



HAL
open science

La vaccination comme moyen de prévention : analyse bénéfico-risques, comparaison des politiques vaccinales en Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine

Paul Cretot

► To cite this version:

Paul Cretot. La vaccination comme moyen de prévention : analyse bénéfico-risques, comparaison des politiques vaccinales en Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732526

HAL Id: hal-01732526

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732526v1>

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 mercredi 25 septembre 2013, sur un sujet dédié à :

La vaccination comme moyen de prévention :
analyse bénéfico-risques, comparaison des politiques vaccinales
en Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Paul CRETOT

né le 19 mars 1987

Membres du Jury

Président :	Pr Chantal FINANCE	PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU de Nancy
Juges :	Pr Christophe GANTZER Dr Gérard BELEY	PR, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine Pédiatre et membre de la Société Française de Pédiatrie, Essey-les Nancy
	Mr Philippe JEANMAIRE	Pharmacien d'officine, Montigny-les-Metz

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 :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

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	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
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	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	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 ZAIUO	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 Présidente et Directrice de thèse, Madame Chantal FINANCE, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter et de diriger ce travail.

Pour votre disponibilité, votre soutien et vos encouragements tout au long de cette thèse.

Veillez trouver ici ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur Christophe GANTZER, PR, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Pour avoir permis à une idée de thèse de devenir réalité.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur Gérard BELEY, pédiatre à Essey-les-Nancy et membre de la Société Française de Pédiatrie

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Pour le métier que vous faites, que j'admire.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur Philippe JEANMAIRE, pharmacien d'officine à Montigny-les-Metz

Pour m'avoir permis de faire mes premières armes.

Pour avoir su faire confiance à un jeune diplômé.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Madame Béatrice DEMORE, MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU de Nancy

Pour ses encouragements, alors que rien n'était encore écrit.

A Monsieur Tarik DERROUGH,

Pour son aide précieuse et son expertise au niveau Européen.

Thanks a lot and see you in Stockholm.

Je dédie cette thèse

A ma grand-mère

Qui aurait été si fière en ce jour particulier.

Qu'elle sache que j'ai toujours pensé à elle pendant les jours difficiles.

A mes parents,

Pour leur soutien indéfectible, leur amour inconditionnel et leur confiance quotidienne, les trois ingrédients nécessaires à toute réussite.

A mon frère,

Pour la soupape que tu as pu être. A toi de trouver ta voie et ta réussite.

A ma marraine,

A mon grand-père

A Zelda et Régis

A Martin, Brigitte et Olivier

A mes grands parents

Pour toute votre affection et le soutien que vous avez pu apporter.

A Frédérique, ma "cousine Alsacienne"

Pour t'avoir grillé la priorité.

Sans rancune.

A Véronique

Pour le bonheur que tu m'apportes chaque minute, chaque seconde.

Pour avoir supporté mes humeurs, mes angoisses.

Pour être toujours plus stressée que moi.

Pour ton amour, et bien plus encore.

A Marie-Hélène,

Pour être (un peu) à l'origine de cette thèse.

A ma belle-famille,

Pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont offert.

Pour me permettre un retour à la terre de temps en temps.

A Monsieur et Madame Michel HEINRICH, pharmaciens retraités à Epinal

A Monsieur Emmanuel TERROILLE, pharmacien à Epinal

A Madame Claire DOUSSET, pharmacien à St Max

Pour m'avoir donné l'envie de faire ce métier si particulier, m'avoir transmis leur passion, m'avoir formé et m'avoir encouragé.

A tous mes amis, de la fac et d'ailleurs, notamment Sarah, Maëlle, Sophie, Jérôme, Antoine, Pac, Alain et leurs moitiés, mais aussi Marie-Eve, Guillaume et Pierre,

Pour tous les souvenirs que nous avons partagés, pour les boeufs de guitare endiablés, pour les parties de Star Munchkin ou de Crazy Poker jusque 2 heures du matin, pour les spécialités locales, surtout réunionnaises, pour le Grenier du Père Sauce et sa défunte Saucemobile, pour les concerts, les joies, les rires et toutes ces petites choses qu'on racontera à nos petits-enfants quand on sera vieux.

A mes partenaires d'escrime

Pour avoir subi mes absences répétées et pour le bien que vous me procurez.

A tous ceux qui, un jour ou l'autre, ont fait ce que j'ai pu devenir.

A Humex, qui attend que son maître finisse ses remerciements pour avoir des caresses.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
LA VACCINATION ET LES VACCINS.....	3
1 La vaccination.....	3
1.1 Historique.....	3
1.2 Définition des vaccins.....	5
1.3 Nature des vaccins.....	5
1.4 Modes d'administration	7
1.5 Excipients et adjuvants	8
1.6 Conservation	11
1.7 Associations, intervalles de vaccination	11
2 Les différentes maladies à prévention vaccinale.....	12
2.1 Diphtérie.....	13
2.2 Tétanos.....	15
2.3 Poliomyélite.....	17
2.4 Coqueluche.....	18
2.5 Méningites purulentes & pneumonies.....	20
2.5.1 Haemophilus influenzae B	21
2.5.2 Pneumocoque	21
2.5.3 Méningocoque.....	22
2.5.3.1 L'endémie d'infection invasive à méningocoques B en Seine-Maritime et en Somme.....	24
2.6 Rougeole, oreillons et rubéole.....	25
2.6.1 Rougeole.....	25
2.6.2 Oreillons.....	28
2.6.3 Rubéole.....	29
2.6.4 Vaccination contre rougeole, oreillons et rubéole (ou ROR).....	30
2.7 Hépatites virales.....	30
2.7.1 Hépatite A.....	30
2.7.2 Hépatite B.....	32
2.8 Tuberculose	35
2.9 Grippe.....	37
2.9.1 La pandémie 2009-2010 : le variant H1N1v.....	39
2.9.2 Vaccin de la grippe saisonnière.....	40

2.10 Infection à papillomavirus humain.....	42
2.11 Fièvre jaune.....	43
2.12 Leptospirose.....	43
2.13 Fièvre typhoïde.....	44
2.14 Varicelle et zona.....	45
2.15 Diarrhée à rotavirus.....	46
2.16 Encéphalite à tiques.....	47
2.17 Encéphalite japonaise.....	49
2.18 Rage.....	50

LA RÉACTION IMMUNITAIRE

ANALYSE BÉNÉFICES-RISQUES DE LA VACCINATION.....52

1 L'immunité	52
1.1 L'immunité innée.....	52
1.2 L'immunité acquise.....	53
1.2.1 Les cellules présentatrices de l'antigène et le CMH.....	53
1.2.2 Les anticorps.....	54
1.2.3 Les lymphocytes T.....	54
1.3 Impact de l'immunisation sur l'individu et la collectivité.....	56
1.3.1 Protection individuelle.....	56
1.3.2 Nature du vaccin.....	56
1.3.3 Facteurs individuels.....	57
1.3.4 Protection collective.....	57
2 Eradication de maladies.....	58
2.1 Variole.....	58
2.2 Poliomyélite.....	59
2.3 Autres maladies infectieuses.....	60
3 Effets indésirables des vaccins.....	62
3.1 Effets indésirables locaux.....	62
3.2 Effets indésirables généraux.....	63
3.3 Hypersensibilité et allergie.....	64
3.3.1 L'enfant atopique.....	64
3.3.2 Le sujet allergique à l'un des constituants.....	65
3.4 Cas des vaccins vivants atténués.....	65
3.5 Effets indésirables polémiques.....	66
3.5.1 Syndrome de Guillain Barré.....	66

3.5.2 Myofasciite à macrophages.....	68
4 Interactions médicamenteuses.....	69
5 Situations particulières et contre-indications.....	70
5.1 Femme enceinte.....	70
5.2 Allaitement.....	71
5.3 Infection antérieure.....	71
5.4 Traitement par anticoagulants.....	72
5.5 Déficits immunitaires.....	72
5.6 Allergie, hypersensibilité.....	72
5.7 Affection aiguë fébrile.....	72
5.8 Sclérose en plaques.....	73
LES CALENDRIERS VACCINAUX EN FRANCE ET EN EUROPE.....	76
1 Le calendrier Français.....	76
1.1 Les vaccinations de l'enfant et de l'adolescent.....	77
1.2 Les vaccinations de l'adulte (hors causes professionnelles).....	79
1.3 La vaccination en rattrapage chez l'enfant et l'adulte jamais vaccinés.....	80
1.4 Les vaccinations du nourrisson de Mayotte et de Guyane.....	83
1.5 Les vaccinations de la personne immunodéprimée ou asplénique.....	83
1.6 Vaccinations en milieu professionnel.....	87
1.7 Transition entre l'ancien et l'actuel calendrier vaccinal 2013.....	90
2 La vaccination en Europe.....	92
2.1 Les calendriers de vaccination en Europe.....	92
2.1.1 La vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche en Europe.....	92
2.1.2 La vaccination rougeole-oreillons-rubéole en Europe.....	96
2.1.3 Les recommandations et les obligations vaccinales en Europe.....	98
2.2 La question d'une vaccination Européenne universelle.....	99
2.2.1 Intérêts et bénéfices d'un programme de vaccination universel.....	100
2.2.1.1 Une réponse à la mobilité des Européens.....	100
2.2.1.2 Un fort marché économique.....	100
2.2.1.3 Une AMM Européenne centralisée et une meilleure sécurité.....	101
2.2.1.4 Une communication au public améliorée.....	101
2.2.2 Les freins à un programme unique.....	101
2.2.2.1 Les buts recherchés des politiques vaccinales.....	102
2.2.2.2 Des situations épidémiologiques différentes.....	102
2.2.2.3 Des systèmes de soins différents.....	103

2.2.2.4 Des logistiques différentes.....	103
2.2.2.5 Des situations économiques différentes.....	103

LES FREINS À LA VACCINATION

LE RÔLE ACTUEL ET FUTUR DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....105

1 La couverture vaccinale en France.....	105
2 Opinions face à la vaccination.....	108
2.1 Opinions dans la population générale.....	109
2.1.1 La vaccination en France.....	109
2.1.2 Les freins à la vaccination.....	110
2.2 Opinions des médecins.....	114
3 Les mouvements anti-vaccinaux.....	114
3.1 Historique.....	115
3.1.1 En Angleterre.....	115
3.1.2 Aux Etats-Unis.....	116
3.1.3 En France.....	116
3.2 Argumentaire de la pensée anti-vaccinale.....	117
3.2.1 Un manque de sécurité et d'efficacité.....	117
3.2.2 La promotion de médecines alternatives.....	118
3.2.3 Défense des libertés civiles.....	118
3.2.4 Théories du complot et conspirations.....	118
3.2.5 Morale, religion et idéologie.....	119
3.2.6 Désinformation et mensonges.....	119
3.2.7 Témoignages.....	120
4 Le pharmacien d'officine et la vaccination.....	120
4.1 Rôle actuel du pharmacien dans la chaîne de la vaccination.....	120
4.2 Le pharmacien et la vaccination de demain.....	122
4.2.1 Améliorer le rôle du pharmacien dans le cadre de ses missions	123
4.2.1.1 Développement du système d'information : un DP version 2.0.....	123
4.2.1.2 Une formation professionnelle améliorée.....	125
4.2.2 Augmenter les compétences du pharmacien : demain vacciner à l'officine. 126	
4.2.2.1 Aspects législatifs et économiques.....	126
4.2.2.2 Aspects pratiques.....	127
4.2.2.2.1 Vaccins impliqués.....	128
4.2.2.2.2 Organiser la vaccination à l'officine.....	129

CONCLUSION..... 131

ANNEXE.....	132
Annexe 1: Modalités des recommandations dans les programmes vaccinaux chez l'enfant de 27 pays de l'Union Européenne + Islande et Norvège en 2010 (Haverkate et al., 2012).....	132
BIBLIOGRAPHIE.....	134
WEBOGRAPHIE.....	144

GLOSSAIRE

ADN.....	Acide désoxyribonucléique
AMM.....	Autorisation de mise sur le marché
ARN.....	Acide ribonucléique
ARS.....	Agence régionale de santé
BCG.....	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BEH.....	Bulletin épidémiologique hebdomadaire
CDC.....	Center for disease control and prevention
CépiDc.....	Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès
CMH.....	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV.....	Cytomégalovirus
CTV.....	Comité technique des vaccinations
DASRI.....	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DDASS.....	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DMP.....	Dossier médical personnalisé
DP.....	Dossier pharmaceutique
DPC.....	Développement professionnel continu
DT.....	Diphtérie-tétanos
DTPolio....	Diphtérie-tétanos-poliomyélite
DU.....	Diplôme universitaire
ECDC.....	European center for disease prevention and control
GROG.....	Groupes régionaux d'observation de la grippe
HAS.....	Haute autorité de santé
HCSP.....	Haut conseil de la santé publique
HiB.....	Haemophilus influenzae B
HIV.....	Virus de l'immunodéficience humaine
HON.....	Health on the Net foundation
HPST.....	Hôpital, patients, santé, territoire
HPV.....	Papillomavirus humain
IDR.....	Intradermo-réaction
IGAS.....	Inspection générale des affaires sociales
IgG.....	Immunoglobulines de type G
IgM.....	Immunoglobulines de type M
INPES.....	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Inserm.....Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS.....Institut national de veille sanitaire
IVG.....Interruption volontaire de grossesse
LCR.....Liquide céphalo-rachidien
OMS.....Organisation mondiale de la santé
ORL.....Oto-rhino-laryngologique
RCP.....Résumé des caractéristiques du produit
SGB.....Syndrome de Guillain-Barré
SIDA.....Syndrome d'immunodéficience acquise
UE.....Union Européenne
URSS.....Union des républiques socialistes soviétiques
VZV.....Virus varicelle-zona

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Nombre de cas et décès notifiés par la diphtérie en France de 1945 à 2011.....	14
Figure 2: Le tétanos en France de 1955 à 2011 : morbidité et mortalité.....	16
Figure 3: Nombre de souches B:14:P1.7,16 isolées entre 1999 et 2006 et entre le 1er juin 2010 et le 31 mai 2011 en France métropolitaine.....	25
Figure 4: Evolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus.....	26
Figure 5: Cas recensés de rougeole par mois entre janvier 2008 et juillet 2012 – déclaration obligatoire InVS.....	27
Figure 6: Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives; France métropolitaine 1986–2007.....	29
Figure 7: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.....	32
Figure 8: Algorithme de traitement dans l'hépatite chronique B.....	34
Figure 9: Morbidité et mortalité liées à la tuberculose en France métropolitaine ,1972-2010	36
Figure 10: Le virus de la grippe.....	37
Figure 11: Schéma résumé des réactions immunitaires chez l'Homme.....	55
Figure 12: Carte des pays touchés par la poliomyélite en 2012.....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Evolution de l'incidence des maladies à prévention vaccinale avant et après l'introduction du vaccin en France.....	61
Tableau II: Tableau récapitulatif des vaccinations obligatoires et recommandées de l'enfant	78
Tableau III: Tableau récapitulatif des vaccinations recommandées chez l'adulte.....	79
Tableau IV: Recommandations vaccinales chez la personne immunodéprimée – première partie.....	85
Tableau V: Recommandations vaccinales chez la personne immunodéprimée – deuxième partie.....	86
Tableau VI: Recommandations vaccinales professionnelles – première partie.....	88
Tableau VII: Recommandations vaccinales professionnelles – deuxième partie.....	89
Tableau VIII: Tableaux de transition entre ancien et actuel calendrier de vaccination.....	91
Tableau IX: Vaccination contre la coqueluche dans 27 pays de l'Union Européenne.....	93
Tableau X: Nombre de doses de vaccin diphtérie-tétanos et coqueluche incluses dans les programmes vaccinaux de 27 pays de l'Union Européenne.....	95
Tableau XI: Vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole dans 27 pays de l'Union Européenne.....	97
Tableau XII: Modalités des calendriers vaccinaux chez l'enfant dans 27 pays de l'Union Européenne + Islande et Norvège.....	98
Tableau XIII: Taux de couverture vaccinale par vaccin et par groupe d'âge.....	106
Tableau XIV: Opinions de parents américains sur les vaccins.....	111
Tableau XV: Arguments des parents américains pour refuser la vaccination de leur enfant	112
Tableau XVI: Acteurs concourant au processus vaccinal en secteur ambulatoire Français	123

INTRODUCTION

Il y a encore 20 ans, la vaccination était considérée comme une arme majeure et indiscutable dans la lutte contre les maladies infectieuses : la variole est éradiquée depuis 1979, il n'y avait plus en France de cas de diphtérie depuis 1990 et de poliomyélite depuis 1989. Et la polémique sanitaire qu'a été la campagne de vaccination contre l'hépatite B suspendue en 1998 et les suspicions de sclérose en plaques dues au vaccin semèrent le doute dans l'opinion Française. Plus récemment, la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1) a été le théâtre d'un véritable fiasco avec également la crainte d'effets indésirables graves, comme un syndrome de Guillain-Barré.

Qu'en est-il aujourd'hui? Comment peut-on définir la vaccination en 2013? Quel recul avons nous sur les bénéfices et les risques des vaccins? Quelles différences existent-ils avec nos voisins Européens? Quel est l'état de la vaccination en France? Quels freins peut-on identifier aujourd'hui et quelles armes peut avoir le pharmacien d'officine pour améliorer la vaccination en France? Nous tenterons de répondre à ces différentes questions en abordant divers aspects de la vaccination dans ce mémoire découpé en quatre parties.

Dans une première partie, nous définirons ce qu'est la vaccination et ce que contient un vaccin. Nous listerons les maladies et agents pathogènes qui peuvent être prévenus par la vaccination en détaillant pour chacun leur physiopathologie, leur épidémiologie, leur traitement, les recommandations vaccinales et les vaccins disponibles au 1er juillet 2013.

Dans une seconde partie, nous reviendrons sur les bases d'immunologie, expliquant alors l'action d'un vaccin. Puis nous analyserons la balance bénéfices-risques de la vaccination en mettant l'accent sur les effets indésirables polémiques que sont le syndrome de Guillain-Barré et la myofasciite à macrophages.

Dans une troisième partie, nous détaillerons les recommandations du calendrier vaccinal Français de 2013 et nous explorerons les différences entre les différents calendriers Européens. Nous poserons alors la question de l'intérêt et de la possibilité d'un schéma de vaccination universel.

Dans une quatrième et dernière partie, après avoir fait l'état des lieux de la couverture vaccinale en France, nous étudierons les différents freins qui sont énoncés par les parents et les médecins contre la vaccination ainsi que les arguments des mouvements « anti-vaccinaux ». Puis après avoir observé le rôle du pharmacien d'officine d'aujourd'hui, nous nous interrogerons sur les possibilités qu'il pourrait avoir demain. Enfin, nous terminerons sur une discussion autour de la vaccination à l'officine.

LA VACCINATION ET LES VACCINS

Dans cette première partie, nous traiterons de la vaccination de manière générale, de ce que contient un vaccin et détaillerons les différentes maladies prévenues par un vaccin aujourd'hui, ainsi que les vaccins disponibles en métropole.

1 LA VACCINATION

1.1 Historique

Les premières approches concrètes de la vaccination prennent naissance au XVIIIème siècle avec la variolisation. Dès 1720 en Angleterre, les aristocrates et les couches les plus pauvres de la population, servant alors de cobayes, se voient inoculés du pus variolique desséché pour se protéger de la maladie. La pratique arrive en France des années plus tard et le 18 juin 1774, le roi Louis XVI, lui même se prête à cette méthode. Le 14 mai 1796, Edward Jenner fait date en établissant une première approche scientifique de la vaccination : il inocule du pus de vache variolée à un jeune enfant James Phipps. Un mois après, il vérifie l'immunité en inoculant cette fois du pus humain. Il publie par la suite un premier traité en 1798 : "An Inquiry into the Causes and Effects of the *Variolae Vaccinae...*". Ce qu'on appelle la vaccine (du nom de la variole bovine) se répand alors en Europe, notamment dans l'armée Napoléonienne, se pratiquant de bras à bras ou directement de l'animal à l'Homme, avec les problèmes évidents de contamination. Jenner pose également les bases de la revaccination, observant que l'immunité n'est pas définitive. Un siècle plus tard, dès 1902, la vaccination devient obligatoire en France et la variole est déclarée éliminée en 1977.

Entre temps, Louis Pasteur développe le concept de la vaccination en y apportant des travaux sur l'atténuation du choléra en 1870 puis sur la maladie du charbon, utilisant alors une méthode non pas directe de bras à bras mais artificielle avec une souche ayant perdu de sa virulence. Une grande étape fut franchie le 4 juillet 1885 avec le premier traitement antirabique, un vaccin cultivé sur une moelle de lapin, inoculé au jeune Joseph Meister.

La fin du XIXème siècle et le début du XXème voient les découvertes se succéder. Les premiers vaccins tués apparaissent dès 1896 contre la typhoïde, le choléra et la peste. En 1908, Albert Calmette et Camille Guérin modifient la souche tuberculeuse lui faisant perdre sa virulence et devenant le bacille tuberculeux bilié ou bacille de Calmette et Guérin (BCG). Mais le BCG fut aussi au centre du premier procès de la vaccination à Lübeck dans les années 1930 : 252 nourrissons reçurent un BCG préparé localement, 72 décédèrent de tuberculose. En 1923, deux nouveaux vaccins sont découverts, contre la coqueluche et contre la diphtérie. Jusqu'à la seconde Guerre Mondiale, de nouveaux vaccins s'ajoutent : l'anatoxine tétanique (1926), les vaccins contre la fièvre jaune et contre la grippe préparés sur œuf embryonné (1937) et celui contre les oreillons (1949).

L'âge d'or de la vaccination débute au lendemain de la seconde Guerre Mondiale avec la découverte des techniques de culture tissulaire. Le vaccin contre la poliomyélite (1954) marque le début de cette nouvelle ère et devient responsable d'un accident en 1955 où 204 enfants contractèrent une poliomyélite après inoculation d'un vaccin. S'ensuivent successivement les vaccins contre la rougeole, la rubéole, la varicelle, le méningocoque, *Haemophilus Influenzae B* et l'hépatite B. Les vaccins « anciens » tels que ceux contre les oreillons ou la rage bénéficient de ces nouvelles découvertes pour devenir plus sûrs et plus facilement reproductibles.

Enfin les nouveaux vaccins voient le jour avec le vaccin acellulaire contre la coqueluche (le faisant revenir dans les calendriers vaccinaux), le rotavirus très vite retiré du marché en 1999 et aujourd'hui revenu et celui contre le papillomavirus, dernier vaccin bénéficiant d'une recommandation dans la population générale (Guérin, 2007). Au 1er juillet 2013, le dernier vaccin ayant obtenu une AMM en France est le Fluenz®, vaccin vivant contre la grippe par voie intranasale, réservé aux enfants (HAS, 2012).

1.2 Définition des vaccins

La Pharmacopée Européenne définit les vaccins comme « des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre l'agent infectant ou la toxine ou l'antigène élaborés par celui-ci » Elle précise qu'ils peuvent être constitués par : « des micro-organismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens chimiques ou physiques, des micro-organismes vivants entiers naturellement avirulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence [ou] des antigènes extraits des micro-organismes ou sécrétés par des micro-organismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique. »

Un vaccin comporte ces antigènes associés ou non à des adjuvants dont le rôle est de « potentialiser et/ou moduler la réponse immunitaire vis-à-vis du/des antigène(s) ». La Pharmacopée distingue des adjuvants, les adsorbants utilisés comme adjuvants, nécessaires dans les vaccins adsorbés et les conservateurs antimicrobiens « employés pour empêcher l'altération de la préparation ou éviter des effets indésirables suite à une contamination microbienne du vaccin pendant son utilisation »

1.3 Nature des vaccins

Il existe plusieurs types de vaccins que l'on peut classer selon la nature de l'agent infectieux (bactérien ou viral) et selon le mode d'obtention du vaccin :

- Vaccins viraux
 - Vaccins à virus vivants atténués
 - Vaccin contre la rougeole
 - Vaccin contre les oreillons
 - Vaccin contre la rubéole
 - Vaccin contre la fièvre jaune (dit « anti-amaril »)
 - Vaccin atténué oral contre la poliomyélite
 - Vaccin contre la varicelle
 - Vaccin contre le rotavirus
 - Vaccin intranasal contre la grippe

- Vaccin contre la variole (pour mémoire)
 - Vaccins à virus tués ou inactivés
 - Vaccin injectable contre la poliomyélite
 - Vaccin injectable contre la grippe (saisonnaire et endémique)
 - Vaccin contre la rage
 - Vaccin contre l'encéphalite japonaise
 - Vaccin contre la méningo-encéphalite à tiques
 - Vaccin contre l'hépatite A
 - Vaccins "sous-unités" (protéines)
 - Vaccin contre le papillomavirus
 - Vaccin contre l'hépatite B (obtenu par génie génétique = antigène Hbs purifié)
- Vaccins bactériens
- Vaccins à bactéries entières
 - BCG (seul vaccin bactérien vivant atténué)
 - Vaccin contre la leptospirose (leptospores inactivés)
 - Anatoxines = toxines bactériennes inactivées par le formol
 - Vaccin contre la diphtérie
 - Vaccin contre le tétanos
 - Antigènes purifiés
 - Vaccin contre la coqueluche
 - Vaccins à base d'antigènes polysidiques
 - Vaccin contre le pneumocoque
 - Vaccin contre le méningocoque
 - Vaccin contre *Haemophilus influenzae B*
 - Vaccin contre la fièvre typhoïde

1.4 Modes d'administration

De manière générale les vaccins sont administrés par voie intramusculaire. Quelques exceptions existent néanmoins comme le vaccin contre rougeole, oreillons et rubéole et contre la fièvre jaune, uniquement par voie sous-cutanée, le vaccin oral poliomyélitique et le BCG par voie intradermique. Un nouveau vaccin annoncé début 2012 contre la grippe saisonnière à destination des enfants pourra être administré par voie nasale. Il devrait être probablement disponible pour la campagne de vaccination 2013-2014.

L'injection par voie intramusculaire s'effectue dans la face antérolatérale de la cuisse. Contrairement aux idées reçues, une injection dans la fesse n'est pas recommandée : bien que moins douloureuse car moins innervée, le tissu graisseux est épais même chez le nourrisson et l'aiguille est trop courte pour atteindre les muscles fessiers. L'injection devient alors inter-graisseuse ce qui peut réduire l'efficacité de certains vaccins comme celui contre l'hépatite B. L'injection sous-cutanée est réalisée dans la région du deltoïde (muscle de l'épaule) et l'injection intradermique, dans le bras.

En France, ces vaccins sont conditionnés en seringue unidose munie d'une aiguille adaptée, le tout à usage unique. Dans certains cas, par exemple lors de la campagne de vaccination contre la grippe A en décembre 2009 ou pour le BCG intradermique, des flacons multidoses avec des seringues à usage unique sont utilisés pour chaque injection. Dans les pays non industrialisés, les vaccins sont toujours conditionnés en flacons multidoses. (Guérin, 2005)

1.5 Excipients et adjuvants

Les excipients désignent les substances ajoutées aux antigènes et ne participant pas à la réaction immunologique. Il en existe de plusieurs types :

- les solutions tampons à base de sels organiques (magnésium, potassium, sodium, calcium notamment),
- les glucides (saccharose, lactose),
- les milieux de Hanks à base d'acides aminés,
- l'eau pour préparations injectables,
- quelques fonctions alcools (mannitol, phénol, phénoxyéthanol),
- des antibiotiques (néomycine, polymyxine B, streptomycine, gentamycine) pouvant apparaître comme des traces du traitement administré lors de la fabrication du vaccin pour maîtriser la croissance bactérienne ou comme conservateur du vaccin,
- des antiseptiques (formaldéhyde, phénoxyéthanol),
- des émulsifiants (polysorbate 80).

Les vaccins comportent de nombreux et différents adjuvants. L'adjuvant se définit comme une substance qui, combinée avec un antigène donné, procure une plus grande immunité à cette combinaison qu'avec l'antigène seul. L'effet recherché par les adjuvants est multiple (Edelman, 2002):

- augmenter la résistance des peptides antigéniques,
- améliorer la vitesse et la persistance de la réponse immunitaire,
- moduler l'affinité, la spécificité et la quantité des anticorps produits,
- diminuer le taux d'antigènes nécessaires dans le vaccin, réduisant alors le coût et la probabilité d'une compétition entre antigènes dans les vaccins combinés,
- augmenter la réponse immune aux vaccins chez les personnes immunodéprimées ou immunosupprimées.

Leur mode d'action est multiple. Selon l'adjuvant, il leur est possible de (Edelman, 2002):

- stabiliser l'antigène,
- créer un dépôt au site d'inoculation avec une libération prolongée de l'antigène,
- présenter l'antigène aux cellules présentatrices en formant des agrégats multimoléculaires ou en présentant directement l'antigène aux récepteurs cellulaires,
- diriger la présentation des antigènes par des moyens de fusion ou de perturbation des membranes des cellules, ou par échange peptidique direct sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (ou CMH) de surface, en d'autres termes, l'ensemble des récepteurs membranaires différenciant le « soi » du « non soi »,
- moduler le réseau des cytokines dans l'environnement proche pour stimuler de manière préférentielle les lymphocytes T helper ou les lymphocytes T cytotoxiques.

Différentes catégories d'adjuvants sont à dénombrer (Aguilar and Rodriguez, 2007) :

- Les sels minéraux

Les plus connus et anciens sont les sels d'aluminium, découverts en 1926. Aujourd'hui l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium restent les adjuvants les plus utilisés dans les vaccins. Au mécanisme encore mal connu (dépôt d'antigènes et/ou stimulation du système du complément, de macrophages ou d'éosinophiles), ils sont responsables de granulomes et sont potentiellement allergisants. D'autres sels minéraux peuvent être également présents comme les sels de calcium ou de fer.

- Les adjuvants dérivés de micro-organismes

Les peptidoglycanes et les lipopolysaccharides (ou LPS) de la membrane cellulaire des bactéries augmente la réponse immunitaire sans être par eux mêmes immunogènes. Cette activité adjuvante est médiée par les récepteurs Toll-like qui transmettent les signaux de danger activant le système de défense immunitaire.

Parmi cette classe d'adjuvants sont à distinguer :

- Les dérivés du muramyl-dipeptide. Ils proviennent des peptidoglycanes membranaires. Ils sont notamment incorporés dans les liposomes ou mélangés au glycérol pour augmenter l'immunité cellulaire.
- Le lipide A. C'est l'élément structurel des LPS et peut être hydrolysé en monophosphoryl lipide, moins toxique.

- Les émulsions

Pouvant se présenter sous forme huile dans eau ou eau dans huile, les émulsions forment des dépôts au site d'injection, permettant une libération lente des antigènes et une stimulation de la production d'anticorps. Les effets indésirables sont locaux avec une réaction inflammatoire forte, des granulomes, des ulcères au site d'injection.

Parmi les adjuvants les plus utilisés de cette classe se trouvent le MF59 ou l'AS03, consistant tous deux en une nano-émulsion huile (squalène) dans eau, utilisée dans les vaccins anti-grippaux. (Reed *et al.*, 2009)

- Les systèmes particuliers de délivrance de l'antigène

Cette classe assez diverse comprend les liposomes, les micro-sphères polymériques, les nano-billes, les adjuvants ISCOM® et ISCOMATRIX® et les virosomes :

- Les liposomes sont des sphères composées en surface d'une bicouche lipidique. Cette sphère encapsule les antigènes et agit comme un véhicule et un adjuvant.
- Les micro-sphères polymériques sont des sphères de la taille du nanomètre-micromètre composées de polylactide-co-glycolide.
- Les nano-billes sont des billes solides inertes présentant l'antigène adsorbé en surface.
- Les ISCOM® sont des particules de 40 nm de large composées de saponines, lipides, cholestérol et d'antigènes, tenus entre eux par des interactions hydrophobes. L'ISCOMATRIX® utilise le même principe mais sans antigène.
- Les virosomes ou VLP (pour virus-like particles) sont des capsides inertes et vides de virus ne contenant plus d'ARN ou d'ADN viral. Il est possible de leur associer des antigènes par génie génétique, comme dans le cas des vaccins contre le HPV.

La recherche sur les adjuvants est en constante évolution. Composés tensioactifs, cytokines, polysaccharides et dérivés d'acides nucléiques sont certains adjuvants de demain pour de futurs vaccins contre le HIV, le CMV ou certains cancers.

1.6 Conservation

Les vaccins de par leur nature biologique sont des médicaments thermolabiles, fragiles et avec une durée de vie assez brève. Il est alors nécessaire de prendre des précautions quant au maintien de la chaîne du froid, la température pour les vaccins devant toujours être maintenue entre +2°C et +8°C. La chaîne du froid part alors du lieu de production jusqu'au vaccinateur en passant par le grossiste, le pharmacien et le patient. Les points faibles sont les transferts entre ces personnes et la conservation chez le patient.

Pour assurer une absence de rupture du froid du fabricant jusqu'à la remise du vaccin au professionnel vaccinant par le patient, ces produits sont conservés dans des chambres froides, armoires réfrigérées ou simples réfrigérateurs dont la température doit être contrôlée et située dans cet intervalle de +2 à +8°C. Les transports jusqu'au pharmacien sont effectués grâce à des glacières réfrigérées avec le temps de transit le plus court possible. Enfin la remise au patient peut se faire avec la remise d'un sac isotherme, qui, néanmoins ne garantit pas le maintien au froid du vaccin. (Guérin, 2005)

1.7 Associations, intervalles de vaccination

En suivant les recommandations vaccinales générales du BEH du 16 avril 2013, on évalue qu'un nourrisson de 2 ans reçoit jusqu'à 28 doses d'antigènes pour 11 agents pathogènes différents (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae B*, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole). Il devient alors indispensable d'utiliser des associations validées de différents antigènes à administrer lors d'une même injection. Ces antigènes peuvent être déjà mis en commun dans les seringues ou flacons ou doivent être mélangés extemporanément.

Des injections simultanées de différents antigènes peuvent également être effectuées dans des parties du corps différentes. De manière générale, il est possible de faire de manière simultanée plusieurs vaccins, peu d'associations étant à éviter selon les monographies, telles celle entre les vaccins contre le BCG et rougeole-oreillons-rubéole.

Dans le cas où deux vaccins vivants ou plus, ne peuvent être injectés le même jour, un intervalle minimal d'un mois entre les deux injections doit être respecté. Pour les vaccins inactivés, il n'est pas nécessaire de respecter un tel intervalle. Enfin, un retard dans le calendrier vaccinal n'impose pas de reprendre toute la série vaccinale depuis le début, mais de la compléter là où elle s'est arrêtée. (Gaudelus *et al.*, 2008)

Nous traiterons du calendrier vaccinal et des modalités de rattrapage dans la troisième partie de ce mémoire.

2 LES DIFFÉRENTES MALADIES À PRÉVENTION VACCINALE

Dans ce second chapitre, nous allons envisager les différentes pathologies pouvant être prévenues par un vaccin en abordant, pour chacune d'elles, sa physiopathologie, son épidémiologie, les traitements éventuels et les vaccins disponibles au 1er juillet 2013.

Nous traiterons d'abord des seules vaccinations obligatoires que sont celles contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Puis nous aborderons les vaccinations recommandées à l'ensemble de la population : rougeole-oreillons-rubéole, coqueluche, *Haemophilus influenzae B*, méningocoque, pneumocoque (ces 3 dernières étant regroupées sous le terme de « méningites purulentes & pneumonies »). Nous regrouperons les hépatites virales A et B entre elles puis nous verrons les vaccinations concernant seulement certaines populations ou professions : tuberculose, grippe, infection à HPV, fièvre jaune, leptospirose, fièvre typhoïde et varicelle-zona. Les dernières vaccinations traitées seront celles non recommandées contre le rotavirus et la méningo-encéphalite à tiques, celui contre l'encéphalite japonaise, destiné aux voyageurs et enfin celle contre la rage.

2.1 Diphtérie

La diphtérie est une maladie infectieuse hautement contagieuse, à déclaration obligatoire en France. Elle est due à *Corynebacterium diphtheriae*, un bacille Gram positif aérobie, appelé également « bacille de Klebs-Loeffler », du nom de leurs découvreurs. L'agent bactérien se transmet par voie aérienne. Les conséquences les plus graves sont essentiellement dues à la toxine diphtérique sécrétée.

Le tableau clinique est une atteinte ORL caractérisée par une angine diphtérique peu fébrile, avec dysphagie, pâleur et adénopathies sous-maxillaires. Les amygdales sont recouvertes d'une fausse membrane blanchâtre. Les angines les plus graves voient apparaître de fausses membranes sanglantes avec une extension au larynx (appelée «croup»), pouvant entraîner une obstruction et une asphyxie. Il existe également une diphtérie cutanée avec la présence de fausses membranes sur une plaie. La maladie peut être mortelle dans 5 à 10% des cas (OMS, 2000), même en cas de traitement.

La prise en charge du patient consiste en son isolement et l'administration immédiate de sérum antidiphtérique et d'antibiotiques. L'antibiothérapie consiste en l'administration d'amoxicilline ou d'un macrolide en cas d'allergie par voie orale ou intraveineuse. La prévention autour d'un cas comprend l'identification des sujets exposés avec un prélèvement pharyngé, une antibiothérapie similaire et une mise à jour du statut vaccinal. (HCSP, 2011)

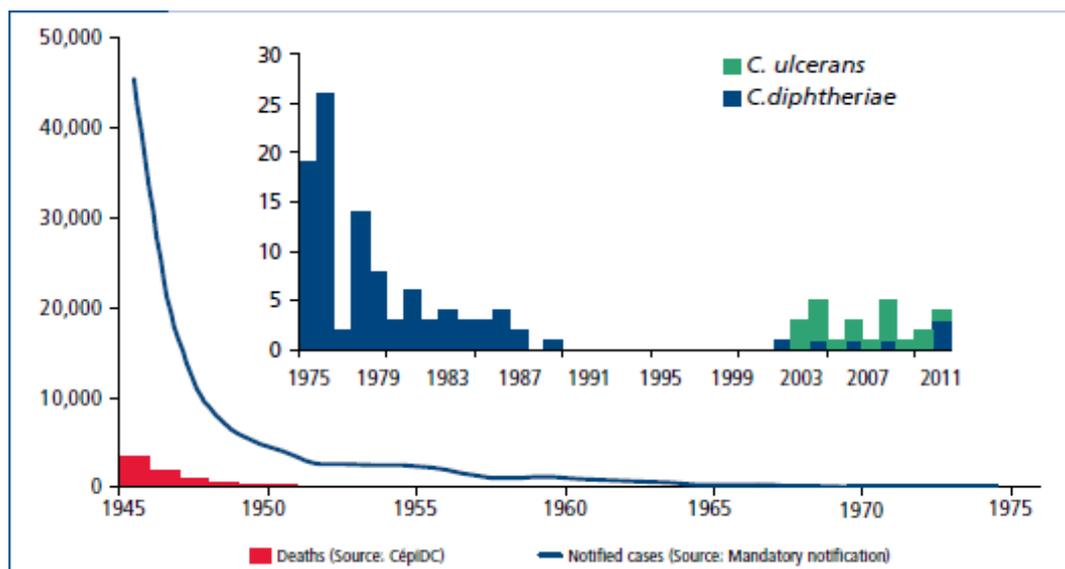


Figure 1: Nombre de cas et décès notifiés par la diphtérie en France de 1945 à 2011 (Belchior *et al.*, 2011)

En France, environ 45 000 cas de diphtérie étaient comptabilisés en 1945 (Mouton *et al.*, 1986). Après une absence totale de cas dus à *C. diphtheriae* entre 1990 et 2002, 7 cas dont 6 importés ont été recensés depuis, provenant de Madagascar, de Russie et d'Espagne (Rousseau *et al.*, 2011). De plus depuis 2002, l'InVs recense également les cas de diphtérie dus à *C. ulcerans*, dont la transmission se fait de l'animal à l'homme et 20 cas ont été déclarés entre 2002 et 2011 (Figure 1). En 2009, l'OMS a recensé 857 cas confirmés dans le monde (OMS, 2010).

La vaccination (à base d'anatoxine diphtérique) est obligatoire en France depuis la loi du 25 juin 1938, encore en vigueur aujourd'hui. La primo-vaccination des moins de 20 ans comporte 2 doses de vaccin, à l'âge de 2 et 4 mois. Puis des rappels ont lieu à 11 mois, 6 ans, 11-13 ans, puis chez l'adulte à 25, 45, 65 ans et tous les 10 ans après 65 ans. Il est toujours associé au vaccin tétanique et très souvent au vaccin poliomyélitique. A partir du troisième rappel (à 11-13 ans) un vaccin avec une teneur réduite en anatoxine diphtérique (d) est nécessaire. (BEH, 2013)

Plusieurs vaccins existent, qui diffèrent selon la concentration en anatoxine diphtérique et les vaccins associés :

- vaccins à forte teneur en anatoxine diphtérique (D).
 - DTVax® associé au vaccin anti-tétanique. Non commercialisé en pharmacie, le médecin peut le commander au laboratoire directement.
 - DTPolio Mériex ® associé au vaccin anti-tétanique et anti-poliomyélitique. Il n'est pas disponible à ce jour.
 - Infanrix Tétra® et Tétravac®, associé aux vaccins précédents et au vaccin anti-coquelucheux.
 - Infanrix Quinta® et Pentavac acellulaire®, associé aux vaccins précédents et au vaccin contre *HiB*.
 - Infanrix Hexa®, associé aux vaccins précédents et au vaccin contre l'hépatite B.
- vaccins à faible teneur en anatoxine diphtérique (d). Ces vaccins sont réservés aux adolescents et adultes à partir de 11-13 ans.
 - Revaxis®, associé au vaccin anti-tétanique et anti-poliomyélitique.
 - Repevax® et Boostrix tetra®, associé aux vaccins précédents et au vaccin anti-coquelucheux (avec une teneur faible en antigènes coquelucheux).

2.2 Tétanos

Le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire en France. C'est une infection aiguë due aux toxines produites par *Clostridium tetani*, un bacille anaérobie Gram positif. Cette bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux. Elle est également présente dans le sol, sous une forme sporulée, extrêmement résistante. La transmission à l'Homme se fait par une plaie souillée, même petite. Il y a au niveau de la plaie souillée, une germination des spores et une production de toxines qui vont disséminer dans la circulation générale. Ces toxines vont atteindre les centres nerveux et interférer avec les neurotransmetteurs. Après une période d'incubation de 4 à 21 jours, la toxine entraîne des contractures, des spasmes musculaires et des convulsions.

Le tétanos peut être généralisé (80 % des cas, forme la plus grave), localisé au niveau de la plaie ou céphalique avec une atteinte des nerfs crâniens. Si les muscles respiratoires sont atteints, la prise en charge dans une unité de soins intensifs, même avec des moyens très modernes, ne permet pas d'éviter qu'environ 25% des patients atteints de tétanos meurent encore aujourd'hui. Il existe également une forme néonatale, un tétanos généralisé chez le nouveau né, disparu dans les pays industrialisés, mais encore présent dans les pays en voie de développement.

Le vaccin anti-tétanique (à base d'anatoxine tétanique) est obligatoire en France depuis le 24 novembre 1940 pour les enfants de moins de 18 mois. La vaccination suit le même schéma que celui de la diphtérie. Plusieurs vaccins existent en France :

- vaccin monovalent adsorbé : Vaccin tétanique Pasteur®.
- vaccin combiné non adsorbé : DTPolio Mérieux®. Il n'est pas disponible actuellement.
- vaccins combinés adsorbés : la liste complète est énoncée au point 2-1.

En cas de plaie souillée ou d'incertitude sur le statut vaccinal du patient, l'apparition du tétanos peut être prévenue par la vaccination et l'administration d'un sérum humain.

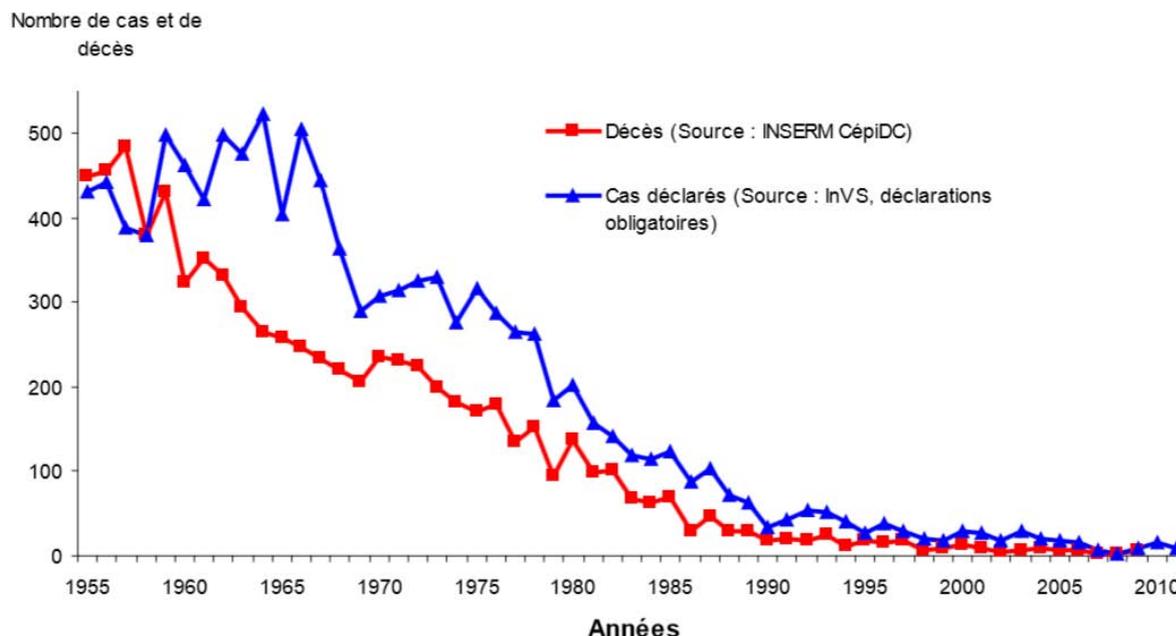


Figure 2: Le tétanos en France de 1955 à 2011 : morbidité et mortalité (HCSP, 2012)

Cette maladie affecte les tranches d'âges les plus élevées de la population (entre 2005 et 2007, 90 % des 41 cas déclarés avaient 70 ans et plus) et principalement des femmes (76 %), moins bien protégées que les hommes, revaccinés au cours du service militaire tant que celui-ci était obligatoire (Antona, 2008). Le nombre de cas tend à diminuer en France depuis 50 ans avec moins de 200 cas entre 1999 et 2008 contre près de 400 cas par an dans les années 1960 (Figure 2).

Environ 10 000 cas ont été déclarés dans le monde selon l'OMS en 2009. L'Organisation Mondiale de la Santé estime également que le tétanos a été responsable de 61 000 décès entre 2000 et 2004.

2.3 Poliomyélite

La poliomyélite est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1934. C'est une infection virale aiguë due au *Poliovirus*, un entérovirus envahissant le tractus gastro-intestinal. Il existe trois sérotypes (1, 2 et 3) du virus. Sa transmission est inter-humaine, de manière directe (oro-fécale, respiratoire) ou indirecte (par le biais d'eau ou d'aliments contaminés). Extrêmement stable, le virus peut demeurer viable dans l'environnement pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois.

L'incubation dure de 3 à 21 jours. Dans la majeure partie des cas, l'infection reste inapparente mais les sujets atteints excrètent néanmoins le virus dans leurs selles et peuvent donc transmettre la poliomyélite à d'autres personnes. Son expression clinique (4 à 8% des cas) se traduit par un syndrome fébrile aigu pseudo-grippal s'accompagnant parfois d'une méningite, pouvant régresser spontanément. Des paralysies flasques aiguës peuvent apparaître de façon brutale (1 poliomyélite sur 200, plus fréquente chez l'adulte), devenant maximale en 3 à 5 jours, avec une mise en jeu du pronostic vital dans 5 à 10% des cas, quand les muscles respiratoires sont atteints.

Le diagnostic différentiel est très difficile dans les formes non paralytiques. De plus les paralysies flasques aiguës peuvent évoquer d'autres diagnostics comme le syndrome de Guillain-Barré, par exemple.

L'OMS a certifié l'élimination de la poliomyélite en Europe en juin 2001. Le dernier cas Français autochtone remonte à 1989, le dernier importé à 1995. Une initiative mondiale de l'OMS pour l'éradication de la poliomyélite dans le monde a été adoptée en 1988, mais l'objectif d'éradication à l'origine prévu pour 2000 a été repoussé à 2014. En 2012, encore 5 pays ont déclaré des cas (OMS, 2013). A ce jour la poliomyélite n'est toujours pas éradiquée.

Le vaccin existe sous 2 formes dans le monde :

- le vaccin tué inactivé injectable. Ce vaccin est préparé à partir de 3 souches différentes cultivées sur cellules Vero et inactivés par le formol. C'est le seul utilisé en France, existant sous forme monovalente (Imovax polio®) ou de manière combinée avec le vaccin contre la diphtérie et le tétanos.
- le vaccin oral, vivant atténué, réservé aux pays d'endémie. Ce vaccin dit Sabin n'est pas commercialisé en France.

Le vaccin a été introduit en France en 1958, il est obligatoire depuis 1964 pour les enfants de moins de 18 mois. La vaccination suit le même schéma que celui contre la diphtérie et le tétanos. A ce jour il n'existe pas de traitement spécifique, la seule arme reste la prévention par le vaccin.

2.4 Coqueluche

La coqueluche est une infection bactérienne due à *Bordetella pertussis* ou *Bordetella parapertussis*. Cette infection touche l'arbre respiratoire. Très contagieuse, elle se transmet par voie aérienne au contact d'une personne malade qui tousse.

Avec une période d'incubation entre 7 et 21 jours, la contagiosité de la coqueluche est surtout maximale la première semaine après l'infection. Le tableau clinique comprend une toux quinteuse, prolongée, essentiellement nocturne, pouvant être accompagnée de vomissements et de fièvre. Chez les nourrissons, elle dérive vers une forme maligne avec détresse respiratoire pouvant entraîner le décès. En revanche chez l'adulte elle est relativement méconnue, bien qu'également présente.

En 2008, l'OMS estimait à 16 millions le nombre de cas de coqueluche dans le monde, en grande majorité dans les pays en voie de développement. Cette même année, environ 200 000 enfants sont décédés de cette infection. En France, la surveillance se fait par un réseau de services hospitaliers pédiatriques, Renacoq, depuis 1996. Selon les années, 200 à 600 cas de coqueluche sont identifiés par an en moyenne chez le nourrisson, dont les trois quarts sont hospitalisés. (Grimpel, 2006)

Le traitement se compose d'antibiotiques (macrolides) dans les 3 premières semaines, permettant le retour en collectivité dans les 5 jours. Les nourrissons de moins de 3 mois sont hospitalisés pour une surveillance cardio-respiratoire. En prophylaxie des antibiotiques sont également prescrits aux sujets en contact avec une personne contaminée.

Deux formes de vaccin anti-coquelucheux ont été ou sont disponibles :

- le vaccin à corps bactériens entiers (une suspension de corps bactériens de *Bordetella pertussis* tués). Il était présent dans les associations Pentacoq® et Pent-HIBest®. Aujourd'hui, ces vaccins n'existent plus, l'AMM a été abrogée en 2006.
- le vaccin acellulaire (des antigènes purifiés de la bactérie). C'est la seule version du vaccin existant aujourd'hui en France. Il est présent dans plusieurs associations :
 - les Infanrix®, Tetravac®, Pentavac®, contenant une teneur élevée en antigènes coquelucheux (Ca).
 - Repevax® et Boostrix tetra®, qui contiennent une teneur plus faible (ca).

Ces vaccins sont administrés en association avec les valences diphtériques, tétaniques, poliomyélitique et/ou *Haemophilus influenzae B* et/ou Hépatite B. Il n'existe plus de vaccin monovalent contre la coqueluche.

La vaccination de la coqueluche existe en France depuis 1959. La primo-vaccination est réalisée à 2 et 4 mois de vie avec un rappel à 11 mois avec une teneur élevée (Ca). Deux rappels ont lieu à 6 ans et à 11-13 ans, ce dernier avec une dose réduite en antigènes coquelucheux (ca). Recommandée à tous les nourrissons dès l'âge de 2 mois, elle l'est également chez les personnels soignants, les professionnels de la petite enfance, les futurs parents et l'entourage familial d'un nourrisson. (BEH, 2013)

L'OMS estime qu'en 2008, 82% des enfants étaient vaccinés dans le Monde. Le vaccin aurait sauvé alors environ 687 000 décès cette année (OMS, 2010).

2.5 Méningites purulentes & pneumonies

Les méningites purulentes sont liées à l'envahissement du liquide céphalo-rachidien par 3 principales espèces bactériennes:

- *Streptococcus pneumoniae* (également responsable de pneumonies),
- *Neisseria meningitidis*,
- *Haemophilus influenzae B* (ou HiB).

Ces bactéries colonisent le pharynx, passent dans le sang, s'y multiplient et traversent la barrière hémato-encéphalique, provoquant une méningite. Celle-ci est souvent précédée d'un syndrome infectieux, le diagnostic de méningite est posé relativement tard. Si les signes cliniques de la méningite (raideur de nuque, signe de Kernig, changement comportemental surtout chez l'enfant) permettent d'évoquer la maladie, c'est l'analyse du liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire qui établit le diagnostic. L'examen direct du LCR permet d'identifier l'espèce bactérienne incriminée:

- cocci Gram + : pneumocoque,
- diplocoque Gram - : méningocoque,
- bacille Gram - : *Haemophilus influenzae B*.

Le traitement antibiotique comprend au moins une céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime, ceftriaxone) pouvant être associée à de la vancomycine (en cas de suspicion de *Streptococcus pneumoniae*). Moins de pénicillines sont prescrites qu'auparavant, en raison de l'apparition de résistances.

2.5.1 *Haemophilus influenzae B*

HiB est responsable de méningites purulentes et d'infections de la sphère oto-rhino-laryngée (épiglottite, otite, ethmoïdite) chez l'enfant de moins de 5 ans. (Mariani-Kurkdjian *et al.*, 1998) Le réseau Epibac qui surveille les infections invasives des trois espèces bactériennes, estime son incidence à 1,0 pour 100 000 en 2010. Elle a été responsable cette année selon ces mêmes estimations de 58 cas de méningites et environ 540 bactériémies isolées.

La vaccination est pratiquée en France depuis 1992 et a fait diviser le nombre de cas par 10 en 20 ans. Elle est recommandée chez tous les enfants. Plusieurs vaccins existent en association avec les vaccins contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche (Infanrix Quinta® et Pentavac®) et éventuellement l'hépatite B (Infanrix Hexa®). La vaccination suit le même schéma que ces dernières : 2 injections aux âges de 2 mois et 4 mois et un rappel à 11-13 mois. Il existe également un vaccin monovalent (Act-Hib®), pour le rattrapage jusqu'à 5 ans des enfants non vaccinés. (BEH, 2013)

Haemophilus influenzae B serait responsable, selon l'OMS de 3 millions de maladies graves et 386 000 décès par an. (OMS, 2006)

2.5.2 Pneumocoque

S. pneumoniae est une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures de l'homme. On estime que tout enfant est mis en contact avant l'âge de 2 ans et 50% en sont porteurs à cet âge. Il existe 84 sérogroupes différents de la bactérie selon le type de polysaccharide présent dans la capsule bactérienne. Responsable d'infections communautaires, le pneumocoque engendre méningites, pneumonies et otites moyennes aiguës. (Brisou *et al.*, 2004)

Son incidence est évaluée à 13,1 pour 100 000 habitants avec environ 800 méningites en 2010 en France (InVS, 2011). L'incidence est en nette diminution depuis la mise en place de la vaccination (dès 2003 avec un vaccin heptavalent, aujourd'hui disparu) : entre 1998 et 2002, l'incidence était de 42 pour 100 000 habitants.

Aujourd'hui, il existe 2 vaccins différents :

- l'un dirigé contre 13 valences (contre les sérogroupes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F) : Prevenar 13®.

Il est recommandé :

- chez les nourrissons de 2 à 6 mois : une dose à 2 et 4 mois et un rappel à 11 mois,
 - chez les nourrissons de 7 à 11 mois (non vaccinés auparavant) : deux doses à deux mois d'intervalle et un rappel un an plus tard,
 - chez les nourrissons de 12 à 23 mois (non vaccinés auparavant) : deux doses à deux mois d'intervalle,
 - chez les prématurés et nourrissons à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (splénectomie, VIH, drépanocytose, insuffisance respiratoire ou cardiaque notamment). : une dose à 2,3 et 4 mois et un rappel à 11 mois,
 - chez les enfants avec un risque élevé et de moins de 5 ans (non vaccinés) : deux doses à deux mois d'intervalle puis une dose de vaccin 23-valent deux mois après la dernière dose.
- un second dirigé contre 23 valences : Pneumo 23®.

Il est recommandé chez les enfants de plus de 5 ans et adultes à risque élevé : une dose unique. L'utilité de la revaccination est en cours de réévaluation. (BEH, 2013)

2.5.3 Méningocoque

Le méningocoque ou *Neisseria meningitidis* est responsable de 30% des méningites bactériennes en France, atteignant préférentiellement les enfants (15% des cas sont des nourrissons de moins d'un an) et les jeunes adultes. La transmission se fait par voie aérienne et le sujet infecté est contagieux une dizaine de jours avant les premiers signes cliniques.

Le tableau clinique reste très localisé au rhino-pharynx dans une grande majorité de cas. La diffusion systémique n'apparaît que dans 0,3% des cas avec diffusion au LCR (engendrant une méningite) et/ou une septicémie (engendrant *purpura fulminans*, défaillance circulatoire et coma). Dans ces cas le taux de létalité est de 10% et 3% des sujets conserveront des séquelles neurologiques comme la surdité.

On dénombre 13 sérogroupes différents dans le monde avec des antigènes distincts. En France, les plus courants sont les sérogroupes B (64%), C (28%) et plus rarement Y et W135. Il existe plusieurs vaccins différents qui s'adressent à des populations différentes :

- vaccins conjugués.
 - monovalent C (Meningitec®, Menjugatekit® et Neisvac®). Avant 12 mois, deux doses sont nécessaires à 1 mois d'intervalle ; passé cet âge, une dose unique suffit.
 - tétravalent A, C, Y, W135 (Menvéo®), dès l'âge de 11 ans avec une seule dose.
- vaccins non conjugués, dès l'âge de 2 ans. Ils ne protègent que sur une durée limitée.
 - bivalent A, C (Vaccin méningococcique A+C polyosidique®), une dose protège pour 3 ans.
 - tétravalent A, C, Y, W135 (Mencevax®), une dose protège pour 3 ans.
 - monovalent B (MenBvac®). Utilisé dans le cas bien précis de l'endémie touchant la Seine-Maritime et la Somme.

La vaccination par le vaccin monovalent C conjugué est recommandée à tous les enfants de l'âge d'un an et en rattrapage jusqu'à 24 ans.

Le vaccin tétravalent conjugué s'adresse aux personnes ayant des facteurs favorisant la survenue d'une infection invasive à méningocoque comme un déficit en fraction terminale C5 du complément (très rare) ou une asplénie.

En cas d'infection invasive à méningocoque, les sujets contacts doivent être vaccinés avec un vaccin de préférence conjugué, monovalent ou tétravalent selon le séro groupe incriminé.

Les vaccins non conjugués sont réservés aux hôpitaux et aux centres de vaccination. Ils sont à destination des voyageurs, notamment les pèlerins vers La Mecque pour lequel le vaccin tétravalent est obligatoire. (BEH, 2013)

En 2009, l'OMS a recensé 88 199 cas de méningites dues au méningocoque dans 14 pays d'Afrique avec 5 352 décès. La plupart des cas ont lieu dans la "ceinture de la méningite" entre le Sénégal et l'Éthiopie et environ 80% des cas sont dus au sérotype A. Une campagne de vaccination se met progressivement en place (d'abord au Burkina Faso, au Mali et au Niger) grâce au programme "Meningitis vaccine project" et à un vaccin monovalent contre le sérotype A : MenAfriVac®. (OMS, 2011)

En France, le nombre de méningites dues au méningocoque s'approche de 380 en 2010 avec une incidence de cas de 0,9 pour 100 000, bactériémies isolées comprises. (InVS, 2011)

2.5.3.1 L'endémie d'infection invasive à méningocoques B en Seine-Maritime et en Somme

En 2003, une endémie dû à un méningocoque de séro groupe B a été mise en évidence en Seine-Maritime dans les alentours de Dieppe avec une souche clonale spécifique de phénotype B:14:P1.7,16 et du complexe clonal ST-32. Après étude, il est apparu qu'un vaccin Norvégien le MenBvac®, visant un méningocoque B de phénotype différent permettait une protection croisée avec le phénotype observé en Seine-Maritime. Depuis mars 2006, une vaccination est organisée avec ce vaccin à destination des enfants, puis des adolescents dans 6 cantons de Seine-Maritime, surnommés « zone de Dieppe ». En 2008, la zone géographique a été étendue à 12 cantons du département et 4 cantons de la Somme, près d'Abbeville.

Du fait de la difficulté d'approvisionnement et de la nécessité de vacciner le plus grand nombre, le schéma vaccinal modifié en 2008 comporte 2 doses à partir de l'âge d'1 an (3 doses pour les nourrissons plus jeunes) suivi d'un rappel 6 mois plus tard (12 mois pour les nourrissons).

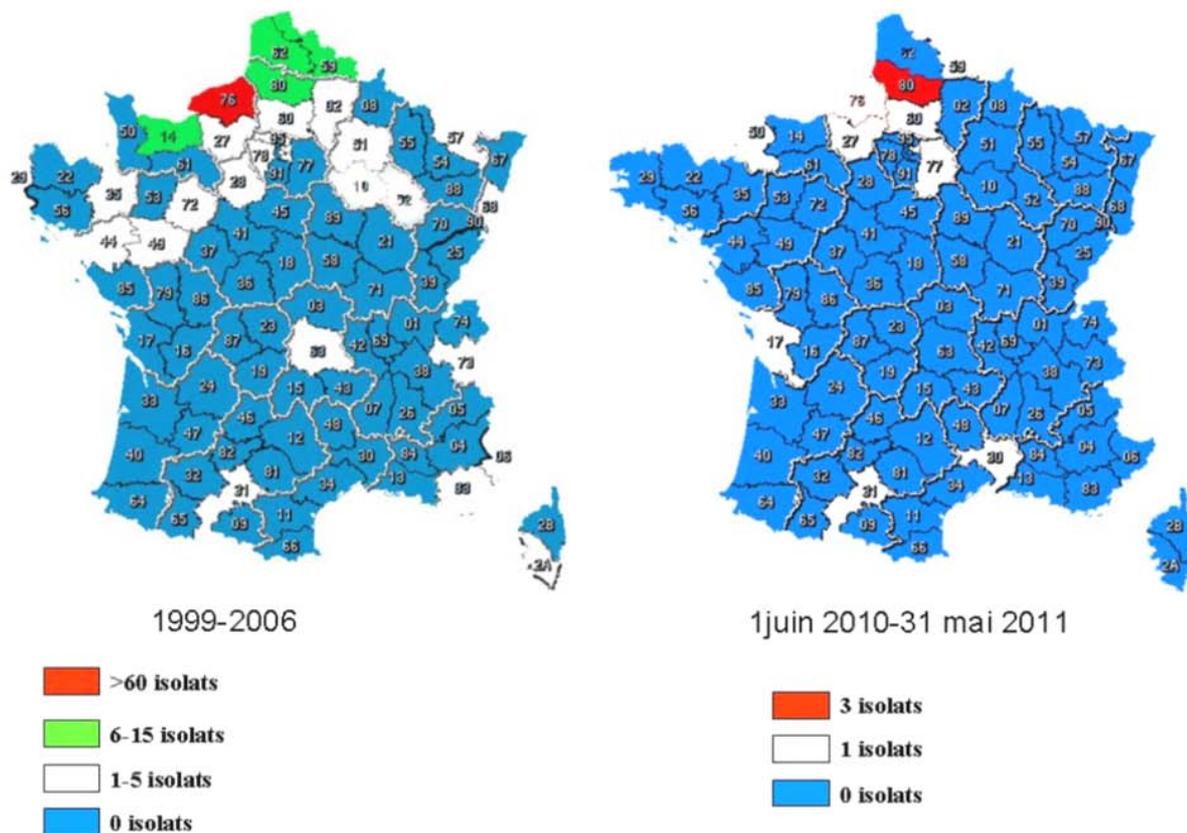


Figure 3: Nombre de souches B:14:P1.7,16 isolées entre 1999 et 2006 et entre le 1er juin 2010 et le 31 mai 2011 en France métropolitaine (HCSP, 2011)

En 2011, on ne constatait aucun nouveau foyer d'endémie comparable à celui de Dieppe en 2003. Le nombre de cas a diminué et leur localisation est relativement contenue au Nord de la France (Figure 3). Mais la circulation persistante de la souche au sein des zones de vaccination incite à continuer cette campagne jusqu'à une totale éradication. (HCSP, 2011)

2.6 Rougeole, oreillons et rubéole

2.6.1 Rougeole

La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire depuis 2005. C'est une infection virale éruptive aiguë dont l'agent responsable est un *morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. La transmission est essentiellement aérienne.

La période d'incubation observée dure de 10 à 12 jours. Les premiers symptômes sont une forte fièvre, une rhinorrhée, des yeux rouges et de petits points blanchâtres à l'intérieur de la bouche. Une éruption cutanée maculo-papuleuse apparaît plusieurs jours plus tard, habituellement sur le visage et le haut du cou et s'étend progressivement vers le bas du corps.

Il n'existe pas de traitement spécifique et la plupart des patients guérissent en deux à trois semaines. Néanmoins, on observe des formes compliquées apparaissant essentiellement chez les nourrissons de moins de 1 an entraînant alors une pneumonie et chez les adultes en particulier immunodéprimés, pouvant être responsable d'une encéphalite aiguë.

La vaccination anti-rougeoleuse s'est mise en place en 1983, et s'est renforcée par une deuxième dose en 1997 avec une efficacité se traduisant par une diminution du nombre de cas relevés par le réseau Sentinelles de l'Inserm : plus de 300 000 cas en 1986 vs 10 500 en 2003. En parallèle on observe une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie : la proportion de cas de plus de 10 ans étant passée de 13% en 1985 à 62% en 2002 (Figure 4).

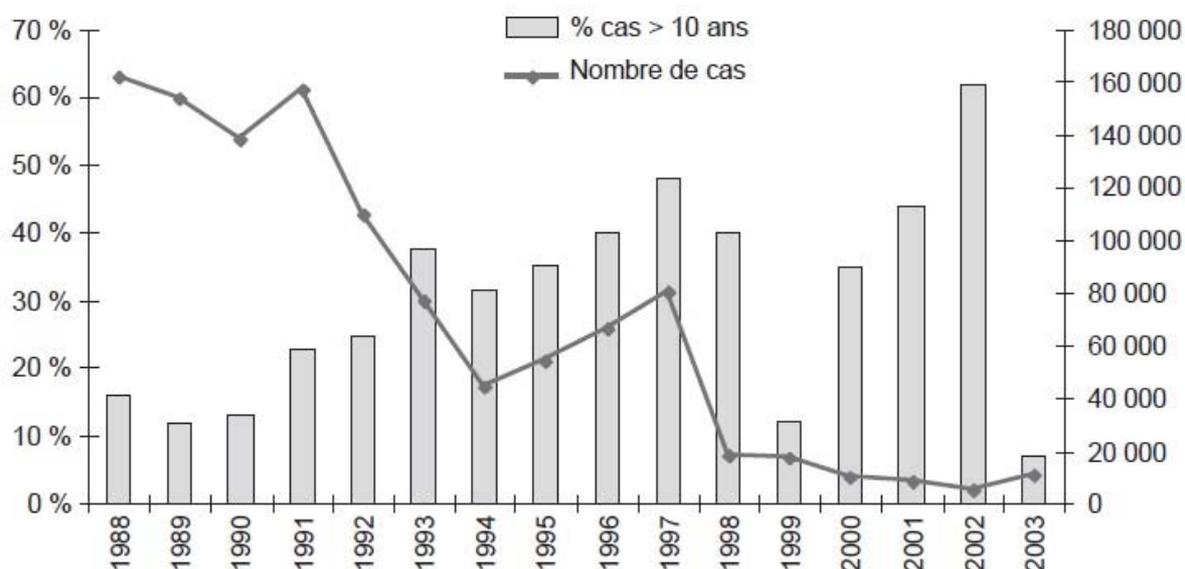


Figure 4: Evolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus (Parent du Chatelet and Levy-Bruhl, 2003)

En raison de la baisse du nombre de cas rapportés par le réseau Sentinelles, les estimations sont devenues ensuite imprécises. C'est alors que la rougeole est devenue une maladie à déclaration obligatoire auprès des DDASS en 2005 (Décret n°2005-162 du 17 février 2005). En parallèle un plan national d'élimination a été mis en place en 2005 fixant notamment un objectif de couverture vaccinale à 95% à l'âge de 2 ans et une incidence inférieure à 0,1 cas/100 000 habitants.

Une épidémie de rougeole sévit en France depuis 2008. Jusqu'en mai 2012, on comptait plus de 22 000 cas de rougeole avec trois vagues épidémiques. La plus grande vague fut la troisième avec un pic observé en mars 2011 (Figure 5). L'incidence est en augmentation chez les moins de un an et chez les adultes entre 20 et 29 ans. Depuis janvier 2012, le nombre de cas mensuel reste stable sans pic observé depuis mars à l'inverse des trois années précédentes. (Levy-Bruhl *et al.*, 2012)

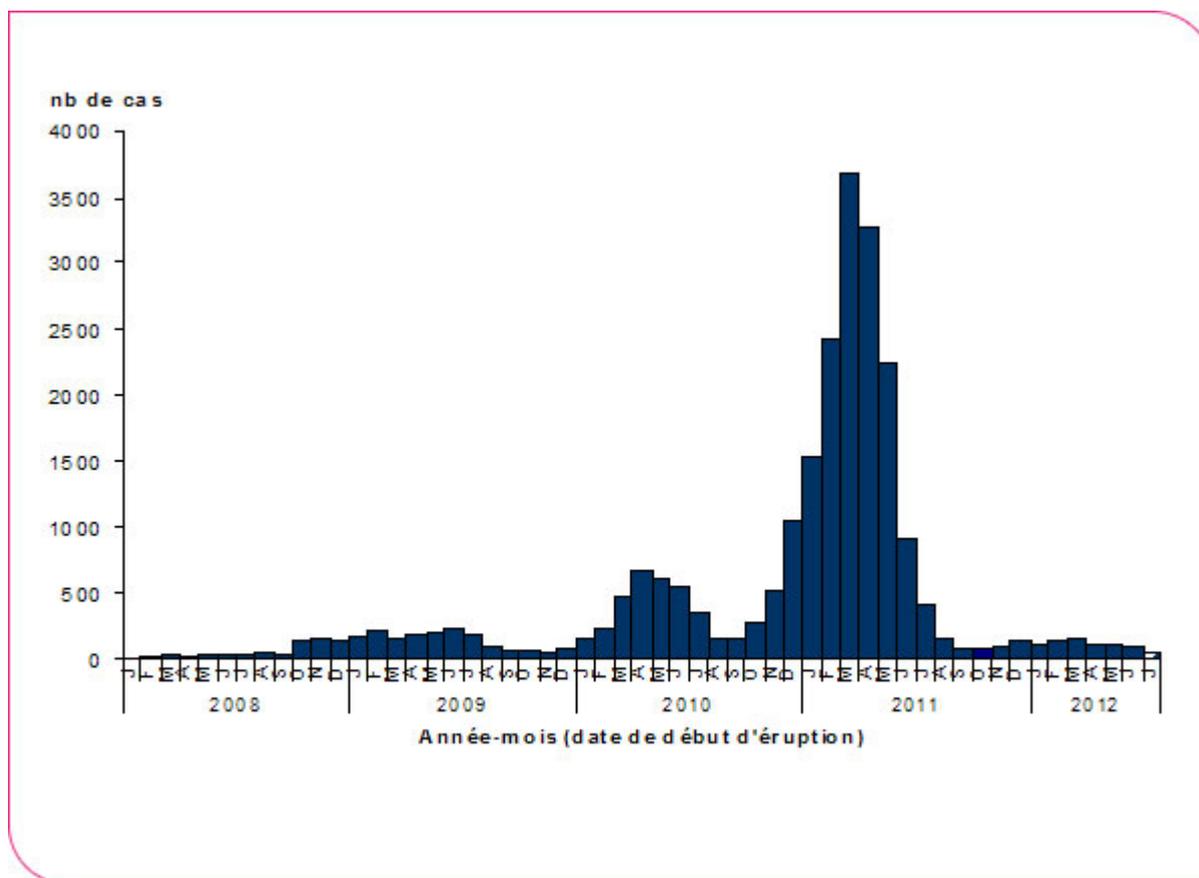


Figure 5: Cas recensés de rougeole par mois entre janvier 2008 et juillet 2012 – déclaration obligatoire InVS

En 2008, l'OMS a recensé 164 000 décès par rougeole dans le monde. Entre janvier et août 2010, l'InVS a dénombré deux décès de jeunes adultes dans des contextes de comorbidité (une encéphalite retardée et les suites d'une pneumonie).

2.6.2 Oreillons

La maladie des oreillons (ou parotidite épidémique) est une infection virale humaine, touchant principalement les glandes salivaires. Le virus ourlien appartient au genre *Rubulavirus* de la famille des *Paramyxoviridae*.

Au début de l'infection, des symptômes non spécifiques sont observés tels que myalgies, céphalées, une sensation de malaise et une fièvre peu élevée. Après 24 heures une tuméfaction unilatérale ou bilatérale caractéristique des glandes parotidiennes apparaît et dans 10% des cas des glandes salivaires. Les symptômes régressent d'eux-mêmes en une semaine. Dans 30% des cas environ, l'infection ne se traduit que par des symptômes non spécifiques ou est totalement asymptomatique. Le pic d'incidence se situe entre 5 et 9 ans.

Il n'existe pas de traitement spécifique, la maladie est relativement bénigne avec un taux de létalité de seulement 1 cas sur 10 000. Des complications peuvent survenir telles qu'une méningite (15% des cas), une encéphalite (0,02 à 0,3% des cas), une surdité (0,005% des cas) et chez 20% des garçons, une orchite, très douloureuse et rarement irréversible, responsable de stérilité masculine.

Le réseau Sentinelles de l'Inserm (qui observe le nombre de cas depuis 1985) relève une nette diminution depuis le début de la notification des cas : il estime un taux d'incidence à 9 cas pour 100 000 habitants en 2011 contre plus de 900 cas pour 100 000 en 1987. (Réseau Sentinelles, 2012)

L'OMS « estime que la lutte contre la rougeole et la prévention du syndrome de rubéole congénitale constituent des priorités plus importantes que la lutte contre les oreillons. »

2.6.3 Rubéole

La rubéole est une infection virale commune due à un *Rubivirus*. Elle est en général asymptomatique et le plus souvent bénigne. Après une période d'incubation de 2 à 3 semaines, on observe une éruption cutanée maculo-papuleuse, associée à des adénopathies cervicales. Celles-ci peuvent persister jusqu'à 2 semaines après la disparition de l'éruption. Les complications sont limitées et rares : arthralgies, encéphalites (1 cas sur 10 000), thrombopénie, ...

La rubéole peut également être congénitale et malformative lors d'une infection chez une femme enceinte non immunisée. Le risque est maximal au premier trimestre de grossesse avec pour conséquences une fausse couche ou des malformations cardiaques, oculaires et auditives. (Grangeot-Keros and Vauloup-Fellous, 2008)

En France le réseau Rénarub surveille depuis 1976 les infections rubéoleuses. Le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse est en baisse depuis 2000 et est inférieur à 10 cas par an depuis 2006 (Figure 6). L'incidence est inférieure à 1 cas pour 100 000 naissances. (Guillet, 2010)

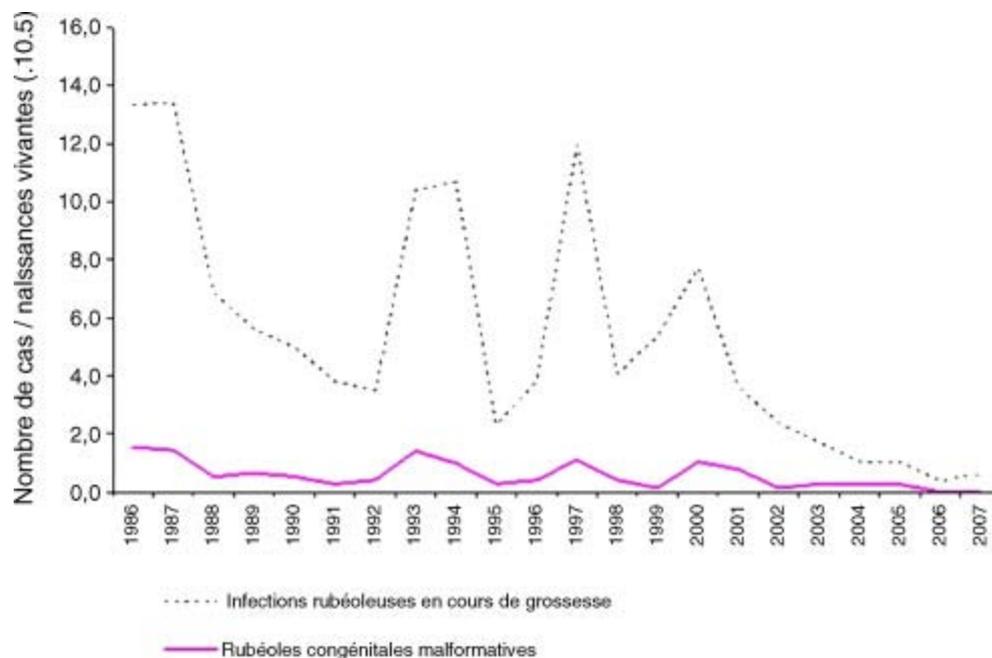


Figure 6: Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives; France métropolitaine 1986–2007 (données InVS, réseau Rénarub)

2.6.4 Vaccination contre rougeole, oreillons et rubéole (ou ROR)

La recommandation actuelle de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole se fait par un vaccin tri-valent et concerne tous les enfants. Le schéma vaccinal comporte l'administration d'une première dose à 12 mois et d'une seconde dose entre 16 et 18 mois. Les recommandations préconisent également que l'ensemble des personnes nées après 1980 ait reçu deux doses du vaccin trivalent avec un délai minimum d'un mois entre les deux doses, quelque soit leur antécédent vis-à-vis des trois maladies.

Deux vaccins existent avec les 3 valences rougeole, oreillons, rubéole : Priorix® et MMR-VaxPro® possédant des souches différentes. Un vaccin contre la rougeole est également disponible : Rouvax®. Les vaccins contre ces 3 maladies sont fabriqués à partir de virus vivants atténués. De ce fait, la vaccination chez la femme enceinte est contre-indiquée.

Autour d'un cas de rougeole, il est recommandé de mettre à jour le statut vaccinal des plus de adultes et enfants de plus d'un an. Chez les nourrissons plus jeunes, une première dose de vaccin monovalent entre 6 et 8 mois et trivalent dès 9 mois, doit être injecté dans les 72 heures. Tous les professionnels de santé non vaccinés quelque soit leur âge doivent recevoir également une dose de vaccin trivalent. Enfin un délai de neuf mois est à respecter chez une personne ayant reçu des immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole avant de la vacciner contre le ROR. (BEH, 2013)

2.7 Hépatites virales

2.7.1 Hépatite A

L'hépatite A est une maladie virale à transmission inter-humaine directe ou indirecte par voie oro-fécale. Elle peut être responsable d'épidémies *via* des eaux ou des aliments souillés. Après une incubation de 15 à 50 jours, l'hépatite A se manifeste par une fièvre, une asthénie accompagnée de nausées, de douleurs abdominales et d'un ictère. L'hépatite A n'existe que sous une forme aiguë. Le diagnostic repose sur la sérologie.

L'OMS recense environ 1,4 million de cas par an. Depuis novembre 2005, c'est une maladie à déclaration obligatoire en France. Ainsi, en 2010, 1 244 cas ont été déclarés, dus en partie à une épidémie liée à la consommation de tomates séchées contaminées et à des cas isolés chez des gens du voyage (Couturier *et al.*, 2011). En 2011, l'InVS a recensé 1 114 cas déclarés.

L'hépatite A est plus fréquente dans les pays en voie de développement aux conditions d'hygiène plus mauvaises et touchent essentiellement les enfants. Dans les pays industrialisés où les conditions d'hygiène sont meilleures, l'incidence est plus faible et l'hépatite touche plutôt des adultes avec des cas symptomatiques et plus graves.

Le premier vaccin contre l'hépatite A a été commercialisé en 1992. Depuis il en existe plusieurs :

- Havrix® et Avaxim®, deux vaccins entiers inactivés. L'Havrix® existe également sous forme pédiatrique.
- Twinrix® qui combine les vaccins contre les hépatites A et B sous forme d'antigènes purifiés obtenus par génie génétique. Il existe également une forme pédiatrique de ce vaccin.
- Tyavax® qui combine le vaccin contre l'hépatite A et celui contre la typhoïde sous forme de polysides capsulaires.

En France le schéma vaccinal préconise 2 injections à 6 mois d'intervalle. La vaccination est recommandée chez les jeunes handicapés, les patients atteints de mucoviscidose ou de pathologies hépatobiliaires, les enfants nés de familles dont l'un des membres provient d'un pays endémique et les homosexuels masculins, populations considérées « à risque ». La vaccination est également préconisée dans l'entourage d'un cas avéré d'hépatite A, dans les 14 jours au maximum. Enfin la vaccination est recommandée également pour les professionnels de la petite enfance, travaillant en centre pour handicapés, dans la restauration collective ou dans le traitement des eaux usées. (BEH, 2013)

La prévention repose surtout en grande partie sur l'hygiène personnelle et collective, en particulier l'hygiène des mains. Le traitement de l'hépatite A n'est pas spécifique. Les symptômes disparaissent habituellement en 4 à 6 semaines. Dans un cas grave, une hospitalisation est nécessaire avec un traitement symptomatique.

2.7.2 Hépatite B

L'hépatite B est une maladie à déclaration obligatoire. C'est une maladie virale pouvant évoluer vers la chronicité et devenant alors grave. La transmission se fait par voie sexuelle, par le sang et ses dérivés, les cellules, les tissus, et de la mère à l'enfant.

La période d'incubation est très variable allant de 45 à 180 jours. Les principaux symptômes sont la présence d'un ictère, une asthénie accompagnée de perte d'appétit, nausées et vomissements. D'autres symptômes peuvent apparaître tels que des arthralgies, myalgies et une fièvre.

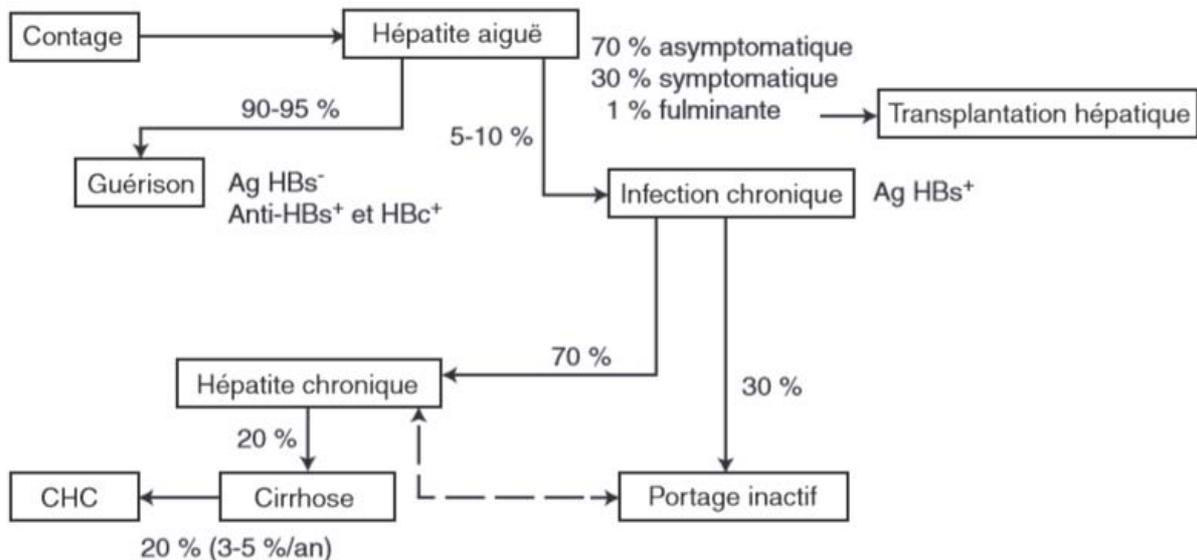


Figure 7: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B (Pol *et al.*, 2007)

Un taux de 5 à 10% des patients adultes évoluent vers une forme chronique (Figure 7), même si la phase aiguë a été asymptomatique. Ce taux peut atteindre 90% chez les enfants et les personnes immunodéprimées. Un tiers de ces patients reste porteur sans démarrer une infection chronique. Celle-ci se déroule en 3 phases :

- une phase de multiplication du virus dans les hépatocytes avec excrétion de particules infectieuses. Les antigènes HBe sont alors détectables dans le sérum en plus de lésions histologiques au niveau du foie.
- une diminution spontanée de la multiplication virale, pouvant aller jusqu'à l'arrêt.
- une diminution des antigènes HBe dûs aux anticorps produits anti HBe. Cette séroconversion peut s'accompagner d'une aggravation histologique allant jusqu'à la cirrhose dans 20% des cas pouvant se compliquer en carcinome hépatocellulaire dans 2% des cirrhoses (donc 0,4% des cas). (Pol *et al.*, 2007)

L'hépatite B est endémique en Chine, en Afrique sub-saharienne et au Brésil dans le bassin Amazonien avec une prévalence supérieure à 8%. Les pays industrialisés ont une prévalence plus faible, inférieure à 2%. L'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes porteuses du virus de l'hépatite B dont 350 millions avec une infection chronique.

En France, la mortalité est faible, estimée à 2,2/100 000 habitants avec une incidence des cas aigus symptomatiques de 1/100 000 habitants. On estime à 280 800 le nombre de séropositifs dont la majorité ignore qu'ils sont atteints. (Antona *et al.*, 2011)

Le réseau de laboratoires Réna VHC/B observe les cas d'hépatites B depuis 2008.

Le vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1982. Cette première génération d'origine plasmatisque est aujourd'hui remplacée par des vaccins obtenus par génie génétiques, les seuls aujourd'hui autorisés.

Les vaccins disponibles sont les suivants :

- Genhevac B Pasteur®, une suspension inactivée et purifiée d'antigènes HBs, obtenue par clonage et expression du gène viral dans les cellules CHO.
- Engerix B® et HBVaxPro®, contenant l'antigène HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*).
- Infanrix Hexa® où il est combiné au vaccins contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et *HiB*.
- Twinrix® où il est combiné au vaccin contre l'hépatite A.

Le schéma Français recommande 3 doses de vaccin pour tous aux âges de 2, 4 et 11 mois ou alors en rattrapage selon un schéma 0, 1 et 6 mois chez l'enfant jusqu'à 11 ans. Après l'âge de 11 ans et jusqu'à 15 ans, le rattrapage peut se faire en 2 doses avec Engerix B® ou Genhevac B Pasteur® dosés à 20 ug avec un délai de 6 mois entre les deux (BEH, 2013). Le HCSP/CTV suit ces recommandations et rend même obligatoire (arrêté du 6 mars 2007) cette vaccination pour les professionnels de santé (y compris les étudiants, à l'exception des audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes et psychomotriciens). L'OMS recommande la vaccination « universelle » des nourrissons et/ou des préadolescents dans tous les pays.

Le traitement contre une hépatite B chronique nécessite l'utilisation d'interféron alpha pégylé et dans une deuxième ligne d'antiviraux tels que lamivudine, adéfovir ou entécavir (Figure 8).

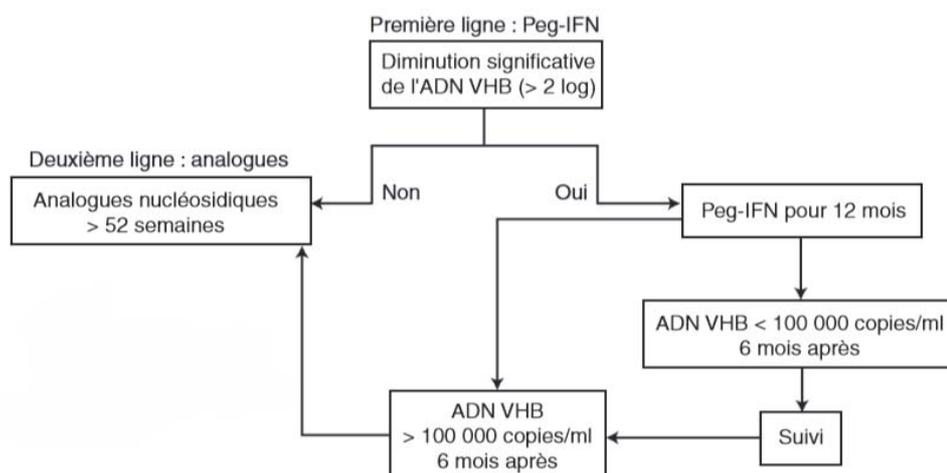


Figure 8: Algorithme de traitement dans l'hépatite chronique B (Pol *et al.*, 2007)

Ces traitements sont lourds et responsables de nombreux effets indésirables. La prévention reste la meilleure arme contre l'hépatite B avec une bonne hygiène personnelle, la protection des rapports sexuels, l'utilisation de kits Steribox® pour les toxicomanes et le dépistage notamment des femmes enceintes.

2.8 Tuberculose

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1964. Elle est due à un bacille, *Mycobacterium tuberculosis*. Elle peut se manifester sous plusieurs formes :

- une forme pulmonaire qui associe un tableau clinique de pneumopathie avec une altération de l'état général, d'éventuelles hémoptysies ou une dyspnée.
- une forme extra pulmonaire pouvant être très variée avec une atteinte osseuse, ganglionnaire, pleurale pour les plus fréquentes. D'autres atteintes digestives, urogénitales ou méningées existent également.

La tuberculose qu'elle soit pulmonaire ou non peut évoluer en miliaire tuberculeuse où des nodules sont disséminés dans tout l'organisme notamment par le sang.

La maladie se transmet par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge issues de malades atteints d'une forme pulmonaire. Le diagnostic associe au moins une radiographie pulmonaire à une recherche de bacilles au microscope et une culture pouvant provenir de sources assez diverses selon la forme de tuberculose suspectée : une expectoration spontanée, le contenu gastrique, un prélèvement urinaire, un prélèvement de LCR, une hémoculture ou une ponction de l'organe incriminé (ganglion, plèvre, péritoine, os, bronche, péricarde, foie, ...). (HAS, 2007)

En 2010, l'OMS estime à 8,8 millions de cas de tuberculose dans le monde dont environ 1,5 million de décès cette même année. L'Asie du Sud-Est et l'Afrique sont les régions les plus touchées (OMS, 2011). En France en 2008, on comptait 5578 cas soit une incidence de 9 cas pour 100 000 habitants (Antoine and Che, 2010). Le taux de mortalité en France était de 1,1 pour 100 000 habitants. On note une baisse du nombre de cas très régulière depuis 1972 où l'incidence était proche de 60 cas pour 100 000 habitants (Figure 9).

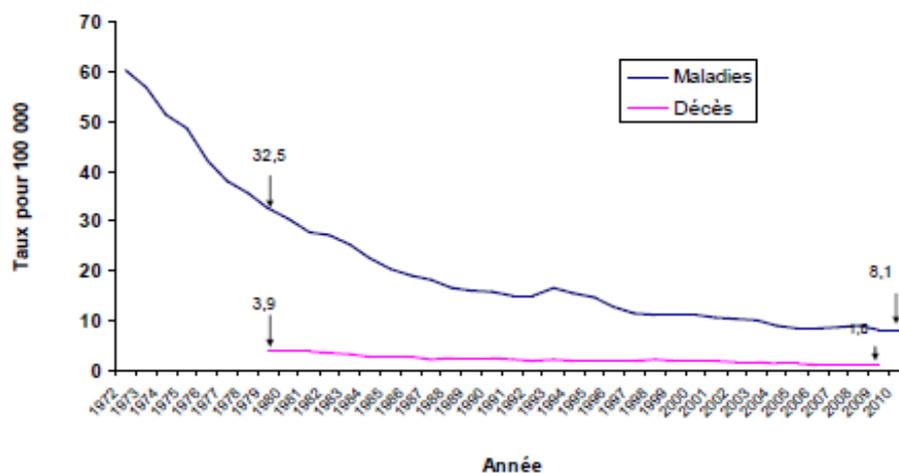


Figure 9: Morbidité et mortalité liées à la tuberculose en France métropolitaine ,1972-2010 (InVS – déclarations obligatoires et Inserm-CépiDc, 2012)

Le traitement dure 6 mois avec une quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois et une bithérapie (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois (HAS, 2007).

Le vaccin BCG est constitué d'une souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*. Seul un vaccin multi-doses est commercialisé en France : Vaccin BCG SSI®. Il se présente sous forme lyophilisée conditionné en flacons de 1mL soit 10 doses. La dose vaccinante est de 0,1 mL chez l'enfant de plus d'un an, 0,05 mL chez l'enfant plus jeune. Un même flacon devra être utilisé dans les quatre heures après la mise en suspension.

Depuis le 17 juillet 2007, la vaccination obligatoire par le BCG des enfants et des adolescents a été suspendue. (Décret n°2007-1111 du Code de la Santé Publique). Les recommandations vaccinales concernent désormais les enfants « exposés à un risque élevé de tuberculose », à savoir :

- ceux nés dans un pays à forte endémie ou dont un des parents est originaire,
- ceux devant voyager au moins un mois dans ces pays,
- ceux ayant des antécédents familiaux de tuberculose,
- ceux résidant en Ile-de-France, Guyane (et Mayotte depuis 2012),
- ceux dont le médecin traitant juge la situation avec un risque d'exposition.

La revaccination par le BCG n'est plus indiquée pour la population générale. En revanche, une intradermo-réaction (IDR) à 5 unités de tuberculine est obligatoire pour certaines études et professions mentionnées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la Santé Publique. (BEH, 2013)

Une seule dose de vaccin est nécessaire pour immuniser un individu. Une intradermo-réaction est nécessaire dès 3 mois pour éviter de vacciner un enfant déjà contaminé.

2.9 Grippe

La grippe est une infection due à *Myxovirus influenzae*, responsable d'épidémies hivernales.

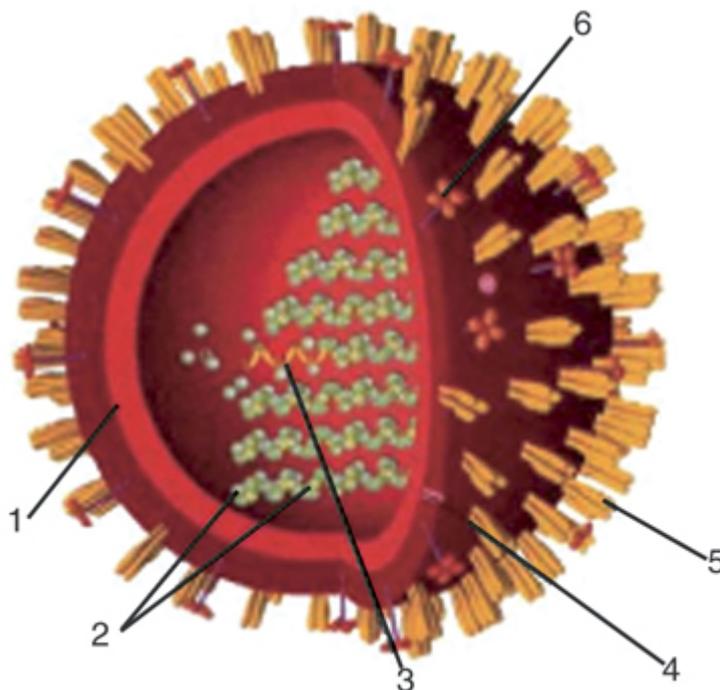


Figure 10: Le virus de la grippe. 1 : Enveloppe ; 2 : nucléoprotéines ; 3 : ARN ; 4 : protéine M2 ; 5 : hémagglutinine ; 6 : neuraminidase. (Bouvresse *et al.*, 2007)

Les virus se classent selon :

- leur type : A, B ou C.

Les types A et B sont responsables des épidémies annuelles, celles causées par le type A donnant lieu aux grandes pandémies.

Le type C cause quelques cas uniquement et une grippe plus modérée.

- leur sous-type défini par leurs antigènes de surface (Figure 10) :
 - l'hémagglutine (de H1 à H17) qui initie la fixation du virus aux cellules,
 - la neuraminidase (de N1 à N9), impliquée dans la diffusion des virions.

La transmission du virus grippal se fait par voie respiratoire *via* les gouttelettes de Pflügge. La grippe sévit de façon saisonnière, *via* les virus de type A(H3N2) et A(H1N1) et B. La morbidité est très variable (entre 5 et 10%) et la mortalité faible (environ 0,1%) mais plus forte (0,7%) dans les populations à risque : nourrissons, personnes âgées de plus de 65 ans, immunodéprimés. Le réseau Sentinelles qui surveille les syndromes grippaux depuis 1984 estime qu'en moyenne 2 millions de cas de grippe sont dénombrés par an, soit près de 80% des syndromes grippaux (Réseau Sentinelles, 2010).

Selon le bilan des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), l'épidémie de grippe durant la saison hivernale 2012/2013 a été longue : 11 semaines au-dessus du pic épidémique de fin décembre à début mars. Le nombre de consultations pour grippe a été également plus élevé que les dernières années (10,2 millions, versus 3,5 millions en 2011/2012 ou 6,7 millions en 2010/2011). (GROG, 2013)

La grippe se caractérise par des symptômes généraux : fièvre modérée, myalgies, arthralgies, céphalées et éventuellement douleurs oculaires. Dans un second temps, apparaissent les symptômes respiratoires à type de broncho-pneumopathie avec toux sèche. Un « V grippal » s'observe par la diminution puis la réapparition de la fièvre entre le 4ème et le 6ème jour. L'évolution est globalement favorable, une asthénie pouvant persister. Lors des périodes pandémiques, des formes graves sont observées avec une insuffisance respiratoire aiguë par œdème pulmonaire lésionnel. Une insuffisance cardiaque gauche peut être associée.

2.9.1 La pandémie 2009-2010 : le variant H1N1v.

En avril 2009, un nouveau variant du virus grippal apparaît au Mexique et donne naissance à ce qu'on estime être une pandémie grave avec une mortalité élevée. Ce virus de type H1N1 est très différent du variant classique, c'est un assemblage entre les virus humains, porcins et aviaires. En avril, les premiers cas touchent l'Europe et l'OMS augmente ses niveaux d'alerte au niveau 5 le 27 avril. Le plan pandémie est activé en France le 30 avril à la suite des premiers cas français. Le 11 juin, l'OMS augmente son niveau d'alerte au niveau 6, la pandémie est officiellement déclarée. Le virus restera présent jusqu'à la fin de l'hiver. (Mahassin *et al.*, 2010)

On estime que jusque juillet 2010, le virus H1N1v fut responsable de 18 337 décès dans le monde dont 4 835 en Europe. En France 1 334 cas graves furent répertoriés pour 312 décès. Le nombre de personnes infectées par ce virus en France se situe entre 7,7 et 14,7 millions de personnes. A la différence des virus « classiques », le H1N1v survient majoritairement dans les populations jeunes avec un âge médian entre 20 et 30 ans. Cette distribution inhabituelle s'expliquerait par une mémoire immunologique des plus anciens ayant vécu la grippe espagnole, proche génétiquement de ce variant. Si la morbidité est très élevée, la mortalité est beaucoup plus faible, touchant essentiellement des personnes à risque tels que les obèses, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées ou les malades chroniques. (Vaux *et al.*, 2010)

Un vaccin monovalent a été développé dans les mois qui ont suivi le début de la pandémie pour lancer des campagnes massives de vaccination partout dans le monde. En France, de nombreuses polémiques (vaccination en dehors des médecins de ville, doutes sur la fiabilité du vaccin, sur les adjuvants, effets indésirables graves tels que des syndromes de Guillain-Barré, ...) ont fait perdre la confiance de la population en la vaccination et ont fait de cette campagne un fiasco. (Bricaire, 2010) Au total, seulement 8% à 9% de la population générale a été vaccinée (Levy-Bruhl, 2010).

2.9.2 Vaccin de la grippe saisonnière

Des campagnes de vaccination ont lieu chaque hiver en France. Le vaccin utilisé comprend une souche de virus A(H3N2), une souche A(H1N1) et une souche B. Sa composition est revue chaque année. Pour la période 2012 – 2013, les trois souches utilisées sont les suivantes :

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Victoria/361/2011 (H3N2)
- B/Wisconsin/1/2010

Plusieurs vaccins sont disponibles avec quelques différences :

- les vaccins inactivés sans adjuvant : Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Prévigrip® et Vaxigrip®. Ce sont les vaccins les plus communs, à destination de tous dès l'âge de 6 mois et à administrer par voie intramusculaire.
- un vaccin inactivé avec adjuvant (squalène) : Gripguard®. Réservé aux plus de 65 ans, il s'administre également par voie intramusculaire.
- un vaccin inactivé administré par voie intradermique : Intanza®. Deux présentations existent, une destinée aux adultes jusque 60 ans, une destinée aux plus âgés.

La campagne de vaccination a eu lieu du 28 septembre 2012 au 31 janvier 2013. Elle doit se faire tous les ans. Elle est recommandée à toutes les personnes de plus de 65 ans. Elle l'est également :

- aux femmes enceintes, quelque soit le terme de la grossesse,
- aux personnes dès 6 mois atteintes de certaines pathologies (affections broncho-pulmonaires chroniques, insuffisance respiratoire, mucoviscidose, insuffisance cardiaque, maladie coronaire, antécédent d'AVC, néphropathie chronique, diabète, déficit immunitaire, maladie hépatique chronique, etc...),
- aux personnes avec un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m²,
- aux personnes séjournant en établissement de soins de suite ou en établissement médico-social d'hébergement,

- à l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque à une grippe grave (prématuré, cardiopathie, déficit immunitaire, pathologie pulmonaire ou neurologique,
- aux professionnels de santé, personnels navigants (bateaux de croisière et avions) et guides touristiques.

La vaccination de l'ensemble de ces populations est totalement prise en charge par les organismes de Sécurité Sociale par le biais de bons de vaccination reçus à domicile ou imprimables par les médecins. Il est à noter que si la première vaccination nécessite une visite préalable chez le médecin pour prescription, les années suivantes, le pharmacien devient prescripteur sur présentation du bon et peut délivrer le vaccin sans avoir besoin de consulter le médecin. Le schéma vaccinal est simple: dès l'âge de 9 ans, une seule dose est nécessaire. Les plus jeunes (dès 6 mois) devront en recevoir deux (une seule pour un rappel annuel) (BEH, 2013).

Un nouveau vaccin, Fluenz®, a obtenu une AMM en janvier 2011 et n'a pas été encore commercialisé en France. Il possède deux particularités : il s'agit d'un vaccin vivant atténué et il sera administré par voie nasale. Déjà disponible pour la campagne 2012-2013 dans divers pays d'Europe comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni, il devrait être disponible en France pour la prochaine campagne de vaccination, à l'automne 2013. Son AMM le destine à une utilisation chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans et éligibles à la vaccination (HCSP, 2011). Le 18 juillet 2012, l'HAS autorise l'inscription du Fluenz® sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités avec un ASMR de niveau V et précise que son utilisation se fera lors d'une hospitalisation ou d'une consultation en établissement de santé, du fait d'un conditionnement par boîte de 10. (HAS, 2012) Une seule dose est nécessaire pour les enfants dès 8 ans, pour les plus jeunes une seconde dose doit être administré 1 mois plus tard. (BEH, 2013)

2.10 Infection à papillomavirus humain

L'infection à *papillomavirus* humain (ou *HPV* pour *Human PapillomaVirus*) est reconnu comme étant le principal facteur de risque de lésions précancéreuses dans le cancer du col de l'utérus, le deuxième cancer de la femme dans le monde, derrière le cancer du sein. En France, on dénombre 3 400 nouveaux cas et 1 000 décès par an.

Les *HPV* se transmettent par contact direct par voie muqueuse ou cutanée. Ils peuvent engendrer des lésions de la peau et des muqueuses bénignes, sous forme de verrues, mais le plus souvent sans conséquence clinique. Les *HPV* produisent également des oncoprotéines, pouvant entraîner alors un cancer. Le génome viral s'incorpore au génome humain et sur exprime ces protéines.

Environ 120 types différents ont été identifiés, parmi lesquels une quinzaine sont considérés à haut risque oncogène : les *HR-HPV* de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82. On retrouve ces *HR-HPV* dans la grande majorité des cancers du col de l'utérus, les plus fréquents étant ceux de sérotype 16 (retrouvé dans 73% des cas en France) et 18 (19%).

D'après les estimations, 80% des femmes seront infectées un jour par au moins un type d'*HPV* et la majorité ne développera pas de lésion cervicale. (Carcopino, 2008)

La vaccination contre les infections à *HPV* est recommandée pour toutes les jeunes filles entre 11 et 14 ans et pour celles entre 15 et 19 ans en rattrapage. (BEH, 2013) Les vaccins existants sont recombinants composés de protéines de capsid. La différence entre les 2 vaccins réside dans le nombre de valences :

- Gardasil® qui protège des sérotypes 6, 11 (bas niveau de risque oncogène), 16 et 18.
- Cervarix® protégeant uniquement des sérotypes 16 et 18.

Le HCSP, dans un avis du 17 décembre 2010, a estimé que ces deux vaccins étaient équivalents mais pas interchangeables. Il n'y a donc plus d'intérêt à utiliser préférentiellement l'un ou l'autre des vaccins.

Le schéma vaccinal comporte trois injections à 0, 2 et 6 mois pour le vaccin quadrivalent et à 0, 1 et 6 mois pour le vaccin bivalent. La vaccination ne dispense pas du dépistage par frottis des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus, au rythme, après 25 ans, d'un frottis tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle (HAS, 2010).

2.11 Fièvre jaune

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique endémique en Afrique noire et en Amérique intertropicale. L'agent responsable est un *Flavivirus*, déclenchant les symptômes d'une hépatonéphrite hémorragique. Le taux de létalité est de l'ordre de 10 à 20%. Il n'existe pas de traitement spécifique contre la fièvre jaune, il est uniquement symptomatique.

La vaccination est essentiellement destinée aux voyageurs en pays endémiques, elle est obligatoire en Guyane Française. Le vaccin (Stamaril®), seule protection efficace contre la fièvre jaune est constitué de virus vivants atténués. Une dose de vaccin est nécessaire tous les 10 ans pour tous dès l'âge de 9 mois. La vaccination est réalisée en centre agréé de vaccination et un certificat international de vaccination est remis (« carnet jaune »), attestant que l'individu a reçu un vaccin satisfaisant les exigences de l'OMS. Ce carnet doit être présenté aux autorités lors du passage de certaines frontières.

2.12 Leptospirose

La leptospirose est une zoonose causée par des spirochètes du genre *Leptospira*. Le réservoir animal (mammifères, dont les rongeurs, les insectivores, les marsupiaux et éventuellement les animaux domestiques) dissémine les spirochètes dans l'environnement et la contamination de l'homme peut se faire indirectement par l'urine contaminée ou les eaux et sols souillés. Ses manifestations cliniques sont variées allant d'un syndrome pseudo-grippal à une atteinte du foie et des reins pouvant être létale. Le traitement fait appel à la pénicilline G, ou d'autres antibiotiques (ampicilline, doxycycline, macrolides).

La vaccination est proposée par le médecin du travail selon les cas. Les professions concernées sont celles s'exposant au risque de contact fréquent avec les rongeurs (entretien de canaux, berges, voies navigables, travail dans les égouts, pisciculture...). Le vaccin utilisé (Spirolept®) est un vaccin inactivé. Le schéma vaccinal comporte deux injections à 15 jours d'intervalle et un rappel 4 à 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans. Pour une exposition de courte durée, une chimioprophylaxie par doxycycline est efficace à 95%. (Houpikian *et al.*, 2002)

2.13 Fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde (ou fièvre entérique) est due à *Salmonella enterica* sérotype Typhi et Paratyphi. La fièvre typhoïde se transmet par les eaux et aliments souillés par la flore fécale. Atteignant principalement les enfants et les adultes jeunes après une période d'incubation d'une à deux semaines, elle se caractérise par une phase d'invasion avec fièvre élevée et syndrome pseudo-grippal suivie d'une phase d'état avec troubles digestifs, douleurs abdominales, hépato- et splénomégalie. Un tufhos (obnubilation diurne et insomnie nocturne), des taches roses et une angine de Duguet (ulcérations indolores au fond du palais) complètent le tableau. En zone d'endémie (pays en voie de développement), la mortalité avoisine les 30% due à des insuffisances circulatoires, des perforations intestinales et des hémorragies digestives.

Les symptômes peuvent disparaître spontanément mais le sujet peut rester porteur chronique (1 à 4% des cas). Le traitement antibiotique se compose aujourd'hui de céphalosporines de troisième génération injectables.

En France, l'incidence est très faible (0,15 cas pour 100 000 habitants) et environ 80 cas sont déclarés chaque année, en grande majorité chez des sujets revenant de zones d'endémie. Dans le monde, en 2000, on recensait 21,6 millions de cas pour 216 500 décès. (Ansart and Garré, 2008)

La vaccination contre la fièvre typhoïde est obligatoire pour les personnels de laboratoires d'analyses médicales manipulant des selles. Le schéma comporte une injection puis une revaccination tous les 3 ans. Deux vaccins sont disponibles en pharmacie, constitués d'un polyside capsulaire comportant l'antigène de virulence de *Salmonella typhi* : Typhim Vi® et Typherix®. Un troisième l'associe au vaccin contre l'hépatite A : Tyavax®.

2.14 Varicelle et zona

Le virus varicelle zona (VZV) est un *herpesvirus* responsable de la varicelle lors de sa primo-infection. Le virus se transmet par voie respiratoire et la varicelle se manifeste par un exanthème maculo-papuleux apparaissant après une incubation de 15 jours. La maladie est le plus souvent bénigne, accompagnée de fièvre et d'asthénie. Les complications sont pulmonaires (pneumonie varicelleuse dans 1 cas sur 400) ou neurologiques : le VZV a pour seconde localisation après la peau, le système nerveux central. Une surinfection est possible également. Chez les immunodéprimés, il y a un fort risque de développer une forme maligne, pouvant être d'évolution fatale. Enfin chez la femme enceinte, une varicelle congénitale est à craindre avec hypoplasie des membres, microcéphalie, retard mental, convulsions... La varicelle périnatale (dans la semaine de l'accouchement) met le nouveau-né dans une situation à haut risque avec une mortalité proche de 30%. Le traitement de la varicelle bénigne associe un traitement local et symptomatique. Dans les formes plus graves, de l'aciclovir par voie parentérale est prescrit.

Après la primo-infection, les virions migrent vers un ganglion sensitif où s'installe l'infection latente : le zona. Plusieurs années plus tard, l'infection est réactivée entraînant dans le métamère correspondant des douleurs neuropathiques associées à une éruption radicalaire unilatérale caractéristique. Un zona ophtalmique est également possible avec céphalées fronto-orbitaires. Chez l'immunodéprimé, l'éruption devient nécrotique et hémorragique. Le traitement associe un antiviral à un traitement local. Un antidépresseur tricyclique traite les algies post-zostériennes. (Laurent, 2005)

La vaccination contre la varicelle est recommandée :

- aux adolescents de 12 à 18 ans n'ayant jamais eu de varicelle,
- aux femmes ayant un projet de grossesse ou dans les suites d'une première grossesse n'ayant jamais eu de varicelle,
- aux adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle et ne l'ayant jamais eu,
- l'entourage de personnes immunodéprimées,
- les enfants candidats receveurs de greffes d'organes dans les 6 mois à suivre n'ayant jamais eu de varicelle (avec surveillance du taux d'anticorps entre les 2 doses),
- les professionnels de la petite enfance,
- les étudiants en santé (BEH, 2013).

Deux vaccins anti-varicelleux sont disponibles en France, tous deux sont des vaccins vivants atténués produits sur des cellules humaines : Varivax® et Varilrix®. Le schéma vaccinal comprend deux doses à un mois d'intervalle. A noter que ces vaccins sont contre-indiqués avec la prise d'aspirine, en raison d'un risque de syndrome de Reye. Il est alors recommandé de décaler la vaccination après la prise d'aspirine d'un délai d'au moins 6 semaines.

Il existe également un vaccin vivant atténué produit sur des cellules humaines contre le zona : Zostavax®. Dans l'état actuel des connaissances, cette vaccination n'est pas recommandée (BEH, 2013).

2.15 Diarrhée à rotavirus

Le rotavirus est le principal virus en cause dans les diarrhées virales, avec les calcivirus, les astrovirus et les adénovirus. Il est responsable de 30 à 50% des gastro-entérites de l'enfant (70% chez les moins de 1 an) avec un pic saisonnier hivernal. Après une période d'incubation de 2 à 4 jours, le tableau clinique associe selles liquides, vomissements éventuellement associée à des signes respiratoires et ORL. Le maximum de la diarrhée est atteint en 24 à 48 heures avec la possibilité d'émission de selles sanglantes. La complication de cette gastro-entérite réside dans la survenue d'une déshydratation aiguë faisant suite aux vomissements et à la fièvre élevée de l'enfant.

La guérison survient en moins de 4 jours dans 90% des cas. Dans les 10% restants, les troubles digestifs deviennent chroniques avec persistance des vomissements, difficulté à reprendre une alimentation normale, voire un syndrome « post-entérique » (diarrhée chronique avec malabsorption et perte de poids de poids). Cette évolution survient principalement chez les nourrissons de moins de 6 mois ou les enfants malnutris. (Olives and Mas, 2007)

Les diarrhées virales sont la 2ème cause de morbidité chez les enfants de 0 à 5 ans et sont responsable d'environ 18 000 hospitalisations par an. Elles sont responsables de 13-14 décès par an chez les enfants de moins de 3 ans.

Il existe deux vaccins vivants disponibles en France : Rotarix® et Rotateq® mais la vaccination systématique des nourrissons de moins de 6 mois (population ciblée par le vaccin) n'est pas recommandée. Cette décision fait suite à l'évaluation coût-efficacité jugée plus faible que la prise en charge actuelle : l'impact sur la mortalité déjà faible ne serait pas significatif et le risque d'invagination intestinale aiguë dû au vaccin serait trop grand. Actuellement, la prise en charge d'une gastro-entérite virale associe un traitement symptomatique et une réhydratation orale. (BEH, 2011)

2.16 Encéphalite à tiques

L'encéphalite à tiques est l'arbovirose la plus répandue en Europe, due à un Flavivirus. Elle est endémique du Nord en Europe, sa distribution géographique s'étendant de la Forêt-Noire Allemande jusqu'au Japon et de la Scandinavie à la Grèce. En France, sont touchés 4 départements proches de la frontière Allemande : le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, la Moselle et la Meurthe-et-Moselle.

La période de transmission du virus est saisonnière allant de mai à octobre avec un pic pour les mois d'été. Le virus est transmis par une tique hématophage du genre *Ixodes* lors d'un repas nécessaire à son développement aux stades larve ou nymphe. Cette tique préalablement infectée à un stade précédent par un hôte différent est contaminante pour tout le reste de son existence.

L'Homme est un hôte accidentel, constituant une impasse pour le cycle viral car la tique ne retourne généralement pas à la nature après un repas sanguin humain. Un second mode d'infection, plus rare est décrit suite à la consommation de lait cru ou de fromage à base de lait cru de chèvre, de brebis ou de vache infectée. Après une incubation de 7 à 14 jours, l'infection reste asymptomatique dans 70 à 95% des cas. Quant la symptomatologie se déclare, elle se caractérise par un syndrome pseudo-grippal d'environ 4 jours suivi des premiers signes neurologiques. Une méningoencéphalite est alors observée dans 20 à 30% des cas, avec ataxie, troubles cognitifs, troubles de la conscience, hallucinations, parésies des membres inférieurs et nerfs crâniens, insuffisance respiratoire, etc...

La mortalité est faible, inférieure à 1% en Europe mais des séquelles neurologiques peuvent survenir (atteintes motrices, troubles des fonctions supérieures). (Dussart *et al.*, 2012). L'incidence est très faible en France : en 2007, seuls 4 cas ont été recensés dont 3 en Alsace et 1 en Haute-Savoie.

Il existe 3 vaccins disponibles en France, produits sur des cultures de cellules CEF (fibroblastes de poulet) adsorbés sur hydroxyde d'aluminium : Ticovac® Adultes et Enfants et Encepur®. La vaccination n'est pas recommandée pour les personnes résidant en France, à l'exception des voyageurs partant dans un pays d'endémie.

La prévention de l'encéphalite à tiques reprend les conseils de prévention de la maladie de Lyme à savoir port de vêtements couvrants, serrés aux chevilles, de chaussures fermées et une utilisation de répulsifs lors de randonnées ou balades dans les zones d'endémie (forêts de Lorraine et d'Alsace). Au retour d'une exposition, il est fortement conseillé de procéder à un examen corporel minutieux et d'ôter toute tique avec une pince de type « tire-tique ». (HCSP, 2009 et BEH, 2013)

2.17 Encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise présente des caractéristiques proches de l'encéphalite à tiques Européenne. L'agent responsable est aussi un Flavivirus. L'encéphalite japonaise est endémique dans une grande partie de l'Asie de l'Est et du Sud Est dans une zone délimitée par le Sud Est de la Russie, le centre de la Chine et le Nord de l'Australie ainsi que toutes les îles du Pacifique Ouest (Japon, Philippines, Papouasie-Nouvelle Guinée,...)

Le virus est transmis par un moustique du genre *Culex*, disséminé par l'intermédiaire d'oiseaux, hôtes traditionnels. Avant d'atteindre l'Homme, le virus provient d'un porc infecté, hôte amplificateur du virus, piqué par le moustique à qui il transmet le virus. L'Homme, hôte accidentel est une impasse épidémiologique pour le virus.

La plupart des infections sont inapparentes ou bénignes avec des symptômes proches de la dengue. Seul un cas sur 200 est grave avec une invasion des ganglions lymphatiques proches, puis du système nerveux central. La symptomatologie est variée : fièvre, frissons, céphalées, nausées, vomissements, confusion mentale, photophobie, troubles musculaires avec une éventuelle raideur de la nuque et des convulsions (surtout chez les enfants). L'atteinte neurologique se manifeste par un syndrome de type Parkinson ou une paralysie flasque aiguë.

Le taux de létalité varie de 2 à 40% selon les cas, avec une possibilité de séquelles neurologiques. En Asie, 30 000 à 50 000 cas sont signalés chaque année avec 10 000 à 15 000 décès au minimum. Seul un traitement symptomatique est prescrit, basé sur le contrôle de la fièvre et des convulsions. (Dussart *et al.*, 2012)

Il existe un vaccin contre l'encéphalite japonaise : Ixiaro®. Ce vaccin est préparé à base de virus cultivés sur cellules Vero et inactivés au formaldéhyde et adsorbé sur hydroxyde d'alumine. La seule recommandation concerne les voyageurs partant en pays d'endémie.

2.18 Rage

La rage est une zoonose due à un virus du genre *Lyssavirus*. Ce virus possède différents réservoirs selon son génotype (au nombre de 7). On distingue ainsi la rage canine, responsable de 98% des infections chez l'Homme, la rage sylvatique, dues aux animaux sauvages et la rage des chiroptères ou chauves-souris. Zoonose d'inoculation, sa transmission se fait par le biais d'un animal en phase d'excrétion salivaire, par contact direct avec la salive *via* une morsure, griffure ou un léchage sur une peau abîmée ou sur une muqueuse. Une transmission interhumaine est exceptionnelle liée à des greffes d'organes à partir de patients dont la rage n'avait pas été diagnostiquée : 15 cas ont ainsi été rapportés entre 1978 et 2004.

Après contact avec le virus, il s'ensuit une phase d'incubation de plusieurs semaines, silencieuse et correspondant à la phase de migration du virus jusqu'au système nerveux central. La contagiosité démarre avec l'excrétion salivaire du virus, ce qui n'arrive qu'après envahissement du système nerveux central et des glandes salivaires. Elle débute 10 jours avant les premiers symptômes et se poursuit jusqu'au décès, qui dans le cas d'un animal survient en moins de 4 jours.

La phase clinique démarre par des paresthésies, un prurit et des douleurs au siège de la morsure, associé à un syndrome pseudo-grippal. S'ensuit une forme spastique de la maladie caractérisée par une hyperesthésie cutanée et sensorielle avec des crises spastiques dues à des stimuli visuels, auditifs ou tactiles. Le signe le plus caractéristique est le spasme du larynx ou des muscles respiratoires déclenché par une hydrophobie (bruit, vue ou contact de l'eau) ou une aérophobie (souffle ressenti). Une forme paralytique peut survenir également avec une paralysie flasque ascendante et des troubles sphinctériens. Enfin la rage est constamment mortelle chez l'Homme, dès que la phase clinique est amorcée, d'où l'importance d'un diagnostic rapide et d'un traitement antirabique préventif après une morsure suspecte.

Décrite pour la première fois il y a plus de 4 300 ans en Mésopotamie, c'est la maladie infectieuse ayant le taux de létalité le plus important aujourd'hui. Elle est responsable de plus de 50 000 morts par an dans le monde. En France, la rage est une maladie d'importation. Le dernier cas autochtone humain en France métropolitaine eut lieu en 1924. Entre 1970 et 2010, 21 cas ont été décrits en France. Parmi ces cas, 20 sont des importations dûs à des voyageurs parmi lesquels 18 provenant d'Afrique dont 10 du Maghreb. La quasi-totalité (17 cas sur 20) est à la conséquence d'un contact entre un chien infecté et un Homme. Le dernier cas, en Guyane en 2008, fait suite probablement à une morsure de chauve-souris (Ribadeau Dumas *et al.*, 2010).

Deux vaccins inactivés existent aujourd'hui :

- un produit sur cellules Vero : Vaccin rabique Pasteur®,
- un produit sur des fibroblastes de poulet : Rabipur®.

La vaccination est recommandée pour les chiroptérologues (spécialistes des chauve-souris), pour les professionnels exposés au virus de la rage, notamment les métiers vétérinaires. La primo-vaccination s'effectue en 3 doses à J0, J7 et J21 ou J28. Les rappels (un an plus tard puis tous les 5 ans) ne sont plus recommandés systématiquement (sauf celui un an plus tard pour chiroptérologues). Ils seront effectués en fonction du niveau de risque ou des contrôles sérologiques. (BEH, 2013)

Le vaccin contre la rage est utilisé aussi en prophylaxie post-exposition suite à une morsure même bénigne. Il faut alors vacciner au plus vite pour offrir une protection la plus rapide possible. Deux protocoles coexistent :

- le protocole de Zagreb avec 2 doses (1 à chaque bras) à J0 puis 1 dose à J7 et J21,
- le protocole d'Essen avec 1 dose à J0, J3, J7, J14 et J28.

Des immunoglobulines sont associées en cas de morsure importante ou de contamination par la salive. Elles doivent être administrées au plus vite. (Ribadeau Dumas *et al.*, 2010)

LA RÉACTION IMMUNITAIRE

ANALYSE BÉNÉFICES-RISQUES DE LA VACCINATION

Dans cette partie, nous allons définir ce qu'est l'immunité, comment elle se met en place chez l'Homme. Puis nous traiterons de l'efficacité des vaccins ainsi que de leurs effets indésirables et leurs contre-indications.

1 L'IMMUNITÉ

L'immunité est double dans un organisme. On distingue l'immunité naturelle ou innée de l'immunité acquise ou adaptative.

1.1 L'immunité innée

L'immunité innée correspond à tout un ensemble de mécanismes biochimiques, physiques, chimiques ou biologiques qui se mettent en place rapidement pour empêcher la pénétration d'agents infectieux et leur multiplication. Cette immunité est non spécifique et donc s'attaquera à tout agent étranger sans distinction et sans en faire la mémoire.

Cette immunité se produit en 2 temps, correspondant à 2 phases distinctes de défense:

- la première défense correspond à la barrière naturelle que sont les tissus épithéliaux ou les sécrétions produites par ces tissus.
- la seconde, chimique, est déclenchée par des médiateurs agissant sur différentes cellules ou protéines pour répondre à l'invasion d'agents exogènes. Cette barrière a pour issue la phagocytose des agents exogènes et prépare l'immunité acquise.

1.2 L'immunité acquise

L'immunité acquise correspond à une production d'un état de résistance à un antigène *via* des anticorps ou des cellules spécifiques. Elle est dite active par distinction avec l'immunité acquise passive qui désigne un transfert d'anticorps d'un organisme à un autre (transfert d'anticorps maternels, injection d'immunoglobulines). Dans ce point, nous allons développer comment fonctionne l'immunité acquise et son impact sur l'individu et la collectivité.

Cette immunité acquise activement peut être due à deux phénomènes différents : une infection (phénomène naturel) ou une vaccination (phénomène provoqué). Il en résulte deux mécanismes différents, indépendants de l'origine de phénomène. Ces deux mécanismes agissent en synergie : il s'agit de la réponse humorale et de la réponse cellulaire.

La réponse humorale correspond à la production d'anticorps par les lymphocytes B. Elle est généralement dirigée contre les pathogènes extracellulaires comme les bactéries.

La réponse cellulaire équivaut à l'action des cellules lymphocytes T. Elle est généralement dirigée contre les agents intracellulaires comme les virus, les cellules cancéreuses, les greffons.

1.2.1 Les cellules présentatrices de l'antigène et le CMH

Après avoir passé la barrière de l'immunité passive (phagocytose), le système immunitaire se met en place. Les cellules présentatrices de l'antigène, comme les cellules dendritiques de la peau ou les macrophages ayant digéré partiellement les antigènes microbiens sont les premières à entrer en jeu. Ces cellules forment un complexe entre les antigènes et le complexe majeur d'histocompatibilité (ou CMH), un ensemble de glycoprotéines, marqueur du « soi », présent sur la cellule. Ce complexe est capté par un lymphocyte possédant le récepteur spécifique à ce complexe. Le lymphocyte peut être de type B, engendrant une réponse humorale *via* une sécrétion d'anticorps ou de type T engendrant une réponse cellulaire.

1.2.2 Les anticorps

Les anticorps produits par les lymphocytes B agissent par neutralisation, agglutination ou activation du système du complément. Ces différents systèmes ont pour but de détruire le pathogène par phagocytose ou par lyse de la cellule *via* le système du complément. Différents anticorps sont produits, Ig de type M (les premières à être fabriquées), IgG (les plus nombreuses, présentes dans le sang et les tissus), IgA (présentes dans les muqueuses), IgD et IgE.

1.2.3 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont de plusieurs types. On distingue les lymphocytes T cytotoxiques, qui détruisent les cellules et les lymphocytes T auxiliaires ou helper qui coordonnent l'ensemble du système immunitaire. Les lymphocytes T helper sont eux de 2 types :

- les Th1 qui stimulent la phagocytose, favorisent l'inflammation et facilitent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T,
- les Th2 stimulent les lymphocytes B *via* les interleukines et stimulent la production d'anticorps.

De manière générale, les lymphocytes Th1 assurent dans un premier temps la défense, générant une inflammation traitée par les lymphocytes Th2, engendrant la réponse immunitaire acquise. Les lymphocytes Th1 et Th2 terminent leur action en aidant à la différenciation de lymphocytes B & T en cellules mémoires B et T. En effet, après le passage infectieux (ou vaccinal), les plasmocytes producteurs d'anticorps vont cesser de se diviser et disparaître progressivement et seuls persisteront ces cellules mémoires qui, une fois réactivées par le même antigène pourront se diviser et se différencier en plasmocytes ou en lymphocytes T cytotoxiques. (Letonturier, 2007)

Les principales réactions immunitaires de l'Homme sont illustrées sur la Figure 11.

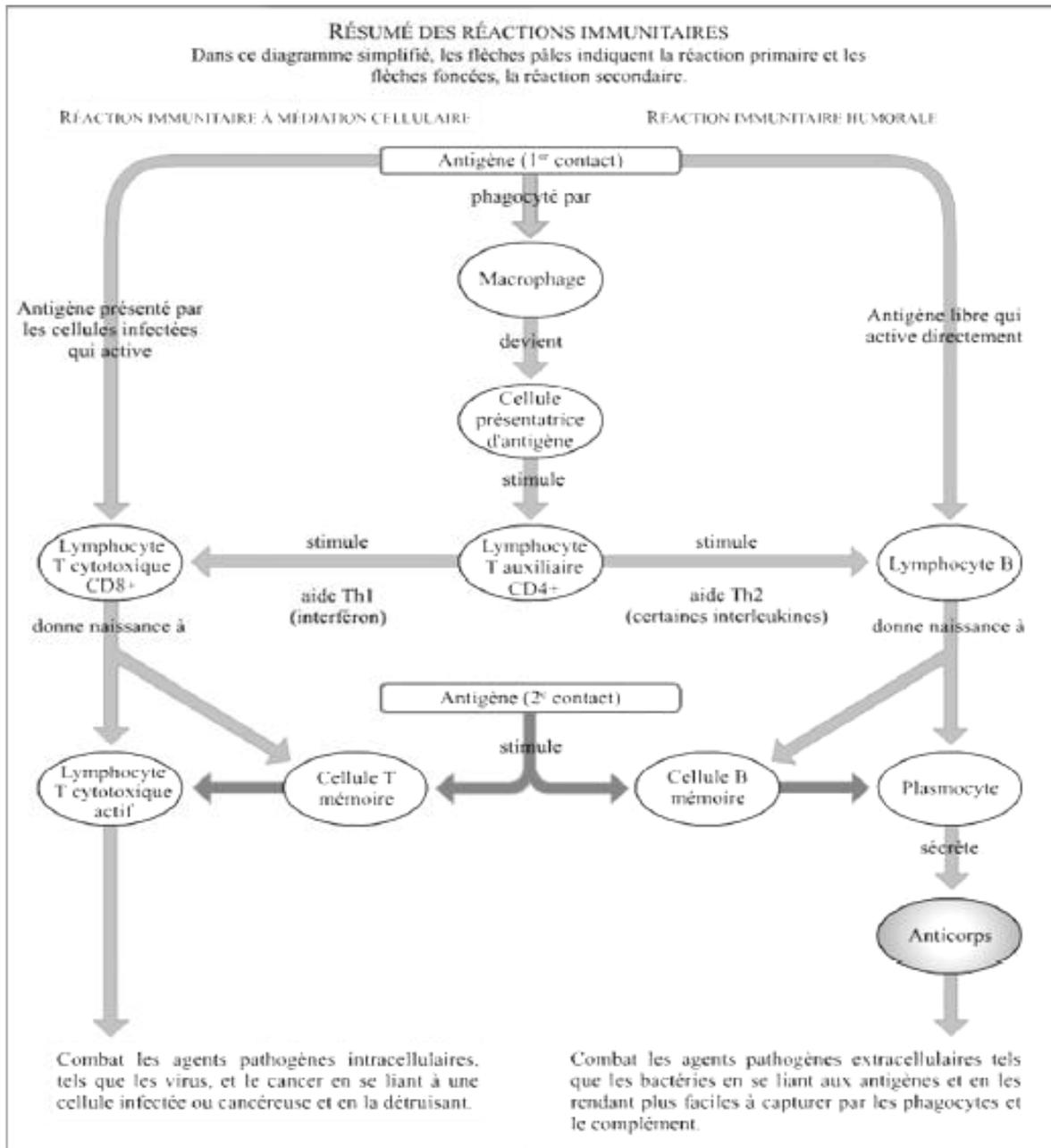


Figure 11: Schéma résumé des réactions immunitaires chez l'Homme (Campbell, 1995)

1.3 Impact de l'immunisation sur l'individu et la collectivité

1.3.1 Protection individuelle

L'immunité acquise par la vaccination permet de protéger de manière spécifique l'individu contre la pathologie concernée par le vaccin. Néanmoins par la nature du vaccin et des caractéristiques propres à l'individu, cette protection peut varier.

1.3.2 Nature du vaccin

Un vaccin vivant va provoquer une infection en étant le plus possible asymptomatique. La réponse immunitaire qui en résulte est en tout point comparable à celle donnée contre l'infection par le même agent, on peut mesurer cette protection par dosage des marqueurs sériques. Cette action reste longue dans le temps et ne nécessite pas forcément de rappel vaccinal selon le vaccin.

Le vaccin inactivé va donner deux types de réponses selon qu'il s'agit de la primo-vaccination ou de l'injection de rappel. La réponse primaire se caractérise par une période de latence plus longue, une faible intensité, insuffisante pour une protection efficace, une durée d'action courte et une stimulation d'IgM plutôt que d'IgG. La réponse secondaire est plus efficace car plus rapide, plus forte, plus durable et mettant en œuvre les IgG.

Le vaccin polysaccharidique va stimuler préférentiellement les lymphocytes B plutôt que les lymphocytes T (sensibles aux protéines), résultant en une production d'anticorps sans cellule mémoire (pas de lymphocytes Th1). Ceci explique la faible immunogénicité chez les nourrissons de moins de 2 ans chez lesquels les lymphocytes B sont immatures et répondent mal à la stimulation polysaccharidique.

Enfin le vaccin conjugué (à l'anatoxine tétanique ou à une protéine spécifique) induit une réponse immunitaire par les lymphocytes T. La réponse est donc meilleure qu'avec un vaccin polysaccharidique non conjugué, la réponse s'apparentant à celle d'un vaccin inactivé.

1.3.3 Facteurs individuels

Le principal facteur est l'âge de l'individu : dans ses 2 à 3 premiers mois de vie, le nouveau né a un système immunitaire relativement immature. Sa principale protection reste les IgG maternelles dont la population décroît rapidement en quelques mois. Cette population peut avoir un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire du nourrisson.

Même si le système immunitaire est immature, il est capable de produire une réponse immunitaire humorale et cellulaire assez complète, à l'exception des antigènes de type polysaccharidique. Le calendrier vaccinal tient compte de la spécificité de l'immunité du nourrisson notamment vis-à-vis de la persistance des Ig maternelles.

Chez les personnes âgées, la qualité de la réponse immunitaire diminue quelque peu, mais elles répondent néanmoins très bien à la vaccination. De plus, de par leur passé infectieux et/ou vaccinal, leur protection est souvent supérieure à un adulte plus jeune, comme il a été observé lors de la pandémie grippale H1N1.

En plus de l'âge, certains autres facteurs peuvent diminuer la réaction immunitaire tels l'immunodéficience, la malnutrition ou des facteurs génétiques. L'ensemble des vaccinations que reçoit un individu va créer sa protection individuelle. Elle est spécifique et pas nécessairement permanente.

1.3.4 Protection collective

On appelle couverture vaccinale, le taux de personnes vaccinées dans une population donnée contre une pathologie donnée. Techniquement cette couverture ne peut atteindre 100%, car il existe des personnes non vaccinables selon le cas : immunodéprimés, nouveaux-nés, allergiques, femmes enceintes,... Plus cette couverture est élevée, moins il y a de cas avec un effet protecteur envers les personnes non vaccinées : une personne vaccinée n'est pas malade (effet individuel) et n'est pas contagieuse (effet collectif).

Il est même possible d'estimer le seuil minimal nécessaire offrant de fait l'immunité à tous, un seuil procurant une immunité de groupe ou grégaire ou *herd immunity*. Ce seuil dépend surtout de la contagiosité de l'agent pathogène. Ainsi en dépassant le taux cible, la transmission de cet agent est ralentie, diminuée, voire stoppée. Plus la contagiosité est grande, plus le taux cible est élevé : pour la variole il est estimé entre 60 et 70%, pour la rougeole il atteint 95%. (Boëlle, 2007)

2 ERADICATION DE MALADIES

Grâce à la vaccination, à ce jour, une seule maladie mortelle a été éradiquée. La lutte contre d'autres maladies s'intensifie et la diminution des décès dues à des pathologies prévenues par les vaccins est conséquente.

2.1 Variole

La variole est à ce jour la première et seule maladie éradiquée sur toute la surface du globe. Infection due à un orthopoxvirus très contagieux, engendrant fièvre et pustules et tuant un individu sur cinq. Connue depuis Ramsès V (vers -1200), la variole tua environ 200 millions de personnes dans le monde durant le XXème siècle. Le dernier cas recensé fut en 1978 par un employé de laboratoire au Royaume-Uni, le dernier décès fut Somalien en 1977. Le dernier cas Français remonte à 1955. D'importantes campagnes de vaccinations dans le monde encouragées dans les années 60 font que la variole est officiellement éradiquée depuis 1979. (Bossi *et al.*, 2005)

Néanmoins, il existe toujours un stock de vaccins anti-variologiques de 72 millions de doses en 2005 pour la France (Bossi *et al.*, 2005). La seule indication de ce vaccin concerne les personnels de laboratoires au contact de souches variologiques. Ce vaccin n'est pas sans risques, la souche étant particulièrement virulente, on estime que le pronostic vital est engagé chez un individu pour un million de vaccinés. Un tel stock existe en prévention d'un risque bio-terroriste présent notamment depuis les attentats du 11 septembre 2001.

2.2 Poliomyélite

En 1988, l'OMS lança l'Initiative Mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Cette année-là, plus de 125 pays (dont la France) étaient reconnus comme des "pays d'endémie" et environ 350 000 enfants étaient atteints chaque année dans le monde. Cette stratégie d'éradication a permis de réduire l'incidence de 99,8%, d'éradiquer l'un des trois sérotypes en 1999 et de porter le nombre de pays endémiques à trois. L'éradication a donc été certifiée de manière successive sur le continent Américain en 1994, dans le Pacifique occidental en 2000 et en Europe en 2002. (Antona and Guérin, 2010)

- Pays dans lesquels la transmission du poliovirus sauvage autochtone est endémique
- Pays dans lesquels la transmission du poliovirus sauvage est rétablie
- Pays ayant enregistré des flambées à la suite d'importations du poliovirus sauvage

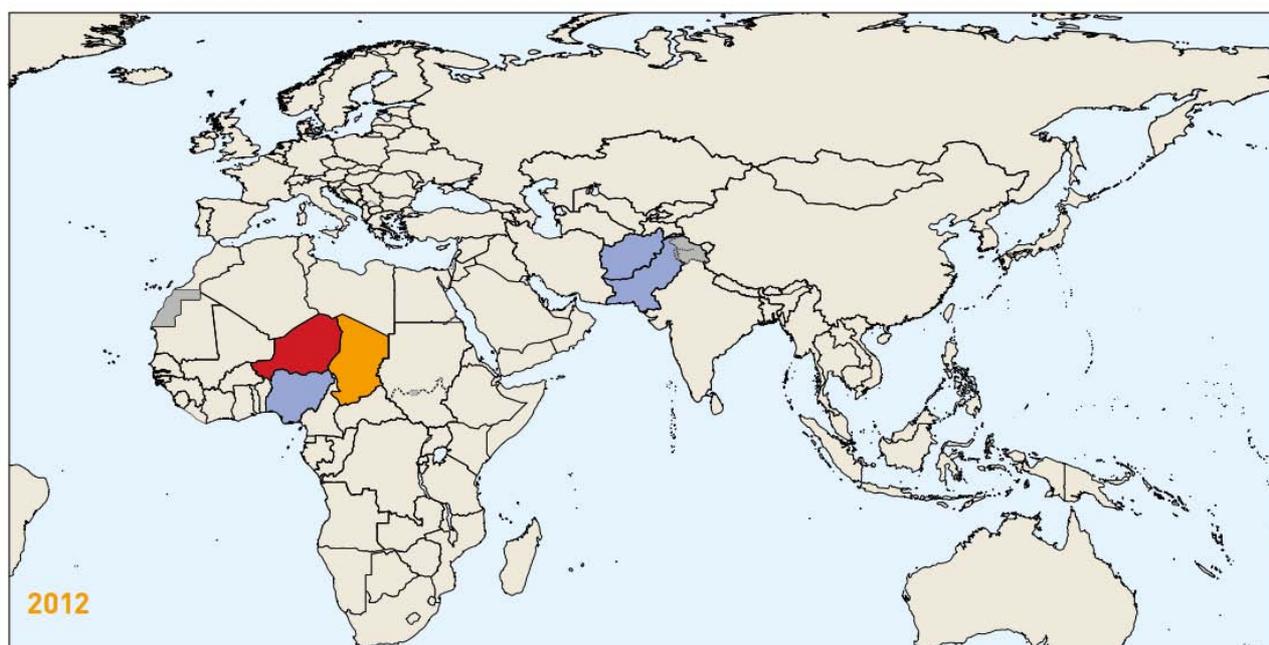


Figure 12: Carte des pays touchés par la poliomyélite en 2012 (OMS, 2013)

Après des flambées de ré-infestation dans une quinzaine de pays d'Afrique en 2010, l'OMS dénombre en 2013 (Figure 12):

- trois pays où la transmission est endémique, Nigeria, Pakistan et Afghanistan,
- un pays où la transmission est rétablie : Tchad,
- un pays ayant enregistré des flambées épidémiques : Niger.

En 2010, l'OMS a recensé 1 290 cas de poliomyélite. Un nouveau vaccin est aujourd'hui utilisé, bivalent et oral, mais un nouveau virus fait son apparition dérivé d'une souche vaccinale.(OMS, 2010)

Un nouveau plan d'éradication pour 2013-2018 est en cours et a pour objectif la fin de la transmission du virus avant fin 2014 et éliminer toute flambée dans les 120 jours qui suivent. La poliomyélite deviendrait alors la première maladie éradiquée du XXIème siècle. (OMS, 2013)

2.3 Autres maladies infectieuses

En France, et dans le monde, la vaccination a permis à de nombreuses maladies d'être en net recul. Après la variole et la poliomyélite, la prochaine maladie sur la liste à disparaître totalement en France devrait être la diphtérie. En effet les cas de diphtérie ont disparu pendant 12 ans et la question de la ré-émergence se pose depuis qu'un cas a eu lieu en mars 2011 sans qu'il ne soit importé (Rousseau *et al.*, 2011).

Tableau I: Evolution de l'incidence des maladies à prévention vaccinale avant et après l'introduction du vaccin en France (Soubeyrand, 2003)

Maladie ou infection	Nombre de cas avant vaccination par an	Année d'introduction du vaccin	Nombre de cas en 2000	Réduction
Tuberculose	~400 000 cas ~200 000 décès	1921	~8 000 cas ~800 décès	>98%
Diphtérie	~45 000 cas ~4 500 décès	1923	0	>99%
Tétanos	~1 000 décès	1927	17 cas (en 1999)	>99%
Coqueluche	~500 000 à 600 000 cas	1959	~1 000 cas	>99%
Poliomyélite	~4 000 cas	1958	0	>99%
Grippe	~2 000 décès	1968	<50 décès	>99%
Rougeole	~500 000 à 600 000 cas	1979	>50 000 cas	>87%
Hépatite B	>40 000 cas	1981	~10 000 cas	>75%
Rubéole en cours de grossesse	~200 cas	1983	40 cas(en 1999)	>55%
Oreillons	~500 000 à 600 000 cas	1986	<30 000 cas	>90%
Haemophilus influenzae B	~1 000 cas	1992	<50 cas	>90%

Le tableau I permet d'observer la différence de la situation sanitaire en France avant que ne soit mise en place la vaccination pour une dizaine de maladies infectieuses et en l'an 2000. Globalement, les cas pour ces pathologies ont été divisés au moins par 10 et certaines tendent à disparaître (diphtérie, infection à *HiB*) ou à ne plus être la cause de décès en France (rubéole congénitale, tétanos). Mais la vaccination n'est pas le seul facteur pouvant expliquer de telles baisses. L'amélioration du système de soins, de la qualité sanitaire, l'accès universel aux soins, la prévention, l'information ont permis également d'atteindre de tels chiffres aujourd'hui. Néanmoins, la lecture de ce tableau permet de constater que de nombreuses maladies infectieuses prévenues par la vaccination existent toujours en France et entraînent des complications et des décès.

3 EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS

Les vaccins comme tout médicament induisent des effets indésirables. L'OMS trie ces effets indésirables en plusieurs classes:

- les effets induits par le vaccin, due à une réponse individuelle du sujet aux caractéristiques propres du vaccin. L'effet ne serait pas survenu sans la vaccination.
- les effets potentialisés par le vaccin. L'événement serait apparu même sans vaccin, mais son inoculation l'a précipité.
- les erreurs de programme vaccinal, concernant toutes les erreurs techniques liées à la conservation, la distribution et l'administration du vaccin.
- les effets coïncidants, correspondant à un effet lié chronologiquement à la vaccination mais non relié par un effet de causalité, mais par le hasard ou une maladie sous-jacente inconnue (OMS, 1997).

La quasi-totalité des effets indésirables trouvent une explication biologique qu'ils soient spécifiques ou non au vaccin. Ils dépendent donc du type d'antigène utilisé, des adjuvants ou excipients utilisés, de la voie d'administration, du patient et de sa susceptibilité individuelle.

3.1 Effets indésirables locaux

La réaction inflammatoire est par essence même, l'effet indésirable typique du vaccin. Elle est inhérente au principe de la vaccination et survient chez la quasi-totalité des vaccinés. Non spécifique, elle signe la réaction immunitaire du sujet à l'antigène présenté mais présente des caractéristiques variables selon la nature de l'antigène, la présence d'adjuvants, la voie d'administration et le sujet en lui-même.

L'injection est responsable d'une réaction inflammatoire locale avec rougeur, chaleur, douleur et œdème. La voie d'administration fait varier cette réaction, la voie sous-cutanée provoquant moins de réactions que la voie intramusculaire (Mark *et al.* 1999). Cette lésion locale est même recherchée, comme c'est le cas dans le BCG : la cicatrice vaccinale étant suffisante pour prouver sa vaccination (Arrêté relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques, 2004). Enfin des vaccinations trop rapprochées par les mêmes vaccins augmentent le risque d'effets indésirables locaux.

3.2 Effets indésirables généraux

Une réaction inflammatoire générale avec fièvre et syndrome pseudo-grippal est, d'après les monographies, commun à tous les vaccins, à l'exception du BCG. Liée à la libération d'interleukine 1 lors de la présentation de l'antigène, elle survient avec un intervalle de temps variable selon le type de vaccins : entre 24 et 48 heures pour un vaccin inerte jusqu'à une dizaine de jours pour un vaccin vivant. La réaction est accélérée par certains adjuvants comme les dérivés de l'aluminium. Ils provoquent une éosinophilie et une activation du complément renforçant la réaction locale et systémique et stimulant l'immunité humorale (Gupta, 1998 ; Ulanova *et al.*, 2001). Cette réaction peut alors devenir une limite à leur utilisation (Soubeyrand, 2003).

La réaction inflammatoire locale et générale est au final, une expression de la réponse immunitaire induite normalement par le vaccin, comme lors de toute présentation d'antigènes. Elle est généralement transitoire et modérée.

En plus de cette réaction, des symptômes plus divers peuvent survenir comme des nausées, céphalées ou malaises, pouvant aller jusqu'à des syncopes vagales (CDC, 2008). Il y a également un risque de développer un purpura thrombopénique (Moulis *et al.*, 2012). Des apnées ont également été rapportées après vaccination chez des nourrissons prématurés (Cooper *et al.*, 2008).

3.3 Hypersensibilité et allergie

Les allergies sont, avec les réactions inflammatoires, les principaux effets indésirables mentionnés dans les RCP des vaccins (Vidal, 2013). Parmi l'ensemble des individus, deux populations à risque sont à distinguer : les enfants atopiques et les personnes allergiques à l'un des constituants.

3.3.1 L'enfant atopique

Il existe environ 15 à 20% d'enfants atopiques et une grande majorité d'entre eux tolère les vaccins sans le moindre problème (Reinert and Herve-Guillot, 1998). Il n'y a donc pas de contre-indication systématique à une vaccination chez l'enfant atopique.

Néanmoins un phénomène de "flash" peut exister. Il se définit par une exacerbation de l'asthme et/ou une dermatite. Le mécanisme est mal connu (activation du complément par la voie alterne, augmentation de la réactivité à l'histamine). En pratique pour éviter la survenue de ce phénomène, il est recommandé de :

- ne pas vacciner pendant une poussée de la maladie atopique ou lors des périodes d'expositions aux allergènes,
- vacciner à distance d'un traitement corticoïde,
- renforcer la prise en charge des enfants asthmatiques et associer un antihistaminique au vaccin,
- discuter l'intérêt d'épreuves de tolérance en injectant de faibles doses de vaccin en plusieurs fois à 10 jours d'intervalle. (Gallen, 2008)

Il est important de noter que, étant plus sensible aux infections, une absence de vaccination ou une sous-vaccination chez un enfant atopique engendrerait des risques non négligeables pour la santé.

3.3.2 Le sujet allergique à l'un des constituants

Le cas le plus probable concerne l'allergique aux protéines d'œuf. Il y a une contre-indication absolue en cas d'anaphylaxie à l'œuf.

Il est donc nécessaire de connaître la composition exacte des vaccins. Deux types de vaccins sont alors à distinguer :

- ceux cultivés sur œuf embryonné de poule : c'est le cas des vaccins contre la grippe et la fièvre jaune. Dans ces vaccins, la présence de protéines d'œuf est démontrée et inévitable.
- ceux cultivés sur des fibroblastes de poulet : c'est le cas des vaccins ROR. Le contenu en protéines d'œuf est pratiquement nul.

Les réactions anaphylactiques restent rares : un patient pour 587 000 vaccinés pour le ROR , un pour 238 000 vaccinés pour la fièvre jaune. En cas d'allergie avérée à l'œuf, la vaccination doit se faire sous surveillance hospitalière stricte. (Gallen, 2008)

Une deuxième hypersensibilité peut poser problème : celle aux moisissures, en particulier *Saccharomyces cerevisiae*. Cette levure commune, utilisée notamment pour fabriquer le pain, la bière ou les yaourts peut se retrouver dans les vaccins contre l'hépatite B tel que Engerix B® et HBVax Pro®. Une réaction potentielle avec urticaire, angio-oedème, prurit et réaction anaphylactique est à l'origine d'une contre-indication de ces vaccins chez le sujet allergique. Mais une alternative est possible avec GenhevacB® et Fendrix® aux procédés de fabrication différents. (Gallen, 2008)

3.4 Cas des vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués (BCG, ROR, etc...) exposent les patients fortement immunodéprimés à un risque d'infection généralisée, pouvant s'avérer mortel. Ces vaccins sont contre-indiqués dans ces populations. De plus, ces vaccins exposent à la transmission de l'agent vaccinal d'un patient vacciné à son entourage. Ainsi, une personne immunocompétente peut potentiellement lors de sa vaccination engendrer une réaction grave chez une personne immunodéprimée de son entourage.

3.5 Effets indésirables polémiques

Les vaccins sont sujets de nombreux fantasmes et polémiques concernant leur efficacité et leurs effets indésirables. Nous allons traiter dans ce point deux effets indésirables spécifiques à certains vaccins et tenter de connaître leur réalité et le risque potentiel, à savoir le syndrome de Guillain-Barré et la myofasciite à macrophages.

3.5.1 Syndrome de Guillain Barré

Lors de la campagne de vaccination contre la pandémie grippale de l'hiver 2009-2010, un effet indésirable supposé lié au vaccin fait polémique, le syndrome de Guillain-Barré. Qu'en est-il vraiment, quelques années après des liens entre les vaccins et ce syndrome ?

Le syndrome de Guillain Barré (SGB) ou polynévropathie aiguë idiopathique est une maladie auto-immune du système nerveux périphérique. Cette maladie a pour effet de générer des anticorps dirigés contre les nerfs périphériques. Ces auto-anticorps sont synthétisés à la suite d'un stimuli antigénique tel qu'une infection bactérienne ou virale. L'incidence de cette maladie est relativement faible : entre 0,4 et 4 cas pour 100 000 personnes par an. Apparaissant de manière sporadique, le SGB se manifeste par une grande faiblesse, allant jusqu'à la paralysie, accompagnée de troubles sensitifs à type d'hypoesthésie (diminution de la sensibilité).

Les vaccins peuvent-ils être responsables de syndrome de Guillain-Barré ? Depuis 1976, des études évaluent les syndromes de Guillain-Barré en lien avec la vaccination. Cet automne 1976, aux Etats-Unis, environ 45 millions de personnes furent vaccinées contre la grippe de type A(H1N1). Environ 500 cas de SGB et 25 décès furent déclarés durant cette même période (Schoenberger *et al.*, 1979 ; Langmuir, 1979). En janvier, la campagne de vaccination fut même suspendue, à cause de ce risque élevé d'avoir un SGB. L'Institut Américain de Médecine déclare alors qu'il y a bel et bien "des preuves favorables envers une relation de causalité entre le vaccin de la grippe porcine de 1976 et le SGB chez les adultes" (Institute of Medicine, 2004).

Le vaccin rabique lui aussi est incriminé dans les syndrome de Guillain-Barré. Mais ce sont des vaccins anciens, dont les méthodes de préparation n'ont plus cours aujourd'hui et les vaccins actuels contre la rage ne montrent pas d'augmentation du taux de SGB (Siddiqui *et al.*, 2005).

Enfin deux autres vaccins ont suscité des études montrant de possibles liens entre vaccination et SGB. Le premier est le vaccin contre la polio par voie orale (dit Sabin) mis en cause par deux études finlandaises. La première menée entre 1981 et 1986 étudie le nombre de SGB après la vaccination contre la polio (Kinnunen *et al.*, 1989 ; Uhari *et al.*, 1989). En 1984, dix cas de poliomyélite ont été recensés en Finlande. L'année suivante, une campagne de vaccination massive fut mise en place. Le vaccin s'administrant par voie parentérale sauf entre février et mars 1985 où le vaccin oral fut utilisé. Durant cette période et peu après, les hôpitaux virent grimper le taux de SGB avec 16 cas déclarés jusqu'en juin. L'étude montre au total que sur 6 ans, on dénombra 27 cas, soit 3,9 cas par an. Mais une seconde étude ultérieure et portant sur cette même période n'affirme pas aussi clairement le rôle du vaccin (Kinnunen *et al.*, 1998). En effet les rapports mensuels montrent que le nombre de cas augmente avant la campagne de vaccination et concorde alors avec la pandémie annuelle de grippe. Les auteurs concluent que l'augmentation des SGB est due à la circulation du virus de la polio ou de la grippe en association avec le vaccin oral sabin. Toutes les autres études n'ont pas démontré depuis de lien entre le vaccin et le SGB.

Le dernier vaccin incriminé est celui contre la diphtérie et le tétanos. L'institut de médecine américain dénombre 25 études de cas montrant un possible lien entre ce vaccin et le SGB. Parmi ces cas, les plus intéressants sont ceux d'un homme de 41 ans multipliant les cas de Guillain-Barré après chaque vaccination contre le DT (Pollard and Selby, 1978) ou celui d'un jeune homme de 22 ans contractant un SGB quatre jours après la vaccination contre le DT (Bakshi and Graves, 1997). Une étude (Rantala *et al.*, 1994) analysa alors les enregistrements de 1,2 million d'enfants recevant le DTPolio en même temps que d'autres vaccins. Les auteurs ont comparé le nombre de cas observés avec le vaccin contre le tétanos avec le nombre de cas observés dans la population non vaccinée. L'étude démontra une absence de lien épidémiologique entre le vaccin contre le tétanos et le SGB.

Ainsi les liens avec le Syndrome de Guillain-Barré et les vaccins sont assez faibles. Les seules études prouvant une relation de causalité concernent le vaccin contre le virus A(H1N1) de 1976 et les anciens vaccins anti-rabiques qui n'ont plus cours aujourd'hui. (Haber *et al.*, 2009) Néanmoins, des antécédents de Guillain-Barré chez un patient peuvent faire redéfinir la balance bénéfices-risques à titre individuel.

3.5.2 Myofasciite à macrophages

En mars 2012, le groupe d'études sur la vaccination de l'Assemblée Nationale recommande la tenue d'un moratoire sur les adjuvants aluminiques. En cause : la survenue d'un effet indésirable rare observé depuis une vingtaine d'année : la myofasciite à macrophages.

Dans les années 1990, une nouvelle pathologie fut découverte en France liée à la vaccination : la myofasciite à macrophages. Les patients se plaignaient de douleurs diffuses au muscle deltoïde, d'arthralgies, de fièvre et d'asthénie. Une fatigue chronique y est également associée. Les biopsies révèlent une lésion histologique alors inconnue : une infiltration cellulaire macrophagique autour des tissus musculaires, lésion nommée « myofasciite à macrophages ». Les cellules musculaires ne sont pas lésées et cette histologie reste très localisée. Ces macrophages contiennent des inclusions d'hydroxyde d'aluminium. L'hypothèse retenue est alors celle d'une persistance au point d'injection d'un vaccin, de sels d'aluminium contenus en temps qu'adjuvant, pouvant durer jusqu'à une dizaine d'années.

Les sels d'aluminium sont des adjuvants très utilisés dans les vaccins (hépatites A et B, tétanos) depuis plus de 70 ans. Leur bonne tolérance en ont fait des adjuvants phares des préparations vaccinales, bien que leur mécanisme d'action reste obscur. De leurs propriétés, on retiendra la désorption rapide de l'antigène du support de sels d'aluminium, l'induction de la différenciation des macrophages dans certaines cellules, l'induction de réponses d'anticorps et même une diminution des réactions inflammatoires post-vaccinales (Siegriest, 2005).

La causalité est prouvée grâce à différents arguments : localisation exclusive de la lésion, présence d'hydroxyde d'aluminium, antécédents de vaccination chez tous les sujets contenant cet adjuvant et reproduction de l'expérience chez l'animal (Gherardi *et al.*, 2001 ; Lacson *et al.* 2002). L'apparition récente de cette lésion tient du fait du changement dans la pratique vaccinale, la voie intramusculaire remplaçant la voie sous-cutanée. Mais si cette lésion semble fortement liée à une vaccination passée, on ne peut conclure quant aux symptômes associés, en raison de leur nature non spécifique.

Cette lésion musculaire apparaîtrait chez des sujets prédisposés éliminant mal les sels d'aluminium injectés avec le vaccin, une susceptibilité génétique (HLA-DRB1*01) pourrait être en cause, mise en évidence par le cas de deux sœurs jumelles atteintes du même syndrome (Guis *et al.*, 2002). Le faible nombre de cas, l'apparition très récente de la maladie par rapport au recul sur l'utilisation de ces adjuvants font que les sels d'aluminium sont toujours utilisés aujourd'hui, la balance bénéfice risque étant peu modifiée.

4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme tout médicament, le vaccin est sensible à certaines interactions médicamenteuses. Ces interactions sont liées à un état immunitaire modifié par les immunodépresseurs.

Une diminution de la réponse immunitaire due au vaccin est induite par ces médicaments comme les anti-TNF alpha, les anticancéreux cytotoxiques et les corticoïdes à partir d'une certaine dose (10 à 20 mg de prednisone pendant plus de 14 jours).

De plus, l'injection d'un vaccin vivant atténué est à éviter chez des patients traités par un traitement immunosuppresseur, en raison d'un risque d'infection généralisée. La compilation des différentes recommandations américaines (CDC, 2012), canadiennes (Santé Canada, 2006) et australiennes (National Health and Medical Research Council, 2008) concernant la vaccination établissent certains délais à respecter selon le traitement en cours.

- Chez une personne traitée par corticothérapie, il est recommandé d'attendre 3 mois après la fin du traitement pour envisager une vaccination par un vaccin vivant. De même que pour un patient traité par un corticoïde dermique sous pansement occlusif, ou sous tacrolimus dermique, il est préférable de reporter cette vaccination.
- Chez un patient sous chimiothérapie ou radiothérapie, il est préférable de réaliser les vaccinations avant de démarrer un tel protocole. Sinon l'administration d'un vaccin vivant atténué devra être différé d'au moins 6 à 12 mois après la fin de ces traitements.
- Chez un patient traité avec des immunoglobulines ou des dérivés du plasma, les vaccins vivants doivent être administrés soit 2 à 3 semaines avant, soit au minimum 3 à 10 mois après les injections.

5 SITUATIONS PARTICULIÈRES ET CONTRE-INDICATIONS

Les vaccins répondent à certaines contre-indications selon leur nature. Ces contre-indications empêchent une couverture vaccinale théorique de toute la population, d'où l'intérêt d'une vaccination collective autour d'un individu qui ne peut être vacciné (enfant en bas âge, femme enceinte, sujet immunodéprimé). Enfin certaines situations particulières ne sont pas nécessairement des contre-indications.

5.1 Femme enceinte

La vaccination n'étant que rarement une urgence, de manière générale, il est conseillé de la reporter après la grossesse, elle n'est indiquée que si le risque lié à la maladie dépasse le risque lié à la vaccination, surtout au premier trimestre. La femme enceinte ne peut pas recevoir de vaccins vivants. D'autres vaccins peuvent causer une hyperthermie post-vaccinale, pouvant donner lieu à un avortement, sinon à un accouchement prématuré.

Les RCP des différents vaccins (Vidal 2013) permettent de classer les vaccins en plusieurs groupes :

- vaccins possibles sans risque : tétanos, polio injectable, hépatite B, grippe, méningocoque, rage, choléra.
- vaccins contre-indiqués théoriquement (responsables d'une hyperthermie engendrant un risque d'avortement ou d'accouchement prématuré): fièvre jaune (1er trimestre), diphtérie, pneumocoque, leptospirose, coqueluche.
- vaccins contre-indiqués car à virus vivants atténués : polio buvable, ROR, varicelle.
- vaccin déconseillé : BCG (mais en réalité, pas de risque décrit pour le fœtus).
- vaccins à l'innocuité non établie : hépatite A, typhoïde.

Il faut néanmoins rassurer une patiente qui subit une vaccination contre-indiquée, il n'est pas nécessaire de pratiquer une IVG car on ne connaît pas de malformation décrite en lien avec une vaccination.

5.2 Allaitement

Si, en France, le guide des vaccinations (Direction Générale de la Santé and Comité technique des vaccinations, 2012) ne donne pas d'avis global sur la vaccination de la femme allaitante, les différents guides américains, australiens ou canadiens de vaccination, il n'y a aucune incompatibilité entre l'allaitement naturel et une vaccination.

5.3 Infection antérieure

Une infection antérieure au même virus est une contre-indication à certains vaccins, car celui-ci n'a alors aucun intérêt, l'organisme ayant produit déjà sa réponse et sa mémoire immunitaire. D'après les RCP (Vidal, 2013), les vaccins concernés sont ceux contre les hépatites A et B, le ROR et contre la polio en injectable. De même chez un porteur « sain » d'antigène HBs, la vaccination contre l'hépatite B est inutile et déconseillée.

5.4 Traitement par anticoagulants

Un traitement par anticoagulant n'est pas un obstacle à la vaccination et ne devient pas une contre-indication. Le risque d'hématome conduit tout de même à déconseiller la voie intramusculaire au profit de la voie sous-cutanée en regard d'un plan osseux pour avoir une bonne compression et empêcher l'hématome.

5.5 Déficits immunitaires

D'après les RCP (Vidal, 2013), les déficits immunitaires de certains patients sont une contre-indication absolue à toute une famille de vaccins, ceux à virus vivants atténués (polio buvable, fièvre jaune, ROR et varicelle). En effet la virulence du virus atténué peut se révéler pathogène chez un individu ayant une faible immunité et ne peut alors répondre efficacement. A ces vaccins s'ajoute le BCG, contre-indiqué chez les personnes porteuses d'un déficit immunitaire cellulaire comme une infection à VIH par exemple. Tous les autres vaccins sont possibles sans aucun risque.

5.6 Allergie, hypersensibilité.

L'allergie ou l'hypersensibilité à un des composants peut constituer une contre-indication à la vaccination. Les agents en cause sont assez variés, sont concernés les protéines vaccinales (diphtérique et tétanique), les protéines d'œuf pour les vaccins cultivés sur ce support (grippe, ROR, varicelle), les excipients utilisés (néomycine, alumine, phénoxyéthanol,...). Nous avons déjà traité ce point en 3-3.

5.7 Affection aiguë fébrile

En cas d'affection aiguë fébrile, les recommandations américaines, canadiennes et australiennes demandent de différer la vaccination jusqu'à une diminution des symptômes. Ainsi la prise en charge sera plus facile, on évitera surtout une confusion ou une addition des symptômes de cette affection avec les effets indésirables du vaccin.

5.8 Sclérose en plaques

La question d'un lien de causalité et d'un risque entre la sclérose en plaques (affection démyélinisante du système nerveux) et les vaccins survient dans les années 1990 avec la polémique du vaccin de l'hépatite B. En 1994, suite à des recommandations de l'OMS, la France met en place une vaccination massive des jeunes adolescents dans les collèges contre cette maladie. Mais des cas de sclérose en plaques font ouvrir une enquête de pharmacovigilance. Après une polémique nationale et le souvenir du problème de santé publique du sang contaminé, la campagne vaccinale cesse en 1998. Au 31 décembre 2002, près de 900 cas de sclérose en plaques possiblement associés au vaccin contre l'hépatite B ont été déclarés et étudiés, concluant à la coïncidence. (Confavreux, 2005)

Qu'en est-il, dix ans après, du lien entre sclérose en plaques et vaccins ? Une méta-analyse (Farez and Correale, 2011) des études parues sur Medline depuis 1966, sur EM-Base depuis 1977 et du Cochrane Central Register of Controlled Trials depuis 1961 jusqu'en 2011 permet de dresser un état des lieux des connaissances sur la causalité entre vaccins et sclérose en plaques. Selon le vaccin étudié, la conclusion diffère.

Ainsi les vaccins sont rangés en deux familles:

- ceux dont l'absence de risque de développer une sclérose en plaques est avéré : hépatite B, BCG, diphtérie, grippe, ROR en association, polio, tétanos et fièvre typhoïde.
- ceux pour lesquels il est impossible de conclure, faute d'études suffisantes : varicelle, DTPolio en association, *HiB*, hépatite A, *HPV*, encéphalite japonaise, rougeole, oreillons, rubéole monovalents, méningocoque, coqueluche, rage, *rotavirus* et fièvre jaune.

Ces conclusions, très incomplètes, montrent tout de même qu'il n'y a pas pour le moment de lien démontré entre un vaccin et le risque de développer une sclérose en plaques. Néanmoins, le grand nombre de vaccins pour lesquelles l'absence de ce lien n'est pas démontré invite à la prudence lors de la vaccination de personnes à risque. La sclérose en plaques est en effet une maladie influencée par de multiples facteurs génétiques et environnementaux comme les infections chroniques.

Les différentes conclusions établies précédemment permettent de dresser une balance bénéfices-risques de la vaccination. D'un côté, nous avons établi que l'efficacité des vaccins était évidente, leur action associée à l'amélioration du système de soins a contribué à l'élimination d'une première maladie (variole) et de l'éradication d'une seconde maladie sur plusieurs continents (diphtérie). Mais d'un autre côté, nous avons vu également que des effets indésirables, parfois graves existent pouvant mettre en jeu la vie des personnes.

La balance bénéfices-risques est défavorable avec des contre-indications formelles dans les cas suivants :

- les patients ayant eus des antécédents de réactions graves tels qu'une hypersensibilité au vaccin, ses adjuvants ou aux substances ayant servi à sa fabrication (certains antibiotiques, protéines d'œuf, ...),
- les patients immunodéprimés avec un vaccin vivant atténué,
- les femmes enceintes sauf pour les vaccins contre le tétanos, la polio en injectable, l'hépatite B, la grippe, le méningocoque et la rage,
- une infection antérieure pour les vaccins contre les hépatites, le ROR et la polio en injectable,
- une corticothérapie, une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement à base d'immunoglobulines pour les vaccins vivants atténués.

En dehors de ces cas, la balance bénéfices risques est globalement positive, même dans certains cas :

- maladie aiguë comme une rhino-pharyngite ou une diarrhée sans fièvre,
- asthme, eczéma ou allergie (sauf au vaccin),
- antécédent de réaction locale au vaccin (rougeur, tuméfaction, douleur au point d'injection),
- prématurité,
- exposition à une maladie contagieuse,
- traitement antibiotique,
- traitement par corticothérapie par aérosols ou par voie cutanée (sauf sous pansements occlusifs dès 2 semaines),

- antécédent de mort subite du nourrisson dans la fratrie,
- chez la personne immunodéprimée pour un vaccin inactivé. Il est à noter que l'efficacité du vaccin n'est alors pas établie, au vu de la qualité de la réponse immunitaire,
- dans l'entourage d'une femme enceinte ou d'une personne immunodéprimée, sauf pour un vaccin vivant atténué,
- chez les personnes âgées, diabétiques, insuffisants cardiaques, ...

Dans cette partie, nous détaillerons le calendrier vaccinal Français et ses dernières évolutions, puis observerons la situation de nos voisins Européens. Enfin nous poserons la question d'un calendrier universel à l'échelle Européenne.

1 LE CALENDRIER FRANÇAIS

Le 16 avril 2013 sont parues les dernières recommandations vaccinales du Haut Conseil de la Santé Publique (ou HCSP) dans le BEH n°14-15. Ce Haut Conseil, créé en 2004 est, d'après la définition faite par l'article L1411-4 du Code de la santé Publique, « une instance d'expertise ayant pour mission de :

- Contribuer à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique, évaluer la réalisation des objectifs nationaux de santé publique et contribuer au suivi annuel ;
- Fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire ;
- Fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique. »

Le calendrier vaccinal s'organise en plusieurs recommandations selon l'âge, le statut vaccinal et certaines populations spécifiques. Il distingue :

- les enfants et adolescents,
- les adultes,
- le rattrapage chez les enfants, adolescents et adultes jamais vaccinés,
- les nourrissons de moins de 2 ans résidant en Guyane et Mayotte,
- les personnes immunodéprimées et aspléniques,
- les vaccinations en milieu professionnel.

Enfin une partie s'intéresse aux transitions entre le calendrier précédent et celui-ci, car il existe de nombreux changements entre les deux.

1.1 Les vaccinations de l'enfant et de l'adolescent

Les recommandations générales de l'HCSP invitent à vacciner contre 11 maladies différentes pour les garçons et 12 pour les filles. La seule obligation vaccinale concerne la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Cinq doses de ces trois valences doivent être reçues avant l'âge de 18 ans selon ce schéma : 2, 4 et 11 mois, 6 ans et 11-13 ans. Les quatre premières doses doivent être effectuées avec un vaccin à forte dose d'anatoxine diphtérique. Sont obligatoires la primo-vaccination contre diphtérie, tétanos et poliomyélite (soit les 3 premières doses) et les rappels de vaccin contre la poliomyélite jusque 13 ans.

Il est à noter que le seul vaccin contenant uniquement ces trois valences avec une forte dose en anatoxine diphtérique, le DTPolio® est en rupture de stock continue depuis plusieurs années. Il est alors nécessaire d'utiliser un vaccin tétra-, penta- ou hexavalent, ajoutant dans tous les cas la coqueluche aux trois valences obligatoires. Cette valence, recommandée pour la population générale, devient donc par défaut un vaccin obligatoire jusqu'à l'âge de 6 ans. Il existe néanmoins une possibilité de ne recevoir que les trois valences obligatoires : le DTVax®, regroupant diphtérie et tétanos peut être disponible sur demande du médecin au laboratoire Sanofi Pasteur®, couplé à l'Imovax polio®, vaccin contre la polio uniquement, disponible en pharmacie. Mais cette méthode multiplie les injections et peut s'avérer laborieuse.

En suivant toutes les recommandations de l'HCSP, un adolescent arrivant à sa majorité aura reçu entre 36 doses de vaccin pour un garçon et 39 doses pour une fille, le vaccin contre le HPV n'étant réservé qu'à la population féminine. Les vaccins combinés réduisent le nombre de vaccinations et d'injections. En optimisant les combinaisons (diphtérie + tétanos + polio + HiB + coqueluche + hépatite B d'une part et rougeole + oreillons + rubéole d'autre part), une personne de 18 ans aura reçu au final entre 11 et 14 injections selon le sexe.

Le tableau II résume les recommandations vaccinales de l'enfant avec la liste exhaustive des noms commerciaux des vaccins disponibles au 1er juillet 2013 pour effectuer le moins d'injections possibles :

Tableau II: Tableau récapitulatif des vaccinations obligatoires et recommandées de l'enfant (d'après BEH, 2013)

	Diphtérie obligatoires	Tétanos	Poliomyélite	Coqueluche	HiB	Hépatite B	Pneumocoque	Rougeole Vaccins vivants	Oreillons	Rubéole	Méningocoque C	Papillomavirus pour les jeunes filles
2 Mois	Infanrix hexa®						Prevenar 13®					
4 Mois	Infanrix hexa®						Prevenar 13®					
11 Mois	Infanrix hexa®						Prevenar 13®					
12 Mois								MMRVax-Pro® Priorix®			Meningitec® Menjugatekit® Neisvac®	
16-18 Mois								MMRVax-Pro® Priorix®				
6 Ans	Infanrix tétra® Tétravac acellulaire®											
11-14 Ans	Boostrix tétra® Repevax®											Cervarix® (0, 1 et 6 mois) Gardasil® (0, 2 et 6 mois)
Sont nécessaires des vaccins avec des concentrations réduites en anatoxine diphtérique et en antigène anticoquelucheux												

1.2 Les vaccinations de l'adulte (hors causes professionnelles)

Si durant l'enfance et l'adolescence le programme vaccinal a été suivi à la lettre en appliquant toutes les recommandations, un jeune adulte est vacciné durablement contre 7 maladies, 8 pour une jeune femme. Les seules vaccinations à refaire sont celles contre diphtérie, tétanos et poliomyélite à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans, une dernière dose contre coqueluche à 25 ans et le vaccin contre la grippe annuellement dès 65 ans.

Le tableau III résume les recommandations vaccinales de l'adulte avec la liste exhaustive des noms commerciaux des vaccins disponibles au 1er juillet 2013 pour effectuer le moins d'injections possibles.

Tableau III: Tableau récapitulatif des vaccinations recommandées chez l'adulte (d'après BEH, 2013)

	Diphtérie	Tétanos	Poliomyélite	Coqueluche	Grippe
25 ans	Boostrix tetra® Repevax®				
45 ans	Revaxis®				
65 ans puis tous les 10 ans	Revaxis®				
Dès 65 ans et tous les ans					Agrippal® Fluarix® Immugrip® Influvac® Vaccigrip®

1.3 La vaccination en rattrapage chez l'enfant et l'adulte jamais vaccinés

De manière générale, quand un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme dès le début et de multiplier ainsi des injections répétées et inutiles. Il suffit plutôt 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. Pour les adultes et enfants jamais vaccinés, il convient par contre d'effectuer tout le programme en entier pour récupérer une immunité équivalente à une personne d'âge égal étant à jour dans son programme de vaccination .

Les rattrapages vaccinaux par âge de l'individu selon les recommandations du HCSP (BEH, 2013) sont détaillés sur les 2 pages suivantes, avec pour chaque item, la liste exhaustive des vaccins disponibles en pharmacie au 1er juillet 2013 :

- **Entre 1 et 5 ans :**

- DT Polio + coqueluche
 - Infanrix tetra® ou Tetravac® à 0, 2 et 8-12 mois. 1er rappel vers 6-7 ans.
- *HiB*
 - y substituer l'une des doses de DTPCa par Infanrix quinta® ou Pentavac®.
- Hépatite B
 - Engerix B10® ou HBVaxpro 5® ou Genhevac B Pasteur® à 0, 1-2 et 6 mois.
- Méningocoque
 - Meningitec® ou Menjugatekit® ou Neisvac®, une seule dose.
- Pneumocoque (pour un enfant entre 12 et 23 mois)
 - Prevenar 13® à 0 et 2 mois.
- ROR
 - MMRVax-Pro® ou Priorix® à 0 et 1 mois.

- **Entre 6 et 10 ans :**

- DT Polio + coqueluche
 - Infanrix tetra® ou Tetravac® à 0, 2 et 8-12 mois. 1er rappel vers 11-13 ans.
- Hépatite B
 - Engerix B10® ou HBVaxpro 5® ou Genhevac B Pasteur® à 0, 1-2 et 6 mois.
- Méningocoque
 - Meningitec® ou Menjugatekit® ou Neisvac®, une seule dose.
- ROR
 - MMRVax-Pro® ou Priorix® à 0 et 1 mois.

A noter que le calendrier suit les mêmes règles que pour un enfant de moins de 5 ans, la différence étant la disparition des vaccinations contre le *HiB* et le pneumocoque. Ces vaccins ne sont plus nécessaires pour un enfant plus âgé.

- **Entre 11 et 15 ans :**

- DT Polio + coqueluche
 - Infanrix tetra® ou Tetravac® à 0, 2 et 8-12 mois,
1er rappel à 25 ans avec Revaxis®,
à substituer une fois par Boostrix tetra® ou Repevax®.
- Hépatite B
 - Engerix B20® ou Genhevac B Pasteur® à 0 et 6 mois.
- Méningocoque
 - Meningitec® ou Menjugatekit® ou Neisvac®, une seule dose.
- ROR
 - MMRVax Pro® ou Priorix® à 0 et 1 mois.
- HPV (pour toutes les jeunes filles)
 - Cervarix® ou Gardasil® à 0, 1-2 et 6 mois.

- **Dès 16 ans :**

- DT Polio + coqueluche
 - Boostrix tetra ou Repevax® 1 dose unique,
puis Revaxis® à 2 et 8-12 mois. 1er rappel à 25 ans.
- Méningocoque (jusqu'à 24 ans révolus)
 - Meningitec® ou Menjugatekit® ou Neisvac®, une seule dose.
- ROR
 - MMRVax-Pro® ou Priorix® à 0 et 1 mois
chez les personnes nées après 1980
Une seule dose pour les femmes nées avant 1980 et en âge de procréer.
- HPV (pour les jeunes filles jusqu'à 19 ans révolus)
 - Cervarix® ou Gardasil® à 0, 1-2 et 6 mois.

1.4 Les vaccinations du nourrisson de Mayotte et de Guyane

Mayotte, île située en Océan Indien dans l'archipel des Comores et la Guyane, région enclavée en Amérique du Sud entre le Suriname et le Brésil sont deux départements Français d'Outre-Mer. Comme tous les départements métropolitains, le programme vaccinal Français s'y applique à quelques spécificités près, liées à leurs contraintes géographiques et épidémiologiques.

Ainsi, sont recommandés :

- en Guyane :
 - une dose de BCG pour tous les nouveaux-nés,
 - l'hépatite B suit un schéma de vaccination à 0 et 2 mois et rappel à 11 mois versus 2 et 4 mois et rappel à 11 mois en métropole,
 - une dose de vaccin anti-amaril (Stamaril®) est administrée à 12 mois,
 - le vaccin contre le méningocoque est retardé à 16-18 mois versus 12 mois en métropole,
 - les autres vaccinations suivent le même programme qu'en métropole.

- à Mayotte :
 - une dose de BCG pour tous les nouveaux nés,
 - l'hépatite B suit un schéma de vaccination à 0 et 2 mois et rappel à 11 mois versus 2 et 4 mois et rappel à 11 mois en métropole,
 - les autres vaccinations suivent le même programme qu'en métropole.

1.5 Les vaccinations de la personne immunodéprimée ou asplénique

Un déficit immunitaire peut être de 2 types : congénital ou acquis. Un défaut immunitaire acquis peut l'être suite à une greffe de moelle ou d'une transplantation d'organe, une infection à VIH, un traitement immunodépresseur ou une asplénie. De manière générale une personne immunodéprimée ne doit pas recevoir de vaccins vivants, à cause d'un risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Dans certaines conditions (asplénie et certains déficits), il est possible de les envisager.

En revanche, les vaccins inactivés peuvent être inoculés sans risque, mais leur immunogénicité et leur efficacité peuvent être diminuées. Dans ces cas précis, un schéma renforcé est mis en place. Enfin il est à noter que la vaccination de l'entourage et des soignants est importante.

Les tableaux IV et V établissent la liste des vaccinations recommandées par le HCSP pour l'année 2013 :

Tableau IV: Recommandations vaccinales chez la personne immunodéprimée – première partie (BEH, 2013)

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires secondaires				
Patients infectés par le VIH	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune^{1, 2} • Grippe vivant atténué¹ • ROR¹ • Varicelle¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Hépatite A² (co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, homoseksuels masculins et toxomanie IV) • Hépatite B³ • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<p>Pour les patients ayant une indication au traitement anti-rétroviral, attendre le contrôle de la charge virale rendue si possible indétectable pour vacciner (meilleure immunogénéité).</p>
Patients en attente de transplantation d'organe solide	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. <p>Vaccination à réaliser dans un minimum de 2 à 4 semaines avant la greffe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Hépatite A² (hépatopathie chronique) • Hépatite B³ • Pneumocoque • ROR¹ • Varicelle² 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • Fièvre jaune⁴ 	<p>Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique pour une meilleure immunogénéité.</p>
Patients transplantés d'organe solide	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Hépatite A² (hépatopathie chronique) • Hépatite B³ • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<p>Vaccinations à réaliser après un délai minimum de 6 mois après la greffe.</p>
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 2 ans après la greffe	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) à vie • Haemophilus influenzae b • Pneumocoques 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche⁶ • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<p>Recommandations identiques quel que soit le type de greffe.</p>
Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche⁷ • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<p>A l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration des vaccins vivants sera discutée au cas par cas</p>
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune⁸ • Grippe vivant atténué • ROR⁸ • Varicelle⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<p>La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués, lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.</p>
Patients aspléniques ou hypospléniques	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Haemophilus influenzae b • Méningocoque C (conjugué) • Méningocoque ACWY135 (conjugué) selon l'âge • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Hépatite B • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de splénectomie programmée, prévoir de réaliser les vaccinations au moins 2 semaines avant l'intervention. • En cas de splénectomie réalisée en urgence, attendre 2 semaines après l'intervention pour vacciner.
Patients traités par l'éculizumab (Soliris [®])	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> • Méningocoque C (conjugué) • Méningocoque ACWY135 (conjugué) selon l'âge 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Hépatite B • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune⁴ 	<p>Vaccination contre les infections invasives à méningocoque à réaliser si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement.</p>

Tableau V: Recommandations vaccinales chez la personne immunodéprimée – deuxième partie (BEH, 2013)

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires primitifs				
1 - Déficit de l'immunité innée				
Patients avec un déficit des cellules phagocytaires (Granulomatose septique)	• BCG	• Grippe saisonnière • Pneumocoque ⁵	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune ⁴	
Patients atteints de neutropénies chroniques sévères	• BCG	• Grippe saisonnière • Pneumocoque • Varicelle	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune ⁴	
Patients ayant un déficit en complément	Pas de contre-indication	• Grippe saisonnière • Méningocoque C (conjugué) ou Méningocoque ACWY135 (conjugué) selon l'âge • Pneumocoque	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune ⁴	
2 - Déficit de l'immunité humorale (lymphocytes B)				
Patients ayant : • un déficit immunitaire commun variable (CICV), • une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X), • ou un déficit en sous-classes d'IgG	• BCG • Fièvre jaune • Grippe vivant atténué	• Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus	• Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. • Vaccins ROR et contre la varicelle à considérer au cas par cas. • Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en immunoglobulines n'est pas démontré.
Patients ayant un déficit en IgA	Pas de contre-indication	• Grippe saisonnière • Pneumocoque	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune ⁴	
3 - Déficits de l'immunité cellulaire ou combinés (lymphocytes T +/- B)				
Patients avec un déficit immunitaire combiné sévère	Tous les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués			La vaccination est inefficace.
Patients avec un déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie-télangiectasies)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	• Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque	• Diphthérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Haemophilus influenzae b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit humoral secondaire.

1 Envisageable si lymphocytes CD4 > 25% (nourissons < 12 mois), CD4 > 20% (nourissons entre 12 et 35 mois), > 15% (enfant entre 36 et 59 mois) ou CD4 > 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes), et si infection non symptomatique.

2 Pour les patients non immun.

3 Recommandé pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB avec contrôle des anticorps anti-HBs au moins 1 à 2 mois après la dernière injection puis chaque année. Injection de rappel si les anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 mU/ml.

4 Uniquement pour les patients vivant en Guyane.

5 Chez tous les patients greffés, à partir de trois mois après la greffe.

6 Chez tous les patients greffés, à partir de six mois après la greffe.

7 Administrer une dose de rappel trois à six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

8 Chez les patients traités par corticothérapie à une posologie \leq 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou \leq 20 mg/j) chez l'enfant de plus de 10 kg) et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur sévère de biothérapie, la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée. Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 20 mg/j) chez l'enfant de plus de 10 kg) : la vaccination est possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de deux semaines (sauf pour les « bolus » de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent).

9 Pour les patients ayant une ataxie pulmonaire chronique.

Il ressort de ces 15 schémas vaccinaux (tableaux IV et V) la grande complexité et la multiplicité des calendriers selon l'origine du déficit immunitaire. C'est en quelque sorte une « vaccination à la carte » qui est mise en place, différente de la « vaccination de masse » qui s'applique à la population générale. Il est à noter qu'il n'y a pas d'obligation vaccinale pour ces populations.

1.6 Vaccinations en milieu professionnel

Certaines professions nécessitent d'avoir un statut vaccinal plus étendu que dans la population générale. Les professions concernées sont celles où les travailleurs peuvent être exposés à certains agents pathogènes :

- soit parce que le métier porte sur l'étude de ces agents,
- soit par l'exposition générée par le milieu professionnel.

L'InVS reconnaît 11 domaines professionnels nécessitant de nouvelles vaccinations, avec pour chaque domaine, des sous-populations correspondant à des professions spécifiques ou des lieux de travail différents.

Les tableaux VI et VII présentent les recommandations vaccinales en milieu professionnel telles qu'elles sont parues (BEH, 2013).

Tableau VII: Recommandations vaccinales professionnelles – deuxième partie (BEH, 2013)

Domaine concerné	Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires (Obl) ou recommandées (Rec.) selon les professions exercées												
		BCG	DT Polio	Coqueluche	Grippe saison.	Hépatite A	Hépatite B	Leptospirose	Rage	Rougeole (vaccin ROR)	Typhoïde	Varicelle		
Social et médico-social	Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés	Obl	Obl		Rec	Rec				Obl (si exposés)				Rec (sans ATCD, séro-négatif) (petite enfance)
	Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés	Obl	Obl		Rec	Rec				Obl (si exposés)				
	Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées	Obl (si exposés)	Obl		Rec	Rec				Obl (si exposés)				
	Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées	Obl (si exposés)	Obl		Rec	Rec				Obl (si exposés)				
	Personnels des établissements de garde d'enfants d'âge pré-scolaire (crèches, halte-garderie, ...)	Obl	Obl	Rec		Rec				Obl (si exposés)				Rec (sans ATCD, séro-négatif)
	Assistants maternelles	Obl		Rec		Rec								Rec (sans ATCD, séro-négatif)
	Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance (dont les pouponnières)	Obl	Obl	Rec (petite enfance)		Rec (petite enfance)								Rec (sans ATCD, séro-négatif) (petite enfance)
	Personnels des établissements, services ou centres sociaux et personnes inscrites dans les établissements préparant aux professions à caractère social	Obl (si exposés)												
	Personnels exerçant dans les écoles maternelles	Obl												
	Personnels des blanchisseries										Rec			
Services aux particuliers	Personnels des blanchisseries, en lien avec des établissements de prévention ou de soins		Obl							Obl (si exposés)				
	Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective								Rec					
	Traqueurs													
Assainissement/ Environnement	Personnels de traitement des eaux usées (dont stations d'épuration)								Rec					
	Épouilleurs													
	Éboueurs													
Police	Personnels des établissements pénitentiaires													
	(gardiens de prison)	Obl												
Justice et administration pénitentiaire	Personnels des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse	Obl												
	Personnels des services vétérinaires													
Agriculture, eaux, forêts et pêche, dont services vétérinaires	Personnels manipulant du matériel pouvant être contaminés par le virus rabique : éleveurs, personnels des fourrages, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs. (Cf. chap 2.12)													
	Personnes exerçant une activité professionnelle dans les cadres suivants (cf. chap 2.8) :													
	• curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;													
• activités liées à la pisciculture en eaux douces ;														
• certaines activités spécifiques en eaux courantes pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, gardes-pêche ;														
• certaines activités spécifiques aux COM-ROM.														
Tourisme et transports	Personnels navigants des bateaux de croisière et des avions													
	Personnels de l'industrie des voyages accompagnant des groupes de voyageurs (guides)													

Obl = obligatoire ; Rec = recommandé ; Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail ; ATCD = antécédents

La lecture de ces tableaux VI et VII montre que les populations concernées sont assez larges et comprennent des professions très diverses pour un même vaccin. Le but recherché est d'éviter au maximum une contamination et un début d'épidémie que ce soit pour des personnes au contact direct avec un agent infectieux (populations médicales, vétérinaires, personnels de laboratoire, de soins, personnels de bord) que pour des personnes dont le risque de contact ou de transmission à des populations vulnérables est plus faible sans être négligeable tels les agents de la force publique, les agents d'assainissement ou les tatoueurs par exemple.

Selon les professions, certaines vaccinations sont obligatoires (BCG dans la majeure partie des cas, hépatite B pour les personnes exposées directement et fièvre typhoïde pour les personnels de laboratoire exposés) et d'autres sont recommandées. Cette distinction ne signifie pas pour autant que les vaccins non obligatoires sont facultatifs. Si les vaccins obligatoires le sont, c'est pour limiter la propagation des pathologies les plus graves (tuberculose, hépatite B) au contact desquels sont exposées plus ou moins fréquemment ces populations. Les vaccins recommandés signifient qu'ils ne sont pas obligatoirement nécessaires pour tous, même pour une population dont le risque professionnel existe et il appartient à chacun de prendre conscience de la nécessité ou non de se vacciner.

1.7 Transition entre l'ancien et l'actuel calendrier vaccinal 2013

Le calendrier vaccinal a été fortement remanié en 2013 avec de nombreuses modifications. Des tableaux de transition (Tableau VIII) ont été conçus pour permettre aux enfants ayant démarré leur schéma vaccinal avec l'ancien calendrier de les adapter aux actuelles recommandations. De manière générale, il est recommandé à toute nouvelle primo-vaccination de suivre le calendrier actuel et pour les autres vaccinations de se « recalcr » au plus vite sur le calendrier actuel.

2 LA VACCINATION EN EUROPE

Depuis 1995, l'espace Schengen regroupe de nombreux pays d'Europe. Au 1er juillet 2013, cet espace comptait 26 Etats Européens, dont 22 provenant de l'Union Européenne et 4 n'y appartenant pas : l'Islande, la Norvège, le Liechtenstein et la Suisse. L'espace Schengen est un espace géographique entre ces différents Etats avec une libre circulation et une absence de contrôle aux frontières. Avec une superficie de plus de 4 millions de km², cet espace compte plus de 400 millions d'habitants. Et si les épidémies virales, bactériennes ou parasitaires ne s'arrêtent pas aux frontières, les calendriers, eux, varient selon les politiques de santé. Ainsi par exemple, un Lituanien, un Allemand ou un Portugais n'auront pas suivi le même programme qu'un Français et n'ont peut être pas, à âge égal, le même statut vaccinal.

Nous allons découvrir les différences actuelles des programmes de vaccination Européens en particulier concernant la vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche et la vaccination rougeole-oreillons-rubéole. Puis nous discuterons du projet de calendrier universel à l'échelle Européenne.

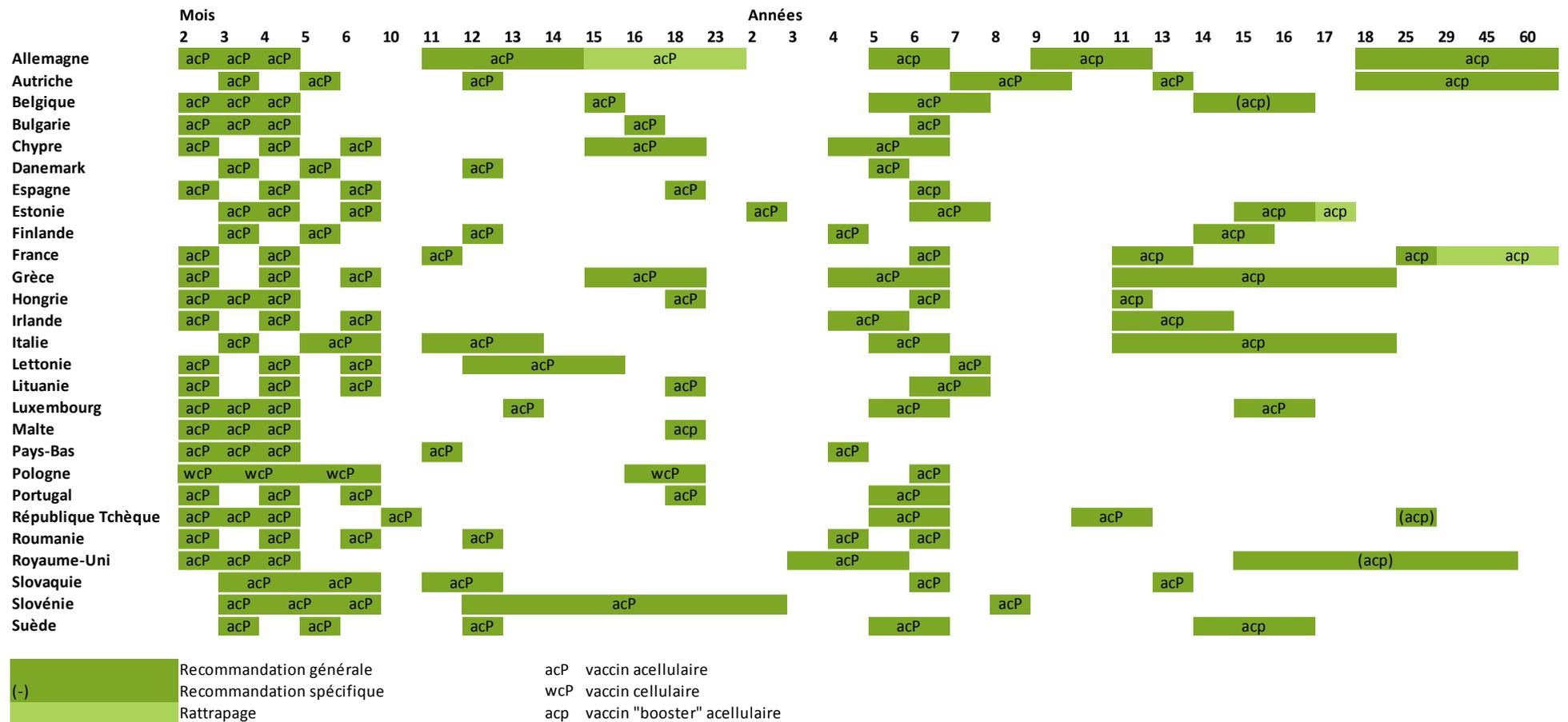
2.1 Les calendriers de vaccination en Europe

Nous allons analyser tout d'abord les recommandations autour de 2 vaccinations : celle contre diphtérie, tétanos et coqueluche d'une part et celle contre rougeole-oreillons-rubéole d'autre part. Nous prenons ces vaccins en exemple car il s'agit de vaccinations présentes dans tous les programmes Européens depuis de nombreuses années. Puis nous observerons s'il existe des différences en terme de recommandations et d'obligations vaccinales sur l'ensemble des vaccinations.

2.1.1 La vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche en Europe

Le tableau IX est un résumé des calendriers vaccinaux contre la coqueluche dans 27 pays de l'Union Européenne (hors Croatie).

Tableau IX: Vaccination contre la coqueluche dans 27 pays de l'Union Européenne (ECDC, 2013)



L'analyse du tableau IX nous apprend qu'il n'y a pas de calendrier universel entre ces différents pays pour le vaccin contre la coqueluche en 2013 et qu'il n'y a pas 2 pays qui possèdent le même calendrier. Même des pays à l'histoire politique proche comme les pays baltes (Estonie, Lettonie, Lituanie) issus de l'ex-URSS ont des programmes différents. De plus, la première dose n'a pas lieu au même âge selon les pays, il varie entre 2 et 3 mois. Il faut remarquer également que la Pologne est le seul pays de l'espace Schengen à utiliser encore le vaccin cellulaire tout au long de son schéma. Ceci peut s'expliquer par le coût certain des vaccins acellulaires. Enfin 14 pays, comme la France, utilisent des doses « booster » chez les adolescents, c'est à dire des doses de rappel avec une quantité plus faible de vaccin.

Le tableau X résume le nombre de doses de vaccin contre diphtérie-tétanos et contre la coqueluche nécessaires selon les calendriers vaccinaux de 27 pays de l'UE.

Tableau X: Nombre de doses de vaccin diphtérie-tétanos et coqueluche incluses dans les programmes vaccinaux de 27 pays de l'Union Européenne (d'après ECDC, 2013)

Pays	Nombre de doses de vaccin Diphtérie-tétanos-coqueluche	Nombre de doses de vaccin diphtérie-tétanos	Nombre total de doses de vaccin diphtérie-tétanos	Nombre total de doses de vaccin coqueluche
	2-24 mois	2-18 ans	2 mois - 18 ans	2 mois – 25 ans
Allemagne	4	2	6	7
Autriche	3	2	5	6
Belgique	4	2	6	5
Bulgarie	4	3	7	5
Chypre	4	2	6	5
Danemark	3	1	4	4
Espagne	4	2	6	5
Estonie	3	3	6	6
Finlande	3	2	5	5
France	3	2	5	6
Grèce	4	2	6	6
Hongrie	4	2	6	6
Irlande	3	2	5	5
Italie	3	2	5	5
Lettonie	4	2	6	5
Lituanie	4	2	6	5
Luxembourg	4	2	6	6
Malte	4	1	5	4
Pays-Bas	4	2	6	5
Pologne	4	2	6	5
Portugal	4	2	6	5
République Tchèque	4	2	6	6
Roumanie	4	3	7	6
Royaume-Uni	3	2	5	4
Slovaquie	3	2	5	5
Slovénie	4	1	5	5
Suède	3	2	5	5
Total	3-4	1-3	4-7	4-7

Le tableau X montre une grande variabilité en terme de nombre de doses jusqu'à 18 ans. Ainsi, selon le pays, contre la diphtérie et le tétanos, un enfant Européen reçoit entre 4 et 7 doses de vaccin contre la diphtérie et le tétanos et entre 4 et 6 doses contre la coqueluche.

Comme en France, tous les programmes vaccinaux se déroulent en deux temps. Dans un premier temps, la primo-vaccination est réalisée en 2 ou 3 doses selon le pays. Ainsi, l'Autriche, la France, l'Italie, la Slovaquie et les pays Scandinaves utilisent un schéma en 2 doses (3 et 5 mois) et une troisième dose de rappel à 11-12 mois, les autres pays ont un programme en 3 doses de type 2, 3 et 4 mois ou 2, 4 et 6 mois à quelques variations près. Ces différents programmes ne protègent donc pas tous de la même manière, un enfant recevant un schéma de type 2-3-4 sera plus vite protégé qu'un enfant vacciné avec le schéma 2-4-6 ou en 2 doses + rappel à 11-12 mois.

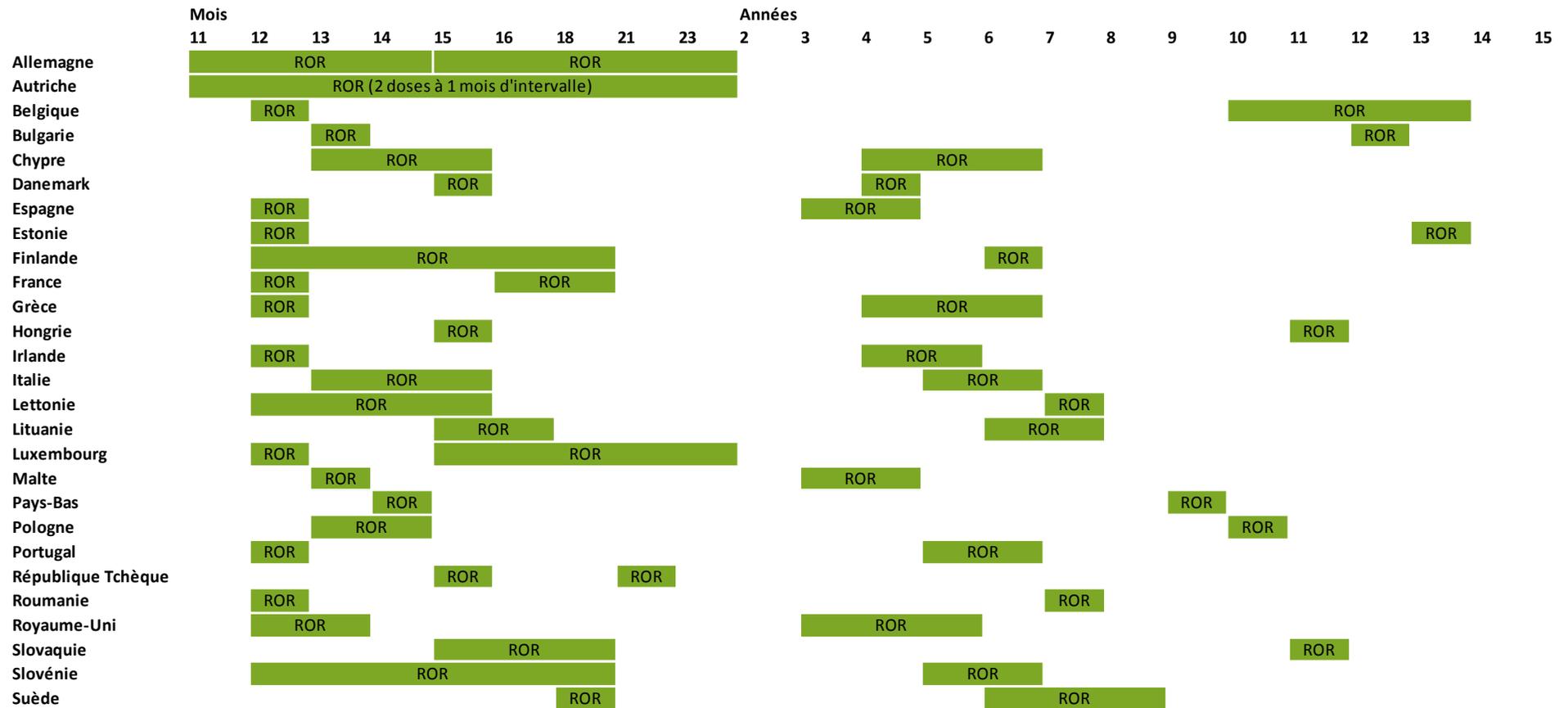
Par ailleurs, le nombre de rappels est très variable selon les pays. Dans l'Union Européenne, la majorité des pays adopte un programme avec un total de 5 doses de vaccin contre la coqueluche (15 pays sur 27). 3 pays n'utilisent que 4 doses de vaccin, 8 pays dont la France en utilisent 6 et seule l'Allemagne a établi un schéma vaccinal avec 7 doses de vaccin.

2.1.2 La vaccination rougeole-oreillons-rubéole en Europe

L'exemple de la vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche est flagrante de la grande disparité qui existe entre les programmes vaccinaux des différents Etats Européens. Ces différences se retrouvent dans toutes les vaccinations, y compris sur celle contre rougeole-oreillons-rubéole.

Le tableau XI nous montre ces différences dans 27 pays de l'Union Européenne :

Tableau XI: Vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole dans 27 pays de l'Union Européenne (ECDC, 2013)



Comme dans l'exemple précédent, le tableau XI montre que les âges et délais varient d'un pays à l'autre. Si tous ont un schéma avec 2 doses de vaccin, comme préconisé par l'OMS, seuls 5 pays (Allemagne, Autriche, France, Luxembourg et République tchèque) les recommandent avant l'âge de 2 ans. La deuxième dose de vaccin peut être administrée assez tardivement : jusqu'à l'âge de 13 ans en Belgique et en Estonie. Ce tableau confirme que le cas de la vaccination anti-diphthérie-tétanos-coqueluche n'est pas la seule à avoir de telles différences. De manière générale, dans toutes les vaccinations, il existe des différences en termes d'âges, de délais, voire de doses dans les calendriers vaccinaux des pays de l'Union Européenne. Malgré toutes ces différences, il y a un point commun à tous ces schémas vaccinaux : ils sont tous efficaces, le principal étant de se tenir à jour dans le calendrier vaccinal du pays habité.

2.1.3 Les recommandations et les obligations vaccinales en Europe

Si, pour un même vaccin, il existe plusieurs schémas vaccinaux selon les pays, il existe également des différences en terme de recommandations et même d'obligations vaccinales. Le tableau XII montre ces différences dans 27 pays de l'Union Européenne, en Islande et en Norvège.

Tableau XII: Modalités des calendriers vaccinaux chez l'enfant dans 27 pays de l'Union Européenne + Islande et Norvège (Haverkate *et al.*, 2012)

Vaccination	Considering vaccination	Recommended (RA or RR)	Mandatory (MA or MR)	Mixed
Diphtheria	29	16	11	2
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	29	21	8	0
Hepatitis A	25	22	2	1
Hepatitis B	29	17	10	2
Human papillomavirus	23	22	1	0
Influenza	29	28	NM	1
Invasive disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup C	22	22	NM	0
Invasive pneumococcal disease	28	23	4	1
Measles-mumps-rubella	29	21	8	0
Polio	29	16	12	1
Pertussis	29	21	8	0
Rotavirus	9	8	1	0
Tetanus	29	16	11	2
Tuberculosis (with Bacillus Calmette-Guérin)	23	15	7	1
Varicella	20	19	1	0

MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; NM: not mandatory in any of the countries in the study; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

Il existe des disparités en terme de vaccins recommandés selon les calendriers nationaux (Tableau XII et Annexe 1). Ainsi, si les vaccinations contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *HiB*, hépatite B, grippe et ROR sont recommandées, voire obligatoires, dans tous les pays de l'Union Européenne, les autres vaccins ne le sont pas nécessairement. Le cas le plus extrême est celui contre le *rotavirus*, obligatoire en Lettonie et recommandé dans seulement 8 autres pays.

L'obligation vaccinale est présente dans un certain nombre de pays. Elle peut concerner toute la population jusqu'à un certain âge ou certaines catégories de population à risque. Des pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni n'ont aucune obligation vaccinale dans leur calendrier et l'inverse des pays comme la Lettonie, la Slovaquie et la Roumanie voient la majorité des vaccins bénéficier d'une obligation vaccinale pour tous. Les conséquences légales pour les parents se soustrayant à cette obligation vaccinale peuvent être fortes : pénalité financière, difficultés pour entrer à l'école publique, sanctions pénales pour les parents, mais ne sont pas forcément appliquées et restent purement théoriques. Il est à noter qu'il y a pas de grandes différences entre les couvertures vaccinales entre les pays avec une recommandation et les pays avec une obligation. Des pays ayant un calendrier mixant obligations vaccinales et recommandations comme en France, en Grèce, en Italie, les vaccins contre le ROR ou le *HiB*, non obligatoires bénéficient de couvertures très élevées.

Ces très nombreuses différences (nombre de doses, délais, vaccins recommandés, obligations vaccinales) sont le résultat de traditions nationales au niveau des Etats membres. Elles résultent des recommandations émises par les instances nationales au regard des programmes de prévention, de l'organisation du système scolaire mais aussi du coût que représente une campagne de vaccination. Y-a-t'il un besoin d'élaborer un calendrier vaccinal unique pour les pays Européens ?

2.2 La question d'une vaccination Européenne universelle

Dans une Europe où 400 millions d'habitants peuvent voyager sans frontières, la question d'un programme universel de vaccination peut se poser. Nous allons tout d'abord analyser les intérêts de ce projet avant de dénombrer leurs multiples freins.

2.2.1 Intérêts et bénéfices d'un programme de vaccination universel

Un programme de vaccination universel au niveau Européen aurait de multiples incidences positives que ce soit du point de vue des populations, mais également sur un plan économique et scientifique. En 2009, Lopalco *et al.* dresse la liste des bénéfices qu'engendrerait un programme commun.

2.2.1.1 Une réponse à la mobilité des Européens

Les accords de Schengen entrés en vigueur en 1995 permettent la libre circulation entre 26 Etats pour plus de 400 millions d'habitants. Et un certain nombre de familles sont confrontées au problème de la multiplicité des programmes vaccinaux : un enfant qui commence « ses vaccins » dans un Etat peut voir son calendrier modifié lors d'un passage de frontière. Il est alors susceptible d'effectuer des rattrapages vaccinaux. De plus les vaccins ne sont pas nécessairement disponibles dans tous les Etats membres. Un programme vaccinal unique pallierait à ces problèmes.

Néanmoins, ces problèmes inter-territoriaux ne concernent qu'une faible partie de la population. A titre d'exemple, en Allemagne en 2006, près de 65 000 Allemands ont émigré pour un autre pays Européen (sur une population totale de 82 millions) dont 1 173 enfants de moins de 2 ans, soit environ un enfant sur mille. De plus il est possible en Europe de faire importer le vaccin de son choix disponible dans un autre Etat membre. Ainsi un calendrier vaccinal national peut être terminé dans un autre pays avec les mêmes vaccins.

2.2.1.2 Un fort marché économique

Avoir le même programme dans tout l'espace Schengen impliquerait d'avoir des vaccins identiques. Un marché plus grand s'ouvrirait pour les industriels avec une réduction du nombre de vaccins différents entre les Etats. Une baisse des prix pour les Etats est la conséquence logique avec éventuellement une meilleure mise à disposition des vaccins pour certaines populations.

2.2.1.3 Une AMM Européenne centralisée et une meilleure sécurité.

Un programme unique implique le même vaccin pour une même population au même âge. Une AMM Européenne plutôt que 26 AMM nationales permettrait de diminuer le nombre d'essais cliniques nécessaires, en particulier chez les enfants et, après obtention, de le distribuer dans tous les Etats membres.

De plus, en établissant le meilleur calendrier avec des délais optimisés et un nombre de doses réduits, les effets indésirables en seraient diminués et mieux étudiés avec une pharmacovigilance au niveau Européen. La sécurité en serait donc augmentée et la surveillance des couvertures vaccinales permettrait des comparaisons au plus juste entre les besoins des différents Etats membres.

2.2.1.4 Une communication au public améliorée

L'un des arguments des mouvements anti-vaccinaux concerne le danger que représenterait le vaccin. La seule réponse que l'on apporte est le raisonnement scientifique, mais il n'est pas aisé de pouvoir justifier pourquoi un même vaccin peut être utilisé de plusieurs manières aujourd'hui dans des pays différents et épidémiologiquement proches, en termes de doses et de délais. Un programme unique et un vaccin unique effacerait ces doutes.

2.2.2 Les freins à un programme unique

La mise en place hypothétique d'un programme vaccinal universel entre plusieurs Etats (ici en Europe) comporte de nombreux freins dûs à la situation spécifique de chaque pays. En 2009, Wiese-Posselt *et al.* identifie 5 types de freins que nous allons analyser ici.

2.2.2.1 Les buts recherchés des politiques vaccinales

Le but d'un programme de vaccination n'est pas le même selon la maladie comme on a pu le voir dans le programme Français : un vaccin sera délivré à tous pour une protection individuelle, un autre dans des populations à risque pour enrayer la propagation et créer une immunité de groupe. Ces différences peuvent se retrouver pour un même vaccin en Europe. Par exemple l'éradication de la rougeole, dont c'est l'objectif pour l'OMS en Europe pour 2015 (OMS, 2012), n'a pas un calendrier précis : si deux doses sont nécessaires et la première donnée avant 12 mois, la seconde est à la liberté des différents systèmes de santé nationaux selon l'organisation avec un âge qui varie entre 9 mois et 14 ans.

2.2.2.2 Des situations épidémiologiques différentes

Les maladies à prévention vaccinale ont des épidémiologies « locales » pouvant être différentes. Citons par exemple :

- le cas de la diphtérie où l'on comptait en Lettonie encore 32 cas en 2006,
- les variations de l'incidence de la coqueluche selon les Etats allant entre moins de 0,1 cas (Roumanie) à 142 cas (Norvège) pour 100 000 personnes en 2006
- les variations de l'incidence de l'hépatite B allant entre 0,29 cas (France) à 10 cas (Bulgarie) pour 100 000 personnes en 2006.

Dans ce dernier cas, un pays avec une forte incidence nécessitera peut-être une vaccination de masse des enfants en complément d'une amélioration des moyens de lutte contre les infections déjà en place. A l'inverse un pays avec une incidence plus faible et des infections plus maîtrisées pourra peut-être alléger son programme et ne vacciner que des enfants ou adolescents potentiellement à risque.

2.2.2.3 Des systèmes de soins différents

Si la maladie a des incidences différentes selon les pays, la façon dont le système de soins est mené peut avoir une influence. L'accès aux soins et le coût qu'il représente peuvent différer et il faut alors comparer l'intérêt d'une vaccination de masse face au coût qu'impliquent les mesures d'hygiène et les traitements curatifs et chimioprophylactiques. Ces différences ont alors des répercussions sur les programmes vaccinaux de chaque Etat.

2.2.2.4 Des logistiques différentes

Pour assurer une couverture vaccinale élevée chez le jeune enfant, le plus aisé est de les vacciner lors des examens de routine, notamment dans les écoles. Mais la mise en place de ces examens varie selon les âges d'entrée à l'école et l'organisation du système scolaire. Ainsi modifier tous les calendriers vaccinaux aurait des répercussions sur l'organisation des examens pédiatriques et éventuellement avoir des répercussions sur le système scolaire.

2.2.2.5 Des situations économiques différentes

La période de crise que le monde connaît au début du XXIème siècle a mis en exergue les grandes différences économiques qui existent entre les pays Européens. Indépendamment de ce phénomène de crise budgétaire, les différents Etats n'allouent pas les mêmes budgets à la santé et aux programmes vaccinaux. En plus de la balance bénéfices-risques, s'ajoute alors un autre ratio, économique, entre coûts et efficacité. Un changement dans le calendrier de vaccination induira des coûts supplémentaires pour la formation des professionnels de santé, l'information des populations et la nouvelle organisation à mettre en place. Ces coûts ne pourront pas être forcément supportés par les Etats ou l'Europe en dépit d'un bénéfice sanitaire qui peut être important. Ainsi un vaccin peut ne pas être recommandé pour la vaccination de routine bien qu'il y ait des preuves de haute qualité sur l'efficacité et l'innocuité de ce vaccin.

La question d'un programme commun de vaccination à l'échelle Européenne n'est pas un projet aisé. Comme nous l'avons exposé, de nombreux freins existent pour un bénéfice sur la santé des Européens non quantifiable. En 2009, une réflexion sur la vaccination des enfants était l'une des priorités de la Commission Européenne avec l'éventualité d'une proposition de programme vaccinal unique (Commission Européenne 2009). En 2011, le rapport établi à ce propos (Conseil de l'Union Européenne, 2011) ne fait pas état d'un programme vaccinal unique.

LES FREINS À LA VACCINATION

LE RÔLE ACTUEL ET FUTUR DU PHARMACIEN D'OFFICINE.

Nous allons dans cette dernière partie traiter de la couverture vaccinale, sa situation actuelle, ses freins, notamment par le biais des mouvements « anti-vaccinaux ». Puis nous définirons le rôle actuel du pharmacien d'officine et discuterons des futures possibilités pour améliorer la vaccination à l'officine.

1 LA COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE

La Loi de Santé Publique du 9 août 2004 a défini 100 objectifs à atteindre dans les 5 ans dans divers domaines touchant à la santé dont la vaccination. L'objectif 39 définit un taux cible de couverture vaccinale d'au moins 75% pour le vaccin anti-grippal dans les populations à risque et l'objectif 42 définit un taux cible d'au moins 95% pour les vaccins recommandés en population générale « aux âges appropriés ».

En 2012, Guthmann *et al.* publient les taux de couverture vaccinales en France pour les différentes maladies à prévention vaccinale dans la population générale à différents âges. La couverture vaccinale est une donnée difficile à quantifier, du fait de sources multiples : certificat de santé de l'enfant (en particulier celui établi à 24 mois), enquêtes annuelles sur la santé des enfants et adolescents par les médecins et infirmières scolaires, données des remboursements de vaccins par l'Assurance Maladie sur des échantillons de populations. D'autres données, indirectes, renforcent le système comme les achats et ventes de vaccins par les pharmacies ou les prescriptions des médecins, sans pour autant permettre un calcul direct de la couverture vaccinale.

Le tableau XIII compile les différents taux de couverture vaccinale selon les vaccins et les âges :

Tableau XIII: Taux de couverture vaccinale par vaccin et par groupe d'âge (Guthmann et al., 2012)

Couverture vaccinale nationale (%) dans chaque groupe d'âge

Groupe d'âge	2 ans	6 ans	11 ans	15 ans	17 ans	Adulte	+65 ans
Année de dernière estimation	2010*	2005-2006	2007-2008	2003-2004	2011	2002	2011
BCG	78,2	96,5	97,7	99,8			
Diphtérie, tétanos, polio (DTP)							
3 doses	98,5						
4 doses	91,3	96,4					
5 doses			DT : 91,9 ; P : 88,5				
6 doses				80,5			
Rappel 10 ans						D : 29,1	
						T : 62,3	
						P : 36,1	
Coqueluche							
3 doses	98,2						
4 doses	90,8	94,5	92,9				
5 doses				57,4			
autres causes							
HIB							
3 doses	97,3						
4 doses	89,2						
Pneumocoque conjugué							
1 dose**	96,3						
3 doses	88,6						
Hépatite B							
3 doses	64,6	37,8	45,8	42,4			
Rougeole, rubéole, oreillons (RRO)							
1 dose	89,2	93,3	96,6	93,9			
2 doses	60,9	44,3	85,0	65,7			
Méningocoque C***	51,5						
HPV (filles)							
1 dose					53,8		
3 doses					39,0		
Grippe							54,0

* : 2007 pour le BCG. Données 2010 à deux ans provisoires ; ** : à l'âge de 6 mois, données EGB ; *** : source EGB, données au 31/12/11.

Les données obtenues permettent de classer les vaccinations en 4 catégories selon leur taux de couverture vaccinale :

- vaccinations pour lesquelles les couvertures vaccinales sont élevées avec des objectifs de santé publique atteints :
diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et *HiB* chez l'enfant.
- vaccinations pour lesquelles elles sont insuffisantes et stables :
HPV chez la jeune fille, rappel coqueluche de l'adolescence, ROR première dose, rappels DTP décennaux de l'adulte ; BCG chez les enfants à risque.
- vaccinations pour lesquelles elles sont insuffisantes et en baisse :
grippe saisonnière.
- vaccinations pour lesquelles les couvertures sont insuffisantes mais en progression :
ROR deuxième dose, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque conjugué.

Cette classification montre tout d'abord que, globalement les couvertures vaccinales chez l'enfant sont bonnes. Cinq maladies (diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *HiB*), qui bénéficient d'un vaccin commun ont des taux ayant atteint les objectifs définis. Pour rappel, les vaccinations contre diphtérie, tétanos et poliomyélite sont obligatoires jusque l'âge de 18 mois (et jusqu'à 13 ans pour la poliomyélite). Leur taux sont alors amenés à être les plus hauts possibles. Du fait de l'absence de disponibilité d'un vaccin contenant ces trois valences avec un fort taux d'antigènes (DTPolio®), la vaccination contre la coqueluche et le *HiB* y est couramment associée dans le même vaccin. Ceci explique en partie les forts taux de couvertures vaccinales contre ces 2 agents.

Les autres couvertures vaccinales sont toutes insuffisantes. Mais à l'exception de la grippe saisonnière, elles ne régressent pas, certaines étant même en progression, notamment l'hépatite B ou la deuxième dose de vaccin contre le ROR. Le problème de santé publique qu'a pu causer le vaccin contre l'hépatite B n'en est plus un et les recrudescences d'épidémies récentes de rougeole peuvent expliquer l'augmentation de ces vaccinations ces dernières années.

Si les vaccinations de l'enfant sont bonnes, celles de l'adolescent et de l'adulte le sont moins. Chez l'adolescent, le rappel contre la coqueluche vers 15 ans (selon les recommandations vaccinales ayant eu cours jusqu'en 2012) et la vaccination contre le *HPV* chez les jeunes filles ont des taux inférieurs à 60% et restent stables. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : un manque de suivi en dehors du cadre scolaire, une méconnaissance du statut vaccinal de l'adolescent ou dans le cas de la vaccination contre le *HPV*, une appréhension vis-à-vis d'un vaccin récent ou un refus de prise de conscience des parents que l'adolescente devienne femme.

Chez l'adulte les rappels décennaux (selon les recommandations jusqu'en 2012) contre diphtérie, tétanos et polio montrent des taux inégaux variant de 29% (diphtérie) à 62% (tétanos). Enfin le vaccin contre la grippe est le seul à voir son taux diminuer avec près de 54% des personnes de plus de 65 ans à l'avoir fait pratiquer en 2011.

Quels facteurs font que ces taux n'atteignent pas les objectifs fixés ? Nous allons analyser grâce à différentes études, les freins ressentis par la population à se faire vacciner ainsi que chez les professionnels de santé.

2 OPINIONS FACE À LA VACCINATION

Le vaccin est le seul type de médicament que l'on utilise chez une personne saine pour prévenir d'une maladie. Par son mode d'action, il est potentiellement responsable d'effets indésirables généralement bénins. Quelle opinion a la population générale et les médecins vis-à-vis de la vaccination ? Et quels freins peut-on identifier pour une couverture maximale ?

2.1 Opinions dans la population générale

2.1.1 La vaccination en France

En 2006, l'INPES a mené une enquête (nommée Nicolle) concernant les connaissances, attitudes et comportements sur le risque infectieux des Français. Une partie de cette étude s'intéresse spécifiquement à la vaccination (Nicolay *et al.*, 2008). Cette étude portant sur 4 112 personnes interrogées téléphoniquement s'intéresse à l'obligation vaccinale, sa possible suppression et comment la vaccination est ressentie.

Tout d'abord, l'obligation vaccinale est défendue par la majorité des Français, 56,5% des sondés souhaitent que la vaccination soit obligatoire pour toutes les maladies circulant en France, 35,4% pour certains vaccins uniquement. Un taux de 7% des personnes est favorable à une abrogation des obligations vaccinales. L'obligation vaccinale n'est donc pas vécue comme une contrainte pour une grande majorité de Français mais bien comme une nécessité de santé publique.

Dans l'hypothèse d'une suspension de l'obligation de la vaccination contre diphtérie, tétanos et poliomyélite chez les enfants, seuls 2,2% souhaitent que l'on interrompe cette vaccination et 17,8% que le choix puisse être fait par les parents, la très grande majorité souhaitant que l'on maintienne cette vaccination obligatoire pour tous. Une minorité plus faible demande réellement l'arrêt de la vaccination. Le libre arbitre parental (ou objection de conscience comme nous le verrons par la suite) est demandé par une partie de la population.

Enfin, la vaccination est un geste important pour une très grande majorité des Français. Selon cette étude, pour près de 95% des personnes, se faire vacciner est important pour se protéger individuellement de la maladie et pour éviter de transmettre la maladie.

En résumé, cette étude nous révèle tout d'abord que la vaccination est une notion de santé publique comprise et nécessaire pour une très grande majorité de personnes. Ensuite, une majorité (plus faible) accepte l'idée d'étendre l'obligation vaccinale à tous les vaccins, la vaccination est donc défendue par la population. Enfin, une minorité assez faible oppose une résistance aux idées de la vaccination, demandant le libre arbitre, sinon l'arrêt des vaccinations obligatoires.

2.1.2 Les freins à la vaccination

Pour identifier avec précision les raisons évoquées par les réfractaires à la vaccination, il est nécessaire de chercher de l'autre côté de l'Atlantique, où le mouvement anti-vaccinal a plus d'ampleur qu'en France.

En 2010, Freed *et al.* listent suite à une enquête, les différentes opinions sur la vaccination et les raisons invoquées par les parents américains réfractaires à la vaccination pour ne pas vacciner leurs enfants. En préambule, il faut savoir qu'aux Etats-Unis, il n'y a pas de vaccination obligatoire et que le calendrier est différent du calendrier Français avec une recommandation pour tous les enfants du vaccin contre la varicelle. Nous ne traiterons pas des chiffres concernant le vaccin contre la varicelle.

11,5% des parents interrogés ont déjà refusé un vaccin recommandé par leur médecin. Seuls quatre vaccins sont étudiés ici avec des taux de refus différents chez ces parents : celui contre le *HPV* (56,4%), la varicelle (32,3%), le méningocoque (31,8%) et le ROR (17,7%).

Les principales opinions des parents américains quant à la vaccination de leur enfant sont reprises dans le tableau XIV.

Tableau XIV: Opinions de parents américains sur les vaccins (Freed *et al.*, 2010)

Opinions	% qui sont totalement d'accord ou plutôt d'accord
Vacciner est un bon moyen de protéger mon enfant d'une maladie	90
Généralement, je suis les recommandations de mon médecin concernant les vaccins de mon enfant	88
Je suis préoccupé à propos des effets indésirables graves des vaccins	54
Les nouveaux vaccins sont recommandés seulement si ils sont plus sûrs que les anciens	51
Les parents devraient avoir le droit de refuser des vaccins requis pour la scolarisation pour une raison quelconque	31
Certains vaccins sont une cause d'autisme chez des enfants en bonne santé	25
Mon enfant n'a pas besoin de vaccins pour des maladies qui ne sont plus communes.	11

Par rapport à l'opinion Française, l'opinion américaine est plus défavorable aux vaccins concernant leur efficacité (90% des Américains reconnaissent leur efficacité contre 95% en France). Néanmoins, une grande majorité soutient la vaccination et 88% des parents suivent les recommandations de leur médecin. Mais la peur des effets indésirables graves, des interrogations sur la sécurité des vaccins récents sont évoquées par la majorité des parents interrogés. Le droit de ne pas vacciner sans raison est revendiqué par un tiers des parents. Enfin une minorité, non négligeable, est mal informée à ce sujet évoquant des risques d'autisme jamais démontrés, point que nous développerons plus loin.

Les arguments avancés par les parents qui refusent au moins un vaccin pour leur enfant ont été recensés dans le tableau XV.

Tableau XV: Arguments des parents américains pour refuser la vaccination de leur enfant (Freed *et al.*, 2010)

Argument	Parmi ceux qui refusent ce vaccin, % qui sont d'accord avec cet argument			
	ROR	Varicelle	Méningocoque	HPV
Je connais personnellement quelqu'un qui a subi un effet indésirable	40	18	9	3
J'ai lu ou entendu qu'il existait des problèmes avec ce vaccin	81	47	54	55
Mon assurance santé ne prend pas en charge ce vaccin	6	4	5	13
Mes enfants ont un faible risque d'attraper cette maladie	36	23	50	59
Le risque d'effets indésirables est trop grand	80	49	72	59
Il n'y a pas eu assez de recherches sur ce vaccin	42	55	67	78
Je préférerais que mon enfant ait cette maladie	27	78	-	-
Ce vaccin n'est pas commercialisé depuis assez longtemps	16	39	54	75
Je ne pense pas que ce vaccin soit efficace pour prévenir cette maladie	23	53	33	37
J'ai des préoccupations éthiques/morales concernant ce vaccin	-	-	-	51

Les arguments avancés peuvent être classés en 3 items.

- La peur des effets indésirables

Le fait que le risque d'effets indésirables soit trop grand est cité majoritairement pour les 3 vaccins, étant même cité dans 80% des cas pour le vaccin contre le ROR. L'expérience personnelle peut guider dans une moindre mesure le choix de ne pas vacciner (cité à 40% dans le cas du vaccin contre le ROR) avec une proportion qui diminue avec les vaccins plus récents (3% dans le cas du vaccin anti-*HPV*). Enfin l'écho de problèmes dûs au vaccin devient un argument pour une majorité des parents, surtout dans le cas du vaccin contre le ROR à nouveau (près de 80% des parents ont lu ou entendu qu'il y avait des « problèmes » avec le vaccin). La source de ces « échos » n'est pas demandée dans l'étude, rien ne précise s'ils proviennent de médias ou de bouche-à-oreille.

- Le manque de confiance dans le vaccin

Sont cités un manque de recherche sur les vaccins commercialisés et une mise sur le marché trop récente. Ces arguments sont cités en majorité dans le cas du vaccin contre le méningocoque (67% et 54%) et contre le *HPV* (78% et 75%). S'ajoute un manque d'efficacité ressenti, argument avancé par près d'un tiers des parents non-vaccinateurs, quelque soit le vaccin.

- Des maladies aux risques estimés faibles

Le faible risque « d'attraper la maladie » est cité par une majorité de parents dans le cas du méningocoque et du *HPV*. Enfin pour le ROR, 27% des parents avancent qu'ils ne vaccinent pas leur enfant car ils préféreraient qu'il contracte lui même la rougeole, les oreillons ou la rubéole, maladies jugées donc bénignes.

Un dernier argument concerne les positions morales et éthiques et ne concernent que le vaccin contre le *HPV*. Cet argument est à l'origine d'une non-vaccination sur 2 aux Etats-Unis, pays croyant et conservateur.

Les conclusions de cette étude nous apprennent que les causes de la non-vaccination ne sont pas nombreuses. Elles proviennent essentiellement d'un manque d'information ou d'une désinformation d'une partie de la population. Rassurer quant à la sécurité du vaccin (et *a fortiori* du médicament) et sur les effets indésirables supposés et mieux informer les risques que les maladies à prévention vaccinale représentent sont des pistes à explorer pour améliorer le ressenti sur les vaccins pour la population.

2.2 Opinions des médecins

Si la population générale est très majoritairement favorable à la vaccination, qu'en est-il des médecins ? L'étude Nicolle (Nicolay *et al.*, 2008) contient une partie dédiée aux médecins. Concernant l'obligation vaccinale, près de 20% des pédiatres et moins de 10% des médecins se prononcent contre cette obligation, la majorité des praticiens étant partagée entre une obligation totale ou partielle. Le pourcentage des médecins réfractaires à l'obligation vaccinale est plus élevé que dans la population générale, surtout chez les pédiatres.

Si l'obligation de la vaccination contre diphtérie, tétanos et poliomyélite pour les enfants était supprimée, 83% des médecins et 90% des pédiatres insisteraient auprès des familles pour la continuité de la vaccination. Seule une faible minorité (moins d'1%) déconseillerait la vaccination à tous. Donc si le libre arbitre est défendu par une part non négligeable des pédiatres, ce n'est pas forcément pour laisser le choix à la famille seule, car ils seraient nombreux à recommander la vaccination pour tous les enfants. Ceux qui déconseillent le vaccin restent une faible minorité, du même ordre que dans la population générale. Enfin, une grande majorité des médecins et pédiatres (plus de 96%) reconnaissent l'intérêt de l'immunité collective.

Cette étude nous montre que les médecins et pédiatres défendent également la vaccination, mais pas nécessairement l'obligation vaccinale.

3 LES MOUVEMENTS ANTI-VACCINAUX

Une minorité de la population, non convaincue des intérêts de la vaccination peut revendiquer appartenir à un mouvement anti-vaccinal. Pour mieux identifier la force de ce mouvement, passons en revue leur histoire, leurs revendications et leurs arguments.

3.1 Historique

3.1.1 En Angleterre

Les mouvements anti-vaccinaux prennent leurs racines dès le début de la vaccination contre la variole, en Angleterre dans un premier temps. Après avoir rendu la variolisation (au sens d'inoculation de pustules varioliques, pratique décriée notamment par Voltaire dans ses Lettres Philosophiques en 1734) illégale au profit de la vaccination en 1840, le second « Vaccination Act » de 1853 rendait obligatoire la vaccination pour tous les enfants avant l'âge de 3 mois. Le non respect de cette loi par les parents était passible d'une amende, voire d'un emprisonnement. A la suite de cette loi un noyau d'opposants fonda la première « Anti-Vaccination League » à Londres et des émeutes éclatèrent dans diverses villes Anglaises.

Une troisième loi en 1867 étendit la vaccination obligatoire jusqu'à l'âge de 14 ans avec une peine cumulative pour les parents. Les opposants à la loi concentrèrent leur combat alors sur la violation de la liberté individuelle que représentait l'obligation vaccinale, bien que ce soit au nom de la santé publique. La « Anti-Compulsory Vaccination League » (littéralement « Ligue anti-vaccination obligatoire ») fut fondée cette même année. S'ensuivent de nombreuses publications, tracts et livres entre 1870 et 1890. Des mouvements similaires atteignent alors l'Europe.

Après une grande manifestation des « anti-vaccins » en 1885 à Leicester avec 100 000 personnes, une commission royale fut créée pour entendre les opposants et les partisans de la vaccination, siégeant pendant 7 ans. Son rapport en 1896 conclut au bénéfice de la vaccination anti-variolique mais recula sur les peines cumulatives des parents ne vaccinant pas leurs enfants. Un nouveau « Vaccination Act », le sixième, introduit le concept d'« objection de conscience » qui permet aux parents non convaincus par la vaccination d'obtenir un certificat d'exemption. (Wolfe and Sharp, 2002)

3.1.2 Aux Etats-Unis

A la fin du XIXème siècle les mouvements anti-vaccinaux prennent également de l'ampleur aux Etats-Unis. Au début du XVIIIème siècle, la vaccination contre la variole était généralisée et les épidémies de variole furent contenues. Par la suite la vaccination tomba en désuétude avec pour conséquence de nouvelles épidémies de variole vers 1870. Plusieurs Etats cherchent alors à appliquer les lois existantes ou en faire adopter de nouvelles pour faire reprendre la vaccination. Des mouvements anti-vaccinaux furent alors créés, notamment en 1879 la « Anti-Vaccination Society of America ». Les « anti-vaccins » par le biais de batailles judiciaires réussirent à abroger les lois d'obligation vaccinale dans 7 Etats. Des émeutes éclatèrent également à Milwaukee (Wisconsin) et à Montréal (Canada). (Wolfe and Sharp, 2002)

3.1.3 En France

En France, les mouvements anti-vaccinaux ont été beaucoup plus faibles qu'en Angleterre ou aux Etats-Unis bien que Napoléon fit devenir obligatoire la vaccination pour les jeunes conscrits dès 1811. Louis Pasteur continua à populariser le vaccin, ses découvertes étant enseignées à l'école dès la fin du XIXème siècle. La France ne connaîtra pas de manifestation ayant l'ampleur de celle de Leicester et plutôt que le vaccin contre la variole, c'est celui contre le BCG qui déclenchera la fondation de la « Ligue nationale contre l'obligation des vaccinations » en 1954, soit des années après les débuts des vaccinations obligatoires contre tétanos, diphtérie, typhoïde et donc BCG. A la suite des débuts de la vaccination antipoliomyélitique elle aussi obligatoire, elle prend le nom de « Ligue nationale pour la liberté des vaccinations ».

L'élément qui a fait se développer la pensée anti-vaccinale fait suite à la campagne de promotion du vaccin contre l'hépatite B en 1994. Auparavant une crise de confiance dans le corps médical est déjà observée suite aux problèmes de santé publique qu'ont représenté l'affaire du sang contaminé, la maladie de la vache folle ou les traitements par hormone de croissance. Les suspicions de sclérose en plaques ont amené la suspension de la campagne de vaccination dans les écoles en 1998.

Les études établies depuis cette date n'ont pas démontré l'existence de ce lien. A ceci s'ajoute une modification de la relation médecin-patient, moins dissymétrique qu'auparavant avec un accès simplifié à l'information grâce au développement d'Internet et une transparence exigée par la population. La notion d'une « vaccination à la carte » plutôt qu'une vaccination de masse prend alors de l'ampleur. (Moulin, 2006)

3.2 Argumentaire de la pensée anti-vaccinale

Le mouvement anti-vaccinal, reniant toute vaccination reste très minoritaire en France. Les associations revendiquent d'abord la suppression de l'obligation vaccinale, avec des arguments cherchant à décrédibiliser la vaccination. Nous allons reprendre les arguments avancés par les huit principales associations « anti-vaccinales » Américaines et Canadiennes, compilés grâce à une étude (Kata, 2010). Il n'existe pas une telle étude s'intéressant aux associations Françaises.

3.2.1 Un manque de sécurité et d'efficacité

Le principal argument développé par toutes les associations concerne le manque de sécurité. Toutes proclament que le vaccin est un poison et cause des maladies et établissent une liste de substances dangereuses pour l'Homme comme des anti-gels, de l'éther, du formaldéhyde ou des dérivés mercuriels. Elles leurs attribuent un grand nombre de maladies telles que le SIDA, l'autisme, les cancers, le diabète, le lupus, etc...

Mais ces informations ne sont pas complètes. Paracelse disait : « Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison. ». Et si effectivement ces substances peuvent être présentes dans certains vaccins, leur quantité n'est pas suffisante pour provoquer des effets indésirables aussi graves. De plus l'étude de Wakefield de 1998 sur laquelle elles s'appuient pour démontrer le lien entre autisme et vaccin est frauduleuse et est actuellement retirée des archives du Lancet. (Maisonneuve and Floret, 2012)

A cela s'ajoutent d'autres propos mensongers comme le fait que la vaccination diminuerait l'immunité ou que l'immunité acquise par le vaccin ne serait pas fiable. Enfin les maladies à prévention vaccinale sont décrites comme bénignes : la variole est « sans danger [...], non mortelle avec l'utilisation de l'homéopathie » et la rougeole améliore la santé des enfants car « les symptômes ne constituent pas la maladie mais le traitement ». Rappelons que la rougeole peut être responsable d'encéphalites et de décès chez l'enfant.

3.2.2 La promotion de médecines alternatives

Si les mouvements anti-vaccinaux jettent le discrédit sur les vaccins de manière peu scientifique, ils proposent des traitements faisant appel à l'homéopathie, la phytothérapie, la chiropraxie, la naturopathie ou l'acupuncture avec l'argument de « retour à la nature ». Des critiques sont également formulées contre la biomédecine et la théorie Pastoriennne. De plus, les associations ont tendance à rejeter toutes les études épidémiologiques, scientifiques et cliniques portant sur les vaccins, les accusant de conflit d'intérêts et les considérant comme peu fiables.

3.2.3 Défense des libertés civiles

Le premier but de ces associations est de demander la suppression des obligations vaccinales au nom des libertés de chacun. Un droit d'objection de conscience est demandé pour laisser aux parents le droit de décider pour la santé de leurs enfants plutôt que l'Etat. Certaines qualifient de manière extrême l'obligation vaccinale comme un « totalitarisme ».

3.2.4 Théories du complot et conspirations

La théorie du complot est un thème très présent chez les associations anti-vaccinales. Parmi les accusations portées, on retrouve des informations cachées par les pouvoirs publics sur les vaccins, des conflits d'intérêt entre laboratoires et médecins ou entre laboratoires et gouvernements.

L'étude frauduleuse de Wakefield établissant un lien entre autisme et vaccin ROR leur sert d'argument dans cette recherche d'une « vérité cachée », sans pour autant mentionner les accusations de fraude qu'il a reçues.

3.2.5 Morale, religion et idéologie

Moins commun, le thème de la religion est présent chez certaines associations américaines. Certaines considèrent l'Homme comme à l'image de Dieu et donc « reçoivent le système immunitaire divin ». D'autres relatent des actes qu'ils estiment contraires à la morale comme l'utilisation de la culture cellulaire, qu'il assimilent à des fœtus ou l'expérimentation des vaccins sur les animaux ou sur des enfants de pays en développement.

3.2.6 Désinformation et mensonges

La désinformation, la manipulation de données scientifiques est très utilisée par les associations d'anti-vaccins pour ajouter du discrédit aux vaccins. Par exemple des statistiques montraient que la majorité des personnes ayant une maladie à prévention vaccinale étaient les personnes vaccinées. Mais cette étude, biaisée, ne traitait pas des taux élevés d'infection des personnes non vaccinées.

Parmi les affirmations farfelues défendues, on peut apprendre que la variole n'est pas contagieuse, l'autisme est une maladie virale et que la poliomyélite est causée par les aliments sucrés...

3.2.7 Témoignages

Les témoignages de parents sont couramment utilisés par les associations d'anti-vaccins pour défendre leur argumentaire. On trouve principalement des récits concernant des enfants dont la santé a été endommagée par un vaccin. Rappelons que le risque d'effet indésirable grave existe mais qu'il est relativement rare et dépend de facteurs de risques, notamment dans le cas des maladies auto-immunes. Mais le but ici est de faire d'un cas particulier une généralité et de susciter une émotion compassionnelle envers la famille concernée.

4 LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LA VACCINATION

4.1 Rôle actuel du pharmacien dans la chaîne de la vaccination

Avec un maillage d'environ 23 000 officines en France accueillant 4 millions de personnes par jour, les pharmacies sont un pivot territorial important dans la chaîne sanitaire en France et ont un rôle primordial dans le domaine de la santé publique. Près de 80% des pharmaciens déclarent être sollicités quotidiennement sur le statut vaccinal de leurs patients ou sur diverses informations ayant trait à la vaccination.

Diverses missions incombent au pharmacien en matière de vaccination (Moreau *et al.*, 2012) :

- l'approvisionnement

Pour le bassin de population que dessert la pharmacie, il est nécessaire de prévoir, gérer et financer un stock de vaccins réglementés. Ceci tient compte de l'épidémiologie locale, des populations ciblées et des situations exceptionnelles (épidémie saisonnière comme la grippe par exemple). Le vaccin étant un produit thermosensible, son acheminement et sa conservation doivent suivre la chaîne du froid de manière rigoureuse.

- l'analyse d'ordonnance

Devant une prescription de vaccin par un médecin ou devant une demande spontanée, le pharmacien doit s'assurer de la possibilité d'une délivrance selon le profil du patient. Il est nécessaire de connaître le statut vaccinal du patient, ses pathologies chroniques, ses allergies, l'absence de pathologie aiguë récente et s'il appartient à une population à risque. Certains cas (femme enceinte, immunodéprimé, prise récente de corticoïdes par exemple) peuvent conduire à un refus de dispensation et à une réévaluation par le médecin.

- la pharmacovigilance

La mission de pharmacovigilance est une obligation de tout professionnel de santé. La suspicion d'effet indésirable (en particulier s'il est grave ou inconnu) se doit d'être portée aux centres régionaux de pharmacovigilance pour évaluation et une éventuelle mise en garde future.

- le conseil et l'information

Le conseil est un élément essentiel du dialogue entre pharmacien et patient. Dans le cadre de la vaccination, le pharmacien peut informer sur les risques que représente la maladie concernée par le vaccin, éventuellement la conseiller. Il doit également s'assurer de la bonne conservation à la sortie de l'officine pour respecter au maximum la chaîne du froid. Enfin il doit pouvoir informer sur les vaccins existants, par le biais de documents édités par le Cespharm, par exemple.

- le suivi par le biais du Dossier Pharmaceutique

Créé en 2007, le Dossier Pharmaceutique (ou DP) est intégré par la grande majorité des officines de France. Permet l'accès par le pharmacien à un historique personnalisé de la consommation médicamenteuse par le biais de la carte Vitale de l'assuré, il permet la prévention de risques iatrogènes notamment *via* les interactions médicamenteuses ou la détection de redondances ou de problèmes d'inobservances. Depuis 2012, certaines pharmacies à usage intérieur (ou « hospitalières ») y ont également accès.

- la prévention

Le rôle du pharmacien dans la prévention a vu son statut renforcé depuis la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoires) de 2009. Son application est visible par exemple dans le cas des campagnes de vaccination contre la grippe, où le pharmacien est amené à prescrire les renouvellements annuels de vaccin avec une prise en charge par les caisses de sécurité sociale. Entre les campagnes 2008/2009 et 2009/2010, le nombre de personnes vaccinées contre la grippe directement par le personnel infirmier a doublé.

Ces nombreux rôles les amènent au quotidien à entrer en coopération professionnelle avec les différents acteurs locaux de la santé comme les médecins, les infirmiers, les aides-soignants ou les auxiliaires de vie.

De par sa position centrale et nécessaire dans le parcours du vaccin, il n'est pas infondé de penser que le pharmacien pourrait voir son rôle dans le domaine de la vaccination agrandi. Après être devenu prescripteur, avec succès, dans le cas du vaccin contre la grippe, demain, ne pourrait-il pas devenir vaccinateur ? Nous allons analyser les problématiques que posent cette hypothèse.

4.2 Le pharmacien et la vaccination de demain.

Tout d'abord, il est important de connaître les rôles des autres acteurs de santé dans le domaine de la vaccination. Le tableau XVI compile les différents acteurs de santé et leur rôle dans la vaccination.

Tableau XVI: Acteurs concourant au processus vaccinal en secteur ambulatoire Français (Megerlin, 2012)

Processus vaccinal	Médecin	Sage-femme	Pharmacien	Infirmier	Non praticiens
Conseil et orientation	X	X	X	X	Applications en ligne et smartphone
Point de situation	X	X	X		Dossiers en ligne
Prescription	X	Mère et nouveau né exclusivement			
Dispensation			X		
Administration	X	Mère et nouveau né exclusivement		Sur prescription	
Rappels	X			Sans prescription pour le rappel antigrippal	
Pharmacovigilance	X	X	X	X	

A l'heure actuelle, le processus vaccinal implique plusieurs acteurs aux rôles définis et complémentaires. Le seul rôle manquant au médecin est celui de la dispensation, réservée exclusivement aux pharmaciens et aux centres de vaccination. Le pharmacien n'est pas impliqué dans 2 rôles : la primo-prescription et les rappels (sauf dans le cas de la grippe) d'une part et l'administration d'autre part.

Nous allons analyser comment le pharmacien peut améliorer son rôle d'abord dans le cadre juridique de ses missions, puis dans l'hypothèse d'une modification législative de ses missions. Pour ceci nous nous appuyerons sur les travaux de Megerlin en 2012.

4.2.1 Améliorer le rôle du pharmacien dans le cadre de ses missions

4.2.1.1 Développement du système d'information : un DP version 2.0

Aujourd'hui, les outils modernes permettent à des patients de tenir leur carnet de vaccination en ligne avec des rappels *via* des applications pour smartphones et sites Internet labellisés HON tels que mesvaccins.net. Ces outils permettent d'apporter une solution au problème du suivi du statut vaccinal. En effet, le problème fréquemment rencontré est celui du statut vaccinal du patient. Lui même peut l'ignorer et le carnet de santé peut ne pas être mis à jour par oubli. A cela s'ajoute un calendrier vaccinal qui a pu être complexe, mais le nouveau schéma a pour but de faciliter sa connaissance.

Au niveau de l'officine, le DP fait office d'acteur idéal pour remplir cette mission d'information. Tel qu'il est actuellement, il ne peut remplir le rôle de carnet de vaccination. Mais il paraît envisageable de le modifier sensiblement sans perdre son esprit et même renforcer la coopération avec le DMP (dossier médical personnalisé). Différentes propositions sont à explorer :

- Allonger la durée de consultation du pharmacien pour les vaccins

Aujourd'hui elle est possible pour 4 mois mais l'hébergeur garde les données en mémoire sur 32 mois. Il serait intéressant que les vaccins soient consultables sur toute cette durée chez les jeunes enfants.

- Identifier la date de vaccination

Si la date de dispensation du vaccin est connue, la date de la vaccination ne l'est pas. Et il n'est pas impossible pour un patient de demander un vaccin des mois à l'avance à son médecin pour une prochaine consultation ou d'oublier et ne pas faire administrer le vaccin délivré.

- Organiser un suivi individualisé

En plus de servir d'historique entre officines, le DP sert de média pour les alertes urgentes depuis 2010 et les retraits de lot. Avec le code DataMatrix présent sur tous les médicaments, demain il sera aussi possible d'informer le patient concerné par un retrait de lot. Par le même biais, il peut être intéressant d'organiser un suivi personnalisé avec un système d'alertes concernant les rappels de vaccins. Et grâce à la coopération entre DP et DMP, une communication de ces rappels pourrait être faite au médecin traitant.

L'outil existe déjà, c'est la manière de l'utiliser qui peut être différente. Pour intégrer ces différentes options, il serait nécessaire d'opérer quelques changements comme séparer les tables informatiques pour permettre des durées de conservation différenciées, intégrer un nouveau paramètre (comme la date de vaccination, une donnée qui pourrait être remplie par le pharmacien ou par le médecin *via* le DMP) et calculer les intervalles de gestion personnalisée des rappels. Ceci permettrait d'établir de manière relativement fiable le statut vaccinal des individus. Relativement fiable, car la Carte Vitale serait évidemment nécessaire à chaque moment d'une modification du processus vaccinal

(prescription, délivrance, administration). Le problème que pourrait poser l'accès à ces informations par l'individu concerné est résolu par le fait qu'il est possible au pharmacien de délivrer un extrait de son historique DP et *a fortiori* son carnet vaccinal.

Une enquête réalisée en 2011-2012 dans des officines de Rhône-Alpes a montré que plus de 87% des 2 578 personnes interrogées sont d'accord pour rendre accessible le carnet de vaccination avec la carte Vitale (Marchand, 2013)

4.2.1.2 Une formation professionnelle améliorée

En France les études de médecine et de pharmacie sont relativement longues (de 6 ans pour un pharmacien à 11 ans pour un pédiatre). La formation sur la vaccination à l'université a une durée comparable d'environ 5 heures, ce qui paraît assez court, tant le sujet est vaste. Sont enseignés le calendrier vaccinal, la vaccination du voyageur, le rapport bénéfice-risque, l'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale et les complications de la vaccination.

Il n'est pas nécessairement question d'augmenter le temps passé à enseigner ces notions, cela se ferait au détriment d'un autre sujet. La loi HPST de 2009 a mis en place le développement professionnel continu (ou DPC) dans la formation professionnelle des pharmaciens. A titre d'exemple, l'UTIP, organisme agréé de formation, développe tous les ans le thème de la vaccination parmi ses formations. Ceci a pour but donc d'améliorer les connaissances des pharmaciens d'officine mais pas nécessairement de modifier leurs pratiques. Une formation validée, dans le même esprit que le DU d'orthopédie (qui ouvre la possibilité de réaliser des orthèses sur mesure) pourrait permettre une éventuelle administration des vaccins à l'officine. Mais des modifications législatives seront alors nécessaires, nous allons explorer en détail cette hypothèse dans le point suivant.

4.2.2 Augmenter les compétences du pharmacien : demain vacciner à l'officine

Une étude de la vaccination en officine a été recommandée par l'IGAS en 2011 pour les sujets adultes (Bras *et al.*, 2011). Cette hypothèse est à explorer dans l'intérêt du patient et pour une meilleure coopération des acteurs de santé. De plus une enquête auprès d'officines de Rhône-Alpes a montré qu'au moins 66% des 2 578 personnes interrogées accepteraient d'être vaccinés par leur pharmacien. Cette proportion augmente à 80% chez les personnes de plus de 65 ans (Marchand, 2013)

4.2.2.1 Aspects législatifs et économiques

Selon la loi HPST de 2009, le pharmacien participe aux « soins de premier recours ». La vaccination, comme moyen de prévention fait partie de ses soins. Mais avant de pouvoir vacciner, il est nécessaire de mettre en place un texte d'application. Deux problèmes existent avant d'élaborer un tel texte : les réserves du reste du corps médical et la difficulté pour certains pharmaciens d'accueillir cette possibilité (manque de place, de temps, de personnel, ...).

Pour pallier à ces 2 problèmes, plutôt qu'un texte national d'application, des protocoles de délégation locaux sont préférables pour mettre en place ce système. Sur ce schéma, une telle délégation existe déjà en Essonne où depuis février 2013 les infirmiers sont autorisés à prescrire, à réaliser des vaccins et des dépistages dans les centres départementaux de prévention et de santé, délégation autorisée par l'HAS et l'ARS d'Ile-de-France. (Conseil général de l'Essonne, 2013)

Donc, si une telle délégation se met en place entre médecin et pharmacien, ce dernier pourrait, après une formation reconnue, dispenser puis administrer un vaccin appartenant à une liste prédéterminée. Dans le cas du renouvellement saisonnier du vaccin contre la grippe, il pourrait de manière permanente se substituer à l'infirmier pour vacciner à l'officine. L'officine deviendrait alors un véritable centre de soins d'un quartier, d'un village.

Si ce point législatif ne semble pas poser de problèmes, la question se pose au niveau du coût de la prestation et sa prise en charge. Pour la première fois, le pharmacien deviendrait alors le concurrent du médecin. Car il est tout à fait logique d'imaginer que l'acte de vaccination doit être facturé (de la même manière que les entretiens pharmaceutiques mis en place cette année). Cette rémunération se ferait grâce à un honoraire plus qu'une augmentation de la marge commerciale sur le vaccin, ou plutôt un « forfait vaccination » prenant en compte la globalité de l'acte pharmaceutique avec l'analyse de l'ordonnance, la dispensation, l'administration et la gestion du suivi avec le médecin, forfait plus rentable que l'addition des différentes actes fragmentés. En contrepartie, il serait légitime de mettre en place des objectifs de couverture vaccinale sur des populations cibles comme cela existe avec la substitution par les médicaments génériques.

La prise en charge du coût pose une autre question. Passons sur le renouvellement saisonnier du vaccin contre la grippe pris en charge à 100% chez certaines populations. Les vaccins remboursés le sont à hauteur de 65% et l'injection entre 60 et 70% selon l'intervenant (respectivement le médecin ou l'infirmier). Conserver ces taux de vaccination même au sein d'un forfait globalisé est une solution. Les mutuelles complémentaires prennent en charge de manière générale le complément et prennent éventuellement en charge des vaccins non remboursés.

4.2.2.2 Aspects pratiques

Si d'un point de vue législatif et juridique, la vaccination à l'officine était rendue possible, il sera nécessaire d'établir les aspects pratiques concernant les vaccins impliqués et la réalisation de ce nouvel acte officinal. Freney en 2012 a mené cette réflexion, nous reprenons ici ses conclusions.

4.2.2.2.1 Vaccins impliqués

Le vaccin contre la grippe paraît être le meilleur candidat à une vaccination à l'officine. Sans adjuvant, ce vaccin inactivé présente peu de contre-indications (allergie à l'œuf principalement). De plus le renouvellement annuel de ce vaccin dans les populations concernées se fait directement par le pharmacien sans visite préalable chez le médecin. Enfin la couverture vaccinale est globalement insuffisante dans les populations cibles : 54% en 2011 chez les plus de 65 ans (Guthmann *et al.*, 2012).

Les vaccinations contre la diphtérie, poliomyélite, tétanos et coqueluche représentent l'essentiel des vaccinations chez l'Homme. Si la vaccination des nourrissons et enfants sont trop complexes à mettre en place à l'officine, les rappels chez l'adolescent (vers 11-13 ans) chez l'adulte (à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans) peuvent être réalisés. Ces quatre vaccins, qui existent sous forme combinée ne sont pas vivants et donc ont très peu de contre-indications, essentiellement des allergies. Il est important ici de bien connaître le calendrier vaccinal : les rappels à 11-13 ans et à 25 ans nécessitent des doses de vaccin anti-coquelucheux, les autres rappels n'en ont pas besoin. La vaccination à l'officine aura ici pour but d'augmenter la couverture vaccinale de la coqueluche chez le jeune adulte pour améliorer la stratégie de « cocooning » (vacciner les jeunes parents pour protéger leurs enfants) et celle du tétanos chez les personnes âgées, plus fragiles et tout aussi exposées à un accident tétanique.

La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles dès 11 ans. Nécessitant 3 doses espacées sur 6 mois, cette vaccination a une couverture relativement fiable, mais en augmentation. Ce vaccin, constitué de protéines sous-unitaires des différents types viraux, présente peu de contre-indications. La population ciblée et l'importance d'une forte couverture vaccinale en font des éléments de choix pour réaliser cette vaccination à l'officine.

Les autres vaccinations recommandées dans la population générale seront plus difficilement applicables à l'officine. La vaccination rougeole-oreillons-rubéole cumule les 2 principaux obstacles : un vaccin vivant chez un jeune enfant. Les vaccinations contre l'hépatite B, *HiB*, le pneumocoque ou le méningocoque sont à réserver au cabinet médical pour l'une ou l'autre de ces raisons, voire les deux. Les vaccinations destinées à une certaine frange de la population sont également à réserver au médecin, notamment le BCG, de par sa présentation multi-doses.

4.2.2.2 Organiser la vaccination à l'officine

Pour mener à bien la vaccination à l'officine, il est nécessaire d'établir quelques critères. Il est d'abord nécessaire de connaître parfaitement et de suivre le calendrier vaccinal. Nous l'avons détaillé dans la troisième partie de ce mémoire et les tableaux II et III sont ici des outils que le pharmacien peut utiliser comme aide-mémoire. La chaîne du froid doit être respectée jusqu'à l'administration.

La vaccination ne devra pas se faire au comptoir, mais dans un espace de confidentialité avec une isolation phonique et visuelle vis-à-vis de l'espace de vente. Cet espace de confidentialité peut être modulable et ainsi servir pour les entretiens pharmaceutiques ou les prises de mesures d'orthopédie. Il doit être distinct des autres espaces de la pharmacie : espace de livraison, de déballage, de stockage (rayonnages), vestiaire, bureau, espace de repos, préparatoire, locaux de nettoyage et d'entretien. Cet espace se devra de respecter des critères d'hygiène et de propreté avec un point d'eau à proximité pour le lavage des mains et de la pièce. Il faudra également s'assurer d'un éclairage approprié et d'une température stable. En terme d'équipements, un fauteuil sera nécessaire pour réaliser la vaccination. Enfin un accès aux personnes handicapées et à mobilité réduite est à prévoir. Toutes ces contraintes permettront ainsi d'assurer les meilleures conditions pour réaliser l'acte vaccinal pour tous, en tout temps. Il serait possible d'envisager une certification ISO 9001 pour déterminer les officines équipées pour réaliser un acte vaccinal selon ces normes.

Une désinfection préalable doit être effectuée avec une solution alcoolique de chlorhexidine de type Biseptine® ou à base de complexe iode-polyvinylpyrrolidone de type Betadine®. Le mode d'utilisation des seringues, à usage unique et auto-bloquantes est à connaître du pharmacien. L'injection se réalise pour les 3 types de vaccins proposés dans la zone deltoïde de l'avant-bras. Un système de récupération des déchets biologiques de type DASRI est nécessaire pour une protection a posteriori du personnel officinal. Enfin, pour une sécurité optimale, une procédure qualité en cas d'accident liée à une exposition au sang pourra être rédigée.

Le vaccinateur devra avoir reçu une formation spécifique reconnue et validée par un organisme indépendant et agréé.

CONCLUSION

Depuis sa découverte à la fin du XVIIIème siècle, la vaccination voit son développement s'accélérer depuis plus de 60 ans. Elle a à son actif, une première réussite, celle de l'éradication totale d'une maladie à l'échelle planétaire (la variole), en attendant celle de la poliomyélite, prévue dans les années à venir par l'OMS. Le futur de la vaccination s'annonce riche en découvertes avec des études sur des vaccins contre certains cancers, la maladie d'Alzheimer ou le SIDA.

Mais tout progrès a ses détracteurs et les mouvements anti-vaccinaux prennent de l'ampleur, notamment aux Etats-Unis avec un parent sur dix qui conteste la protection apportée par la vaccination à ses enfants. Il n'est également pas acceptable par la population d'être victime d'effets indésirables à cause d'un vaccin. Les rumeurs ou cas exceptionnels d'effets indésirables graves ou méconnus deviennent alors une cause de ce refus de vaccination. En parallèle, certaines maladies à prévention vaccinale comme la rougeole sont à l'origine de nouvelles épidémies ces dernières années, due à une couverture vaccinale insuffisante. Pourtant, nous avons formellement établi, qu'en dehors de cas particuliers tels qu'une grossesse, une allergie, une immunodépression ou certains traitements, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination.

Pour améliorer la couverture vaccinale, il est nécessaire de trouver de nouvelles pistes pour rendre plus simple l'acte vaccinal ou plus compréhensible les politiques vaccinales. Sur ce dernier point, la récente modification du calendrier Français a permis une diminution du nombre de doses de vaccin et un calendrier plus simple chez les enfants. Mais en Europe, les différences sont telles entre les pays (doses, intervalles, recommandations, obligations vaccinales) que le suivi du statut vaccinal d'un citoyen nomade est rendu difficile. Mais il est encore plus compliqué de mettre au point un schéma vaccinal universel.

L'hypothèse d'une augmentation des missions du pharmacien, notamment dans le suivi du statut vaccinal est à discuter avec une mise en œuvre qui paraît accessible. La vaccination à l'officine, projet relativement défendu par une majorité de la population, reste compliqué dans sa mise en œuvre légale et pratique, mais n'est pas impossible.

ANNEXE

Annexe 1: Modalités des recommandations dans les programmes vaccinaux chez l'enfant de 27 pays de l'Union Européenne + Islande et Norvège en 2010 (Haverkate et al., 2012)

A Country	Diphtheria	<i>Haemophilus Influenzae</i> type B	Hepatitis A	Hepatitis B	Human papillomavirus ^a	Influenza	Invasive disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> group C
Austria	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Belgium	RA	RA	RR	MR/RA ^{b)}	R	RR	RA
Bulgaria	MA	MA	RR	MA	R	RR	A
Cyprus	RA	RA	RR	RA	A	RR	RA
Czech Republic	MA	MA	MR	MA	R	RR	RR
Denmark	RA	RA	RR	RR	R	RR	RR
Estonia [6]	RA	RA	RA ^c	RA	R ^c	RA ^c	RR ^c
Finland	RA	RA	RR	RR	A	RA	A
France	MA/MR/RA ^f	RA	RR	MR/RA ^{b)}	R	RR	RA
Germany [7]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Greece	MA	RA	RA	MA ^h	R	RR	RA
Hungary	MA	MA	MR	MA	A	RR	A
Iceland	RA	RA	RR	RR	A	RR	RA
Ireland	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Italy	MA ^f	RA	A ^f	MA	R	RR	RA/RR ^k
Latvia	MA	MA	RR	MA	MA	RR	RR
Lithuania	RA	RA	RR	RA	A	RR	RR
Luxembourg [8]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Malta	MA	RA	RR	RA	A	RA	A
The Netherlands [9]	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA
Norway	RA	RA	A	RR	R	RR	A
Poland	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR
Portugal	RA/MR	RA	A	RA	R	RR	RA
Romania	MA	MA	RR	MA	R	RR	A
Slovakia	MA	MA	MR/RR ^p	MA	R	MR/RR ^o	RR
Slovenia	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR
Spain	RA	RA	RR/RA ^k	RA	R	RR	RA
Sweden	RA	RA	A	RR	R	RR	A
United Kingdom	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA

A: absence of recommendation, MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; R: recommended; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

^b Mandatory for healthcare workers.

^c RA: conjugated vaccine to children younger than two years of age.
RR: polysaccharide vaccine to older persons.

^d Not included in the national immunisation programme, but recommended by the Ministry of Social Affairs [10].

^e MA: children up to 18 months of age.

MR: healthcare workers.

RA: older than 13 years of age.

^f MA: children up to 13 years of age.

MR: healthcare workers.

RA: older than 13 years of age.

^h No penalty exists for non-compliance.

ⁱ One of 20 regions does not have any mandatory vaccination as of 2008.

^k Regional variability.

^m Rubella: mandatory for girls by the age of 14.

B Country	Invasive pneumococcal disease	Measles-mumps-rubella	Pertussis	Polio	Rotavirus	Tetanus	Tuberculosis (with Bacillus Calmette-Guérin)	Varicella
Austria	RA	RA	RA	RA	RA	RA	A	RR
Belgium	RA	RA	RA	MA	RA	RA	A	RR
Bulgaria	MA/RA ^c	MA	MA	MA	RA	MA	MA	A
Cyprus	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RA/RR
Czech Republic	MR	MA	MA	MA	A	MA	MR	RR
Denmark	RA/RR ^d	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Estonia [6]	RR ^e	RA	RA	RA	RR ^e	RA	RA	RR ^e
Finland	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	A
France	RA	RA	RA	MA/MR/RA ^g	A	MA/MR/RA ^f	MR/RR ^b	RR
Germany [7]	RA	RA	RA	RA	A	RA	A	RA
Greece	RA	RA	RA	MA ^h	A	MA	RA	RA
Hungary	RA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Iceland	RR/RA ⁱ	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Ireland	RA	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Italy	RA/RR ^k	RA	RA	MA	A	MA	RR	RA/RR ^k
Latvia	MA	MA	MA	MA	MA ^l	MA	MA	MA
Lithuania	RR	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Luxembourg [8]	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	RA
Malta	RR ⁿ	RA ^m	RA	MA	A	MA	RA	RR
The Netherlands [9]	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Norway	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Poland	MR	MA	MA	MA	RA	MA	MA	RR
Portugal	RR	RA	RA	RA	A	RA/MR	RA	A
Romania	A	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovakia	MA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovenia	RR	MA	MA	MA	RA	MA	RR	RR
Spain	RA/RR ^k	RA	RA	RA	A	RA	A ^l	RA/RR ^k
Sweden	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
United Kingdom	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RR

A: absence of recommendation, MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; R: recommended; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

^a Mostly recommended for girls 10-17 years of age.

^b Mandatory for healthcare workers.

^c RA: children born prior to 2010 and younger than five years of age.

^d RA: conjugated vaccine to children younger than two years of age.

RR: polysaccharide vaccine to older persons.

^e Not included in the national immunisation programme, but recommended by the Ministry of Social Affairs [10].

^f RA: from 2011.

^g Regional variability.

^h RA: only in one region.

ⁱ RR: for children under two years of age.

^j MR: social care facilities.

RR: children six months to 12 years of age, elderly, for some diagnoses, for some professions.

^k MR: direct contact with infectious person, some professions.

RR: chronic liver disease, children two years of age living in bad conditions, some professions.

BIBLIOGRAPHIE

Aguilar JC., Rodriguez EG., Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine*, 2007 ; 25 : 3752-3762

Ansart S., Garré M., Fièvre typhoïde. EMC, Maladies infectieuses, 2008, 8-19-A-10 : 7p.

Antoine D., Che D., Épidémiologie de la tuberculose en France : bilan des cas déclarés en 2008. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010 ; 27-28 : 289-293

Antona D., Le tétanos en France en 2005-2007. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2008 ; 30-31 : 273-275

Antona D., Guérin N., L'éradication de la poliomyélite : où en est-on en 2010 ?. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010 ; 48 : 489-493

Antona D., Letort M.-J., Larsen C., Levy-Bruhl D., L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2011 ; 26-27-28 : 307-310

Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques. *Journal Officiel*, 2004; 174

Bakshi R., Graves MC., Guillain-Barre' syndrome after combined tetanus-diphtheria toxoid vaccination. *J Neurol Sci*, 1997 ; 147 : 201-202

BEH, Avis du Haut Conseil à la Santé Publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. 2011 ; 10-11 : 128-130

BEH, Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. 2013; 14-15 : 32 p.

Belchior E., Bonmarin I., Antona D., Guiso N., Badell E., Patey O., Lévy-Bruhl D., Is diphtheria re-emerging? The french point of view. Poster présenté à l'European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE), 6-8 novembre 2011, Stockholm

Boëlle PY., Epidémiologie théorique et vaccination. Rev Med Interne, 2007 ; 28 : 161-165

Bossi P., Garin D., Combadière B., Rouleau E., Rigau S., Lebrun-Vignes B., Martinez V., Autran B., Bricaire F., Bioterrorisme - risque de variole et bioterrorisme. La presse médicale, 2005 ; 34 : 177-184

Bouvresse S., Bricaire F., Bossi P., Grippe. EMC, AKOS – Traité de médecine, 2007, 4-1200 : 9p.

Bras PL., Kiour A., Maquart B., Morin A., Pharmacies d'officine : rémunération, mission, réseau. IGAS, 2011 ; Rapport n°RM2011-090P : 208 p.

Bricaire F., Vaccination antigrippe A (H1N1) : analyse rétrospective 2009. Antibiotiques, 2010 ; 12 : 243-248

Brisou P., Chamouilli J.-M., Gaillard T., Muzellec Y., Infections à pneumocoque. EMC, Pédiatrie – maladies infectieuses, 2004, 4-260-B-10 : 14p.

Campbell NA., Biologie, Editions du renouveau pédagogique, Saint-Laurent, 1995 : p.867

Carcopino, X., HPV et cancer. Med Maladies Infect, 2008 ; 38 : 47-48

CDC, Syncope after vaccination – United States, january 2005 – july 2007. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008 ; 57 : 457-460

CDC, Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases . The pink book 12ème éd., 2012 : 324 p.

Code de la Santé Publique, Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel, 2004 ; 185

Code de la santé publique, Décret n°2005-162 du 17 février 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire. Journal Officiel, 2005 ; 46

Code de la santé publique, Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG . Journal officiel, 2007 ; 165

Cooper PA., Madhi SA., Huebner RE., Mbelle N., Karim SS., Kleinschmidt I., Forrest BD., Klugman KP., Apnea and its possible relationship to immunization in ex-premature infants. Vaccine, 2008 ; 26 : 3410-3413

Confavreux C., Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. La Presse Médicale, 2005 ; 34 : 1205-1208

Conseil de l'Union Européenne, Council conclusions on childhood immunisation: successes and challenges of European childhood immunisation and the way forward. Official Journal of the European Union, 2011 ; 54 : 4-6

Couturier E., Grout L., Roque-Afonso A.-M., Gallot C., Pouey J., Letort M.-J., Soler P., Carrillo-Santistevé P., Aldabe B., Capdepon P., Saint-Martin S., Ben Hamida P., Laverdet H., De Valk H., Vaillant V., Epidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2011 ; 13-14 : 165-168

Direction Générale de la santé, Comité technique des vaccinations, Guide des vaccinations - édition 2012. ed. INPES, coll.Varia, Saint-Denis, 2012 : 488 p.

Dussart P., Cesaire R., Sall A., Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. EMC, Maladies infectieuses, 2012 ; 8-062-A-10 : 27 p.

Edelman R., The development and use of vaccine adjuvants. *Mol Biotechnol*, 2002 ; 21 : 129-148

Farez MF., Correale J., Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2011 ; 258 : 1197-1206

Freed GL., Clark SJ., Butchart AT., Singer DC., Davis MM., Parental Vaccine Safety Concerns in 2009. *Pediatrics*, 2010 ; 125 : 654-659

Freney J., La vaccination par le pharmacien d'officine : aspects pratiques. *Ann. Pharm. Fr.*, 2012 ; 70 : 315-322

Gallen C., Allergies et vaccins. *Rev Fr Allergol*, 2008 ; 48 : 39-44

Gaudelus J., Cohen R., Siegrist C.-A., Associations vaccinales. in « Vaccinologie », éd Doin, Rueil-Malmaison, 2008 : p.86

Gherardi RK., Coquet M., Cherin P., Belec L., Moretto P., Dreyfus PA., Pellissier JF., Chariot P., Authier FJ., Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*, 2001 ; 124: 1821-1831

Grangeot-Keros L., Vauloup-Fellous C., Virus de la rubéole. *EMC, Biologie clinique*, 2008 ; 90-55-0175 : 9p.

Grimpel E., La coqueluche en pratique en 2006. *Rev Fr Allergol*, 2006 ; 46 : 548-551.

Guérin N., Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. *Rev Med Interne*, 2007 ; 27: 3-8

Guérin N., Vaccinations. *EMC, Pédiatrie – Maladies infectieuses*, 2005 ; 4-002-B-50 : 21p.

Guillet M., Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. *Antibiotiques*, 2010 ; 12 : 171-180

Guis S., Pellissier JF., Nicoli F., Reviron D., Mattei JP., Gherardi RK., Pelletier J., Kaplanski G., Figarella-Beranger D., Roudier J., HLA–DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*, 2002 ; 46 : 2535–2537.

Gupta RK., Aluminium compounds as vaccine adjuvants. *Adv drug delivery reviews*, 1998 ; 32 : 155-172

Guthmann JP., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles. Institut de veille sanitaire, 2012 : 98 p.

Haber P., Sevjar J., Mikaeloff Y. DeStefano F., Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Safety*, 2009 ; 32 : 309-323

Haverkate M., D'Ancona F., Giambi C., Johansen K., Lopalcol PL., Cozza V., Appelgren E. on behalf of the VENICE project gatekeepers and contact points, Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway : results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill.*, 2012; 17 : 6 p.

Houpiikian P., Brouqui P., Perolat P., Baranton G., Leptospiroses. EMC, *Maladies infectieuses*, 2002 ; 8-039-Q-10 : 14p.

Institute of Medicine, Immunization safety review : Influenza vaccines and neurological complications. National Academies Press, Washington DC, 2004 : 176 p.

Kata A., A postmodern Pandora's box : Anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine*, 2010 ; 28 : 1709-1716

Kinnunen E., Färkkilä M., Hovi T., Juntunen J., Weckström P., Incidence of Guillain-Barre´ syndrome during a nation wide oral poliovirus vaccine campaign. *Neurology*, 1989 ; 39 : 1034-1036

Kinnunen E., Juntilla O., Haukka J., Hovi T., Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barre´ syndrome. Am J Epidemiol, 1998 ; 147 : 69-73

Lacson AG., D'Cruz CA., Gilbert-Barness E., Sharer L., Jacinto S., Cuenca R., Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. Pediatr Devel Pathol, 2002 ; 5: 151-158

Langmuir AD., Guillain-Barre´ syndrome: the swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. J Roy Soc Med, 1979 ; 72 : 660-669

Laurent R.. Varicelle-Zona. EMC, AKOS – Traité de médecine, 2005 ; 2-0698 : 6p.

Letonturier P., Immunologie générale 8ème éd. Masson, Issy-les-Moulineaux, 2007 : 188 p.

Levy-Bruhl D., Nouvelle grippe A(H1N1) 2009 - Point épidémiologique et campagne de vaccination. Groupe de prévention de la SPILF, Paris, 26 mars 2010. In Infectiologie [en ligne] http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/Prevention/prevention-spilf-2010-Levy_bruhl.pdf (page consultée le 20 juillet 2012)

Levy-Bruhl D., Parent du Châtelet I., Antona D., L'épidémie de rougeole en France. 6ème Congrès de la Médecine Générale, Nice, 22 juin 2012, In Institut national de veille sanitaire [en ligne] http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/41347/189098/version/1/file/rougeole_congres_MG+NICE_22_juin_2012.ppt (page consultée le 15 juillet 2012)

Lopalco PL., De Carvalho HG., Kreidl P., Leitmeyer K., Giesecke J., Childhood vaccination schedules in Europe vary widely. Is this a problem? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2009 ; 52 : 1095-1098

Maisonneuve H., Floret D., Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *La Presse Médicale*, 2012 ; 41 : 827-834
Mahassin F., Jauréguiberry S., Monsel G., Caumes E., Bricaire F., Grippe A (H1N1) 2009. *Revue générale. Antibiotiques*, 2010 ; 12 : 235-242

Marchand A., La vaccination à l'officine : enjeux et réalisations pratiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard, 2013 : 118p.

Mariani-Kurkdjian P., Bingen E., Dabernat H., Infections à *Haemophilus* en pédiatrie. EMC, *Maladies infectieuses*, 1998 ; 8-017-F-15 : 9p.

Mark A., Carlson RM., Granstöm M., Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine*, 1999 ; 17 : 2067-2072

Megerlin F., La vaccination et le pharmacien d'officine en France : pour des actes innovants, vers des organisations innovantes ? *Ann Pharm Fr*, 2012 ; 70 : 323-332

Moreau R., Lepage H., Blanchet F., Megerlin F., Le pharmacien d'officine et la vaccination : actualité et opportunité. *Ann Pharm Fr*, 2012 ; 70 : 309-314

Moulin AM., Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2006 ; 54 : 81-87

Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc JL., French Association of Regional Pharmacovigilance Centers, Drug-induced immune thrombocytopenia: A descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*, 2012 ; 23 : 490-494

Mouton Y., Bissagene E., Deboscker Y., Diphtérie. EMC, *Maladies infectieuses*, 1986 ; 8-017-P-10

National Health and Medical Research Council, The Australian immunisation handbook 9ème éd. 2008 : 413 p.

Nicolay N., Lévy-Bruhl D., Fonteneau L., Jauffret-Roustide M., Vaccination : perceptions et attitude. In « Enquête Nicolle 2006 - Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux ». ed. INPES, coll. Etudes santé, St Denis, 2008 : 87-102

Olives JP., Mas E., Diarrhées aiguës virales : aspects cliniques et évolutifs. Archives de pédiatrie, 2007 ; 14 : 152-155

Parent du Chatelet I., Levy-Bruhl D., Surveillance de la rougeole en France Bilan et évolution en vue de l'élimination de la maladie. 2003, In Institut national de Veille Sanitaire [en ligne]. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5708 (page consultée le 20 août 2012)

Pharmacopée européenne 7ème édition, DEQM, 2011

Pol S., Mallet V., Dhalluin V., Fontaine H., Hépatites virales. EMC, Maladies infectieuses, 2007 ; 8-065-F-10 : 32 p.

Pollard JD., Selby G., Relapsing allergic neuropathy due to tetanus toxoid: report of a case. J Neurol Sci, 1978 ; 14 : 113-125

Rantala H., Cherry JD., Shieldq WD., Uhari M., Epidemiology of Guillain-Barre´ syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. J Pediatr, 1994 ; 124 : 220-223

Reed SG., Bertholet S., Coler RN., Friede M., New horizons in adjuvants for vaccine development. Trends Immunol, 2009 ; 30 : 23-32

Reinert P., Herve-Guillot M., Calendrier vaccinal chez l'enfant atopique. Rev Fr Allergol, 1998 ; 38 : 306-308

Ribadeau Dumas F., Dacheux L., Goudal M., Bourrhy H., Rage. EMC, Maladies infectieuses, 2010 ; 8-065-C-10: 20 p.

Rousseau C., Belchior E., Broche B., Badell E., Guiso N., Laharie I., Patey O., Lévy-Bruhl D., Diphtheria in the south of France - March 2011. *Euro Surveill*, 2011 ; 16 (19) : 3 p.

Santé Canada, Guide canadien d'immunisation 7ème éd. 2006 : 314 p.

Schonberger LB., Bregman DJ., Sullivan-Bolyai JZ., Keenlyside RA., Ziegler DW., Retailiau HF., Eddins DL., Bryan JA., Guillain-Barre´ syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–7. *Am J Epidemiol*, 1979 ; 110 : 105-123

Siddiqui A., Usmani RI., Anwer S., Afsar S., Guillain-Barre´ syndrome occurring after rabies vaccination. *J Pak Med Assoc*, 2005 ; 55 : 87-88

Siegriest CA., Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Arch Pediatr*, 2005 ; 12 : 96-101

Soubeyrand B., Tolérance des vaccins : faits et spéculations. *Med Maladies Infect*, 2003 ; 33 : 287-299

Uhari M., Rantala H., Neimela M., Cluster of childhood Guillain-Barre´ cases after oral poliovirus campaign. *Lancet*, 1989 ; II : 440-441

Ulanova M., Tarkowski A., Hahn-Zoric M., Hanson LA., The common vaccine adjuvant aluminium hydroxyde up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin-4-dependant mechanism. *Infect Immun*, 2001 ; 69 : 1151-1159

Vaux S., Brouard C., Fuhrman C., Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010. *Bulletin Epidémiologique hebdomadaire*, 2010 ; 24-25-26 : 259-264

Vidal : le dictionnaire 89ème éd, éd Vidal, Paris, 2013 : 3024 p.

Wiese-Posselt M., Reiter S., Gilsdorf A., Krause G., Needs and obstacles of uniform immunisation schedules in the European Union, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2009, 52 : 1099-1104

Wolfe RM., Sharp LK., Anti-vaccinationists past and present. BMJ, 2002 ; 325 : 430-432

WEBOGRAPHIE

Commission Européenne, no 32 : Council recommendation on cross border aspects of childhood immunisation. in « Commission Legislative and work programme 2009 - List of Strategic and Priority Initiatives », 2009 ; in Commission Européenne [en ligne]. http://ec.europa.eu/atwork/pdf/clwp2009_roadmap_priority_initiatives_en.pdf (page consultée le 24 février 2013)

Conseil général de l'Essonne, Permis de prescrire pour les infirmiers : le Département de l'Essonne précurseur. Communiqué de presse du 13 février 2013, 2013 ; in Conseil général de l'Essonne [en ligne]. http://www.essonne.fr/uploads/tx_ebrevs/02_13_CIPE.pdf (page consultée le 1er juillet 2013)

ECDC, Vaccine schedule. 2013 ; in European Centre for Disease Prevention and Control [en ligne]. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (page consultée le 1er juillet 2013)

GROG, Bilan de la saison grippale 2012/2013. 2013, In Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe [en ligne]. http://www.grog.org/bullhebdo_pdf/bull_grog_18-2013.pdf (page consultée le 15 mai 2013)

HAS, Guide – affection de longue durée : Tuberculose active. 2007, In Haute Autorité de Santé [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_653809/en/ald-n-29-guide-medecin-sur-la-tuberculose-active (page consultée le 14 mai 2013)

HAS, Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. 2010, In Haute Autorité de Santé [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf (page consultée le 24 juillet 2012)

HAS, Avis de la Commission de Transparence relatif au Fluenz. 2012, In Haute Autorité de la Santé [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1284940 (page consultée le 13 janvier 2013)

HCSP, Avis relatif à l'utilisation d'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques. 2009, In Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20091023_encephatiquence.pdf (page consultée le 20 mai 2013)

HCSP, Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans. 2010, in Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf (page consultée le 24 juillet 2012)

HCSP, Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. 2011, In Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20110304_conduitediphterie.pdf (page consultée le 14 mai 2013)

HCSP, Schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin Menbvac®, 2011. In Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20110909_MenBVac.pdf (page consultée le 14 mai 2013)

HCSP, Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz®. 2011, In Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_grippefluenz.pdf (page consultée le 24 juillet 2012)

HCSP, Simplification du calendrier vaccinal. 2012, In Haut Conseil de la Santé Publique [en ligne]. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20121221_simplificationcalendriervaccinal.pdf (page consultée le 14 mai 2013)

InVS, EPIBAC données 2010. 2011, In Institut de Veille Sanitaire [en ligne].
http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees_2010/Epibac_Donnees2010.ppt
(page consultée le 20 août 2012)

OMS, Surveillance des manifestations postvaccinales indésirables. 1997 ;
WHO/EPI/TRAM93.02, In Organisation Mondiale de la Santé [en ligne].
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9714.pdf> (page consultée le 18
septembre 2012)

OMS, Aide mémoire n°89 : la diphtérie. 2000, In Organisation Mondiale de la Santé [en
ligne].<https://apps.who.int/inf-fs/fr/am89.html> (page consultée le 15 juillet 2012)

OMS, WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Weekly
epidemiological record, 2006 ; 47 : 445-452

OMS, Pertussis vaccines : WHO position paper. Weekly epidemiological record,
2010 ; 40 : 385-400

OMS, Plan stratégique 2010-2012. 2010, In Global Polio Eradication Initiative [en ligne].
[http://www.polioeradication.org/content/publications/GPEI.StrategicPlan.2010-
2012.FRE.May.2010.pdf](http://www.polioeradication.org/content/publications/GPEI.StrategicPlan.2010-2012.FRE.May.2010.pdf) (page consultée le 15 juillet 2012)

OMS, WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system - 2010 global summary.
2010, In Organisation Mondiale de la Santé [en ligne].
http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_2010_eng.pdf (page consultée le 15 juillet
2012)

OMS, Aide mémoire n°141 : méningite à méningocoques. 2011, In Organisation Mondiale
de la Santé [en ligne]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/index.html> (page
consultée le 15 juillet 2012)

OMS, WHO Report 2011 - Global tuberculosis control. 2011, In Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf (page consultée le 15 juillet 2012)

OMS, Global measles and rubella – strategic plan 2012-2020. 2012, in Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf (page consultée le 24 février 2013)

OMS, Plan Stratégique pour l'éradication de la Poliomyélite et la phase finale 2013-2018 – résumé d'orientation, 2013, In Global Polio Eradication Initiative [en ligne]. http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_ES_FRE_A4.pdf (page consultée le 3 juin 2013)

Réseau Sentinelles, Données de surveillance : syndromes grippaux, In : « «Bilan annuel du réseau Sentinelles janvier-décembre 2009 », 2010 : 51-73, In Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [en ligne]. websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=1314 (page consultée le 15 juillet 2012)

Réseau Sentinelles. Bilan annuel 2011. 2012, In Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [en ligne]. <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=2202> (page consultée le 20 août 2012)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : mercredi 25 septembre 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Paul CRETOT

Sujet : La vaccination comme moyen de prévention : analyse
bénéfices-risques, comparaison des politiques vaccinales en
Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine

Jury :

Président : Pr Chantal FINANCE
Directeur : Pr Chantal FINANCE
Juges : Pr Christophe GANTZER
Dr Gérard BELEY
Mr Philippe JEANMAIRE

Vu,

Nancy, le 26 Août 2013

Le Président du Jury Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 26 AOUT 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 3.09.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6535.

TITRE

La vaccination comme moyen de prévention : analyse bénéfices-risques, comparaison des politiques vaccinales en Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine

Thèse soutenue le mercredi 25 septembre 2013

Par CRETOT Paul

RESUME :

Depuis sa découverte par Jenner à la fin du XVIIIème siècle, la vaccination est une avancée majeure dans la lutte contre les maladies infectieuses. Son développement durant la deuxième partie du XXème siècle a permis la mise au point de nouveaux vaccins, la diminution de l'incidence de plusieurs maladies et l'éradication totale de la variole dans le Monde, en attendant celle de la poliomyélite, prévue dans les prochaines années par l'OMS. Comme tout médicament, le vaccin a des effets indésirables et des contre-indications. Loin des effets indésirables polémiques comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré ou la myofasciite à macrophages dont la causalité est à discuter, les vaccins peuvent principalement engendrer une réaction inflammatoire locale et/ou générale. Certaines contre indications sont tout de même à respecter, principalement avec les vaccins vivants : allergie, grossesse, immunodépression et certaines infections ou traitements.

La vaccination en Europe est un patchwork de schémas tous différents, résultant d'histoires nationales, de traditions, et d'organisations. L'homogénéisation de tous ces calendriers reste alors difficile sans être forcément nécessaire. La couverture vaccinale en France est globalement bonne, mais pourrait être améliorée pour accélérer la lutte contre certaines maladies, notamment la rougeole. La vaccination souffre de certains freins, comme une peur des effets indésirables, un manque de confiance et un intérêt jugé faible. Certains mouvements anti-vaccinaux entretiennent ces craintes par la désinformation. Dans ce climat, le rôle du pharmacien d'officine est important dans l'information et le suivi du statut vaccinal. Des compétences qui pourraient être augmentées par le biais d'un DP optimisé et le projet d'une vaccination à l'officine, qui resterait tout de même difficile à mettre en place.

MOTS CLES : vaccination, vaccin, bénéfique, risque, politique vaccinale, calendrier vaccinal, schéma vaccinal, Union Européenne, Europe, frein, pharmacien, officine, anti-vaccin.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr FINANCE Chantal	UMR 7565 Université de Lorraine CNRS Laboratoire de virologie Nancy Brabois	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
(3) – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle