 54 (6). p.1286-96.
- Minor PD.** (1992). The molecular biology of poliovaccines. *J Gen Virol.* 73. p.3065-77.
- Moingeon P, Haensler J, and Lindberg A.** (2001). Towards the rational design of Th1 adjuvants. *Vaccine.* 19. p.4363-72.
- Moss WJ, and Griffin DE.** (2006). Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol.* 4(12). p.900-8.
- Mrozek-Budzyn D, Majewska R, Kiełtyka A, et al.** (2011). Lack of association between thimerosal-containing vaccines and autism. *Przegl Epidemiol.* 65(3). p.491-5.
- Murray R, Cohen P, Hardegree MC.** (1972). Mineral oil adjuvants : biological and chemical studies. *Ann Allergy.* 30. p.146-51.
- Oh Y, Ohta K, Kuno-Sakai H, et al.** (1992). Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. *Vaccine.* 10(8). p.506-11.
- Pilly E.** (2010). *Maladies infectieuses et tropicales*. 22^{ème} édition. Vivactis plus. 888p.
- Pulendran B, and Ahmed R.** (2006). Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell.* 124(4). p.849-63.
- REVIR.** (2007). *Référentiel en virologie médicale*. 2^{ème} édition. SFM. Vivactis plus. 168p.
- Rosenheim M.** (2012). Mobilisation pour la vaccination. Rougeole : n'ayons pas à en rougir. *Le quotidien du médecin*. N°9120, jeudi 26 avril 2012. p.10.
- Tamura SI, Ito Y, Asanuma H, et al.** (1992). Crossprotection against Influenza virus infection afforded by trivalent inactivated vaccines inoculated intra nasally with cholera toxin B subunit. *J Immunol.* 149. p.981-8.
- Tarhini AA, Leng S, Moschos SJ et al.** (2012). Safety and immunogenicity of vaccination with MART-1 (26-35, 27L), gp100 (209-217, 210M), and tyrosinase (368-376, 370D) in

adjuvant with PF-3512676 and GM-CSF in metastatic melanoma. *J Immunother.* 35(4). p.359-66.

Thomas B, Beard S, Jin L, et al. (2007). Development and evaluation of a real-time PCR assay for rapid identification and semi-quantitation of measles virus. *Med Virol.* 79 (10). p.1587-92.

Vermout S, Denis M, Losson B, et al. (2003). Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination. *Ann Med Vet.* 147. p.393-401.

Waku-Kouomou D, Freymuth F, du Châtelet IP, et al. (2010). Co-circulation of multiple measles virus genotypes during an epidemic in France in 2008. *J Med Virol.* 82(6). p.1033-43.

Weber F, Benrekassa J, and Henry V. (2011). Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°10-11. InVS.* p.101-20.

Wolff K, Johnson RA, and Suurmond D. (2005). Atlas en couleurs de dermatologie clinique (Traduction française de Fitzpatrick TH, Atlas and Synopsis of ClinicalDermatol). Flammarion Medecine-Sciences. 1085p.

WEBOGRAPHIE

Ameli santé. (Page consultée en octobre 2011). Les complications de la rougeole peuvent être graves.

Disponible sur <<http://www.ameli-sante.fr/rougeole/complications-rougeole.html>>.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (Page consultée en 2012). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Cours pharmacie. (Page consultée en février 2012a). De l'immunité innée à l'immunité adaptative et complexe majeur d'histocompatibilité.

Disponible sur <<http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>>.

Cours pharmacie. (Page consultée en mai 2012b). Les lymphocytes B.

Disponible sur <<http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html>>.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). (Page consultée en août 2012). Surveillance Report Volume 1. European monthly measles monitoring.

Disponible sur

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/2011_June_measles_monthly.pdf>.

Institut national de Veille Sanitaire. (Page consultée en décembre 2011). Rougeole-Points d'actualités.

Disponible sur <<http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites>>.

Institut national de Veille Sanitaire. (Page consultée en janvier 2012a). Surveillance de la rougeole en France - Etat actuel et perspectives.

Disponible sur <<http://www.invs.sante.fr/publications/rougeole/page5.html>>.

Institut national de Veille Sanitaire. (Page consultée en janvier 2012b). Confirmation biologique des cas de rougeole.

Disponible

sur

<http://www.urmlp.org/web/rougeole/confirmation_bio_cas_rougeole.pdf>.

Institut national de Veille Sanitaire. (Page consultée en juin 2012c). *Couverture vaccinale rougeole.*

Disponible sur < <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Couverture-vaccinale-rougeole>>.

Institut national de Veille Sanitaire. (Page consultée en octobre 2012d). *Rougeole-Points d'actualités.*

Disponible sur <<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rougeole/Points-d-actualites>>.

MesVaccins.net. (Page consultée en novembre 2012)

Disponible sur < <http://www.mesvaccins.net>>.

Ministère de la santé et des solidarités. (Page consultée en février 2012). *Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France.*

Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf>.

Ministère chargé de la santé, DGS, InVS. (Page consultée en juin 2012). « *Mobilisons-nous pour la vaccination !* ». Conférence de presse.

Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_Presse_Semaine_de_la_vaccination_2011.pdf>.

Organisation Mondiale de la Santé. (Page consultée en décembre 2011). *Rougeole.* Aide mémoire n°286.

Disponible sur <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/fr/index.html>>.

Organisation Mondiale de la Santé. (Page consultée en mai 2012a). *Poliomyélite.* Aide mémoire n°114.

Disponible sur <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/fr/index.html>>.

Organisation Mondiale de la Santé. (Page consultée en juillet 2012b). *Weekly epidemiological record N°49. Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011.* p. 559-64.

Disponible sur <<http://www.who.int/wer/2011/wer8649.pdf>>.

Organisation Mondiale de la Santé. (Page consultée en novembre 2012c). *Élimination de la rougeole et de la rubéole : réunion de la nouvelle commission.*

Disponible sur <<http://www.euro.who.int/fr/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/news/news/2012/2/eliminating-measles-and-rubella-new-commission-meets>>

Programme élargi de vaccination. (Page consultée en mai 2012). *Module 7, la rougeole. Les bases immunologiques de la vaccination.*

Disponible sur <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod7_f.pdf>.

Sparadrap. (Page consultée en mai 2012). *Le vaccin. Comment ça se passe.*
Disponible sur <<http://www.sparadrap.org/Enfants/Les-piqures/Les-differentes-piqures/Le-vaccin/Comment-ca-se-passe3>>.

Thériaque. (Page consultée en septembre 2012).
Disponible sur < <http://www.theriaque.org>>.

Union Régionale des Professionnels de Santé. (Page consultée en octobre 2012).
Cartovaccins Montpellier.
Disponible sur <<http://www.urpsml-lr.org/wp-content/uploads/2012/06/Publication-CartoVaccins-Montpellier-internet.pdf>>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 19 février 2013

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Marine NESPOLA</p> <p><u>Sujet</u> : LA ROUGEOLE EN FRANCE DE 2008 A 2012 SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE Place de la prévention vaccinale à partir d'une enquête à visée incitative réalisée auprès d'une patientèle de pharmacie de ville</p> <p><u>Jury</u> : Président : Mme Chantal FINANCE, PU-PH Juges : Mme Véronique VENARD, MCU-PH Mme Sibylle BEVILACQUA, PH Mme Dominique GAWUR, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 10 janvier 2013</p> <p>Le Président du Jury et Directeur de Thèse</p>  <p><i>Pr Chantal FINANCE</i></p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 10 janvier 2013</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p><i>Francine PAULUS</i></p>	<p>Vu, Nancy, le 17.01.2013</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p>N° d'enregistrement : 6053</p>

N° d'identification :

TITRE

LA ROUGEOLE EN FRANCE DE 2008 A 2012
SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE
Place de la prévention vaccinale à partir d'une enquête à visée incitative réalisée auprès d'une patientèle de pharmacie de ville

Thèse soutenue le 19 février 2013

Par Marine NESPOLA

RESUME :

Depuis l'introduction du vaccin contre la rougeole en France en 1983, le nombre de cas de rougeole n'a fait que diminuer jusqu'en 2008. Cependant depuis janvier 2008, une recrudescence des cas de rougeole en France a été observée selon trois vagues épidémiologiques. La situation semble toutefois se stabiliser depuis le début de l'année 2012.

La rougeole est une maladie éruptive causée par un virus à ARN de la famille des *Paramyxoviridae*. Elle peut avoir de graves complications et il n'existe pas de traitement curatif à cette maladie. Cependant un vaccin sûr et efficace est disponible en France.

Le vaccin contre la rougeole est un vaccin vivant atténué, son administration est donc contre-indiquée chez les patients immunodéprimés et chez la femme enceinte.

Afin de comprendre cette recrudescence des cas de rougeole en France malgré l'existence d'un traitement préventif, une enquête a été réalisée au sein d'une officine de quartier. La couverture vaccinale reste largement insuffisante pour espérer une élimination de cette maladie. L'information de la population est donc primordiale pour inciter à la vaccination.

Ainsi il est important de replacer le pharmacien d'officine dans cette politique de prévention vaccinale est de définir les différents rôles qu'il a à jouer.

MOTS CLES : Rougeole, Situation épidémiologique, Risque, Prévention, Vaccination, Prise en charge, Recommandations

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme Chantal FINANCE</u>	Laboratoire de Microbiologie Moléculaire	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle