



HAL
open science

Pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine à propos du vaccin Bexsero® et des vaccins Rotarix® et Rotateq®

Gabrielle Imard

► To cite this version:

Gabrielle Imard. Pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine à propos du vaccin Bexsero® et des vaccins Rotarix® et Rotateq®. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298073

HAL Id: hal-03298073

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298073>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

Université de Lorraine

FACULTE DE MEDECINE DE NANY

Année 2020

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Gabrielle IMARD

Le 22 juin 2020

**Pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine à propos
du vaccin Bexsero® et des vaccins Rotarix® et Rotateq®**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Président de thèse

Monsieur le Professeur Nicolas JAY

Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Juge

Madame le Docteur Béatrice LEBON LABICH

Codirectrice de thèse

Monsieur le Docteur Thierry POYETON

Codirecteur de thèse

24 avril 2020



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne :
Pr Laure JOLY**

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER *PACES* : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT
Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT *Président du Conseil Scientifique* :
Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER
– Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (*Disciplines du Conseil National des Universités*)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –
Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER-
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE -

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*) Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*) Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d’adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982) Brown University, Providence
(U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)
Vanderbilt University, Nashville
(U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur en Maladies infectieuses et tropicales

Vous m'avez fait l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et le temps que vous avez toujours bien voulu me consacrer pour le mener à terme. C'est en effet, pour moi, une très grande fierté que vous ayez accepté que je devienne, alors que vous étiez sur le point de cesser vos fonctions universitaires, une des derniers étudiants dont vous aurez encadré le travail de thèse.

Dans ce contexte exceptionnel, j'ose m'arroger le droit de vous remercier également pour tout ce que vous avez pu apporter à la faculté de Médecine de Nancy et aux étudiants durant votre carrière.

Veillez donc trouver ici, par ces quelques mots, l'expression de ma sincère gratitude et tout mon respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de réanimation Médicale

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et de vous être rendu disponible.

J'ai été très sensible à l'intérêt que vous avez porté à cette thématique alors même qu'elle ne ressortait pas à votre domaine privilégié de compétences.

Votre présence dans le jury constitue un grand honneur.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Nicolas JAY

Professeur d'Information Médicale

Merci d'avoir accepté de m'aider dans ce travail.

J'espère qu'il répondra à vos attentes et que l'approche statistique, même si elle aura pu vous paraître un peu succincte, vous aura convenu.

Je souhaite vous témoigner ici l'expression de ma profonde reconnaissance

À notre Maître et Codirectrice de thèse

Madame la Docteur Béatrice LEBON-LABICH

Pédiatre Endocrinologue

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vous avez su me guider et m'orienter tout au long de mon travail.

Je vous remercie également de tout ce que vous m'avez apporté en stage. Vous avez su me faire apprécier la pédiatrie, qui, jusque-là, ne me mettait pas à l'aise. Vous avez partagé votre savoir, ce qui m'a donné l'idée de ce sujet de thèse.

Je ne me souviens pas d'un seul jour de stage où je n'étais pas contente de me rendre à votre cabinet, malgré le fait que les journées étaient chargées. J'espère que vous continuerez de nous faire partager vos connaissances, car la pédiatrie ne s'apprend pas qu'à l'hôpital.

À notre Maître et Codirecteur de thèse

Monsieur le Docteur Thierry POYETON

Médecin Généraliste

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Tu as su te rendre disponible au moment venu, en m'apportant de précieux conseils.

Nous nous sommes rencontrés dès mon premier semestre, et depuis le début, j'ai toujours apprécié nos échanges. Je te remercie d'avoir cru en moi et d'avoir toujours eu des mots pour me donner confiance en moi, chose qui m'a toujours manqué. Mon dernier semestre d'internat a été un réel plaisir, avec nos débriefings qui se transformaient souvent en débats.

J'espère que nous continuerons de rester en contact. Ton amitié et tes connaissances médicales me sont précieuses.

A l'ensemble des médecins généralistes qui ont répondu à ce questionnaire

Je vous remercie d'avoir accepté de répondre à mon questionnaire et de l'avoir diffusé. Sans votre aide, ce travail n'aurait pas pu se faire.

A l'ensembles des maîtres de stage, des équipes paramédicales et de mes cointernes tout au long de mon internat

A l'équipe de Neufchâteau, merci pour cette première année d'internat. A Aline et Ngoc Han, pour la bonne ambiance que vous avez amenée, à Cécile pour nos fou-rires, notre jogging et notre soirée où nous avons découvert la cuisine aux insectes. Aux urgences pour votre gentillesse, votre savoir, nos rigolades, y compris pendant les gardes où nous n'avons pas beaucoup dormi.

A Dr ANTO et Dr CRONEL, merci pour ce premier stage ambulatoire, votre gentillesse et votre générosité. Laura, Lauriane et Serge, pour nous rigolades, nos délires, nos burgers.

A Pascal BOUCHE, merci pour les bons moments que nous avons eu durant le stage, votre bonne humeur, vos blagues, les longs moments de consultation de psychiatrie et les sandwiches Toscan !!!!! A Angélique GLUZIKI, merci pour ces précieux moments que nous avons passés ensemble, nos discussions, vos connaissances que vous avez pu m'apporter, les bons plats cuisinés par Sylvain, ainsi que vos conseils en jardinage.

A Antoine CANTON, que de choses en commun : je finis mon internat quand tu commences en tant que maître de stage Saspas, nos anniversaires à 10 ans et 7 jours près, notre bonne humeur, etc. Merci d'avoir su me faire confiance durant ces 6 mois. A Manu, CHEVILLARD, que de bons moments de rigolade. J'ai aimé travailler à tes côtés, nos papotages, nos jeux de société, etc.

A ma famille

Mes deux mamies

Vous avez toujours été là pour moi, merci de m'avoir soutenue durant mes révisions, à me cuisiner de bons plats pour me donner des forces. Merci pour votre écoute, nos moments de confiance. Pour rien au monde je regretterai de vous avoir auprès de moi et j'espère que cela durera encore longtemps.

Mes oncles et tantes

Pascale, nos moments shopping, nos disputes, nos rigolades ont intérêt à continuer.

Bertrand et Eliane, merci pour votre générosité, nos week-end, notre balade en bateau qui tombe en panne.

Alain, merci pour tous ces moments qui me sont précieux, ta gentillesse et ton écoute. Tu es un super tonton.

Jérôme, je suis heureuse que tu te sois rapproché de nous, car tu comptes pour moi et j'aime nos moments passés ensemble.

Jean-Louis et Marie-Pierre. Merci pour votre écoute, les moments que nous avons passés ensemble. J'espère qu'il y en aura pleins d'autres.

Fanny, ma jeune tante, ma confidente, merci pour tous ces moments passés ensemble. Nos chocolats chauds, nos ballades, nos discussions me sont précieux. Merci pour tous tes conseils, sans oublier ta relecture de ma thèse et de mon mémoire.

Mes parents

Même je n'ai pas toujours été facile, je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi.

Maman

Je sais que je ne le dis pas souvent, même si je le pense, mais sache que je t'aime. Merci de m'avoir soutenue toutes ces années, d'avoir supporté mes colères (je ne sais pas si c'est d'origine paternelle, maternelle ou les deux). Merci pour tous ces moments que nous avons passé ensemble, nos confidences à l'Ambassy ou au Merle Blanc, nos soirées privées à la Fée etc. J'espère que tu es fière de moi, tout comme je suis fière de t'avoir comme maman.

Papa

Tu le sais, mais je vais également te le dire : je t'aime. Même si j'ai du mal à l'admettre, je sais que tu es fière de moi. Merci de m'avoir soutenue, tant sur le plan moral que financier, sans compter tes rattrapages sur mes tentatives de bricolage.

Mes frères et sœurs

Antoine

Je suis fière d'être ta sœur. Merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble durant notre enfance : nos rires, nos bagarres, nos bêtises... Je suis contente que l'on se soit rapprochés il y a quelques années.

Agathe

Ma belle-sœur, ou sœur tout court, je suis heureuse que tu fasses partie de notre famille. Vivement les nouvelles virées à Paris et à Nancy.

A mes Amis

Nathan, Nico, Thomas, Sylvain, Chloé, et tous mes amis

Merci pour tous ces moments passés ensemble. Merci pour votre amitié, nos moments et votre aide, notamment dans nos nombreux déménagements, et vos conseils.

Alex

Merci pour ton aide précieuse, ta gentillesse et ta générosité, tes conseils, tes soirées, et encore pleins de choses.

Caro

C'est une amitié qui débute, mais j'espère bien qu'elle durera. Merci pour ton engagement et tout ce que tu as fait pour les étudiants.

Chloé

Mon petit Brandon, que de moments passés ensemble !! Nos longues journées de révisions, nos appels téléphoniques, nos joies, nos tristesses (avec l'anglais, l'EST), nos soirées, etc. Malgré la distance, tu fais partie de ces amis qui auront leur place attitrée dans mon cœur.

Capu

Nous nous sommes rencontrés tard dans notre cursus, mais je ne regrette en rien cette rencontre. Jamais une seule dispute, un mot de travers. Merci d'avoir su me faire confiance en me dévoilant tes confidences, en m'ayant demandée en témoin. Tu me manques, mais je sais que nous serons toujours là l'une pour l'autre. Kiss Kiss à Klass et Oscar Premier du Nom.

Sophie

*Notre passion pour les canards, nos délires à « Oui ou non », nos recettes au café. **Guigui**, notre passion du vin (le Bourgogne blanc, tu sais maintenant que c'est bon), ton aide pour les cadeaux, nos moments de rigolades. Vivement votre mariage !!*

Elise

Qu'est qu'on en a bavé !!! Cependant, ça n'en a que d'avantage renforcé notre amitié, qui m'est si chère. Merci d'avoir été toujours là pour moi, les stages n'auraient jamais été si bien sans toi. Tu peux être fière de toi.

Justine

Il y aurait tellement de choses à dire mais il n'y a pas assez de place. Je suis tellement heureuse de t'avoir comme amie. Tu es comme une sœur pour moi, que de moments passés à l'Ambassy, tes incrustes chez les parents à déguster de bons vins (et même les truffes aux pâtes), tes précieux conseils, nos soirées filles. Ma chère Rustine, comme dirait Titou, puissent tous ces moments perdurer. Merci de la confiance que tu m'as toujours accordée.

Lily

Ma jumelle, qui aurait pu parier que nous deviendrions amies. Cette amitié vaut plus que tout l'or du monde. Merci d'avoir toujours été là, de nos appels hebdomadaires, de tes conseils, de nos moments de rires. Que de dépenses en makis et brochettes de bœuf au fromage !! Je t'aime.

Seb

Merci d'être ce que tu es. Que seraient les gardes sans nos nombreux et longs appels. Heureusement que le forfait illimité existe, car cela ne serait pas rentable sinon. Merci pour tes précieux conseils, pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, nos coups en douce, les restos-garde à l'Ami Lune. Merci de rire à mes bêtises (je te promets de ne plus lancer les jouets dans les arbres). Vive les bambous et les bananiers !!

Tiou et Amandine

Malgré la distance, nous sommes toujours aussi proches. Ma Chachou d'amour, je te promets d'être une super témoin.

Camille

Mon petit Stitch, que de délires passés à tes côtés. Merci pour tes dessins, pour ton écoute, nos fous rires. BiGa et MiCa for ever !!!

Marion

Trop de choses à dire !!! Je vais te faire la faveur de ne pas mettre de blabla donc... Bisous.

Olivier

Tu es le premier carabin dont j'ai fait la connaissance et depuis tout ce temps, tu as toujours su te rendre disponible. Merci pour ton aide précieuse et tes conseils pour cette thèse.

A Marie France

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu finis ta carrière le jour où je commence la mienne. Je suis fière de prendre ta succession. Merci pour tes précieux conseils et pour m'avoir épaulée.

A toute l'équipe de la MSP de Vicherey

J'ai tellement hâte de commencer avec vous en tant que vrai docteur. Maintenant, je suis une grande.

A Philippe

Mon amour, ma moitié, tu as su me rendre heureuse, dompter mes crises, m'aimer telle que je suis sans vouloir me changer. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée. Nous avons construit quelque chose de beau et de solide, incassable malgré les embuches, et cela ne pourra que s'embellir. Je t'aime.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	22
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	24
1. INTRODUCTION.....	25
2. LE CALENDRIER VACCINAL EN FRANCE.....	28
2.1. Les différents vaccins	28
2.2. Modification de l'obligation vaccinale	33
3. LE ROTAVIRUS : GENERALITES ET VACCINATION.....	36
3.1. Généralités.....	36
3.1.1. Introduction	36
3.1.2. Transmission et épidémiologie.....	37
3.1.3. Physiopathologie et clinique	38
3.1.4. Diagnostic.....	39
3.1.5. Traitement	39
3.2. Vaccin.....	42
3.2.1. Historique	42
3.2.2. Les vaccins	43
3.2.3. Les différents avis	45
3.2.4. En dehors de la France	49
4. MENINGOCOQUE : GENERALITES ET VACCINATION.....	52
4.1. Généralités.....	52
4.1.1. Introduction	52
4.1.2. Transmission et épidémiologie.....	53
4.1.3. Physiopathologie et clinique	54
4.1.4. Diagnostic.....	56
4.1.5. Traitement	56
4.1.6. Conséquences	57
4.2. Le vaccin Bexsero®	58
4.2.1. Généralités.....	58

4.2.2.	Les différents avis	60
4.2.3.	En dehors de la France	63
5.	PRATIQUES ET AVIS DES MEDECINS GENERALISTES DE LORRAINE A PROPOS DU ROTARIX®/ROTATEQ® ET DU BEXSERO®.....	65
5.1.	Introduction	65
5.2.	Matériel et méthodes	66
5.3.	Résultats	68
5.3.1.	Caractéristiques de la population	68
5.3.2.	Pratiques et avis à propos du Bexsero®.....	70
5.3.3.	Pratiques et avis à propos du Rotarix®/Rotateq®	74
5.4.	Discussion	81
5.4.1.	Les limites de l'étude	81
5.4.2.	L'analyse des résultats	85
5.5.	Conclusion.....	97
6.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99
7.	ANNEXES.....	112

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Louis Boilly : L'inoculation (1807)	25
Figure 2: 2Albert Edelfelt, Louis Pasteur, 1885, huile sur toile, musée d'Orsay	26
Figure 3: Evolution du taux comparatif de mortalité par diphtérie, en France, de 1925 à 1994	28
Figure 4: Le tétanos en France, de 1955 à 2005 : morbidité et mortalité.....	28
Figure 5: La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2006	29
Figure 6: Evolution du nombre de cas et de décès de la coqueluche	29
Figure 7: Evolution de l'incidence des maladies invasives à Haemophilus et de la couverture vaccinale.....	30
Figure 8: Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma complet) chez les adolescents de 14-15 ans et les nourrissons à 24 mois.....	30
Figure 9: Evolution de la couverture sérotypique du PCV13 dans les méningites entre 2001 et 2017.....	31
Figure 10: Evolution du taux de déclarations des infections invasives à méningocoque de séro groupe C par classe d'âge, France entière, 2006-2017.....	31
Figure 11: Couverture vaccinale contre la rougeole à 2 et à 6 ans.....	32
Figure 12: Evolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes-France métropolitaine, 1976-2016.....	32
Figure 13: Evolution de l'incidence annuelle des oreillons, en France, de 1985 à 2016.....	33
Figure 14: Calendrier simplifié des vaccinations 2019 Source : Santé publique France	34
Figure 15: Schéma du Rotavirus	36
Figure 16: Réplication du Rotavirus	37
Figure 17: Invagination intestinale aiguë	43
Figure 18: Mode d'administration du vaccin.....	45
Figure 19: Neisseria Meningitidis	52

Figure 20:Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2017	52
Figure 21:Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2017	53
Figure 22:La ceinture de la méningite en Afrique	54
Figure 23:Purpura fulminans.....	55
Figure 24: Signes de Kernig et de Brudzinski.....	55
Figure 25: Pyramide des âges des médecins généralistes de Lorraine.....	84
Figure 26: Pyramide des âges dans notre étude	84
Figure 27: Calendrier vaccinal Infovac	119

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France

CSS : Conseil Supérieur de la Santé

fHbp : Factor H binding protein

GABA : Acide gamma amino butyrique

GEA : Gastroentérite aiguë

GFHGNP : Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

Hib : Haemophilus influenzae b

HSBA : human serum bactericidal antibody

IIA : Invagination intestinale aiguë

IIM : Infection invasive à méningocoque

LCS : Liquide cérebrospinal

NadA: Neisserial Adhesin A

NHBA: Neisseria Heparin Binding Antigen

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMI : Protection maternelle et infantile

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PorA : Porin A

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

RT-qPCR : quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

SRO : Soluté de réhydratation orale

VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

Le vaccin est défini comme une substance d'origine microbienne (microbes vivants atténués ou tués, substances solubles) qui, administrée à un individu ou à un animal, lui confère l'immunité à l'égard de l'infection déterminée par les microbes mêmes dont elle provient et parfois à l'égard d'autres infections.⁽¹⁾

Au XVIII^e siècle, un médecin anglais, Edward Jenner, remarqua que les fermières qui étaient atteintes de la vaccine ne développaient pas la variole, à l'époque fléau européen.⁽²⁾ La vaccine, ou *cow pox*, était une maladie du bétail, semblable à la variole, qui pouvait se



Figure 1: Louis Boilly : L'inoculation (1807)

transmettre à l'homme, mais qui ne se manifestait que par des lésions cutanées bénignes.⁽³⁾ Le 14 mai 1796, il récolta du pus sur les mains d'une fermière nommée Sarah Nelmes et l'inocula grâce à de petites incisions sur un enfant, James Philipps. Après un mois, il l'infecta avec des pustules varioliques, procédé habituel à l'époque et appelé variolisation (les enfants en bas âge étaient exposés à des varioleux

contagieux afin de les immuniser et qu'ils ne développent pas la maladie à l'âge adulte). L'enfant ne développa pas la variole. Il était donc immunisé, ce qui confirma l'hypothèse de Jenner. De plus, ce procédé était moins dangereux que la variolisation car la vaccine était bénigne.⁽⁴⁾ Cela aboutit au développement de la vaccination jennérienne. Il s'agissait d'une vaccination qui se faisait directement du bras d'un sujet malade au bras d'un sujet sain.⁽⁵⁾

Puis vient Louis Pasteur, né le 27 décembre 1822 à Dôle. C'est un chimiste de formation qui a fait ses études à l'École Normale Supérieure. Nous pouvons distinguer trois grandes périodes de sa vie concernant ses différentes œuvres : la première époque entre 1847 et 1862 est marquée par ses travaux sur la dissémination moléculaire, la deuxième époque entre 1862 et 1877, quant à elle, se distingue par le dépôt du brevet de la pasteurisation et la

troisième période, entre 1877 et 1887, est gravée par la première vaccination anti rabique chez l'homme.⁽⁶⁾ Il ne commença à s'intéresser aux maladies infectieuses qu'à partir de 1877. Son premier travail sur ce sujet ne concerna pas la rage mais le choléra des poules. A cette époque, il fut aidé par deux collègues : Edmond Nocard, spécialiste des maladies infectieuses animales et Emile Roux, plus expérimenté, spécialiste des maladies infectieuses humaines. Il a découvert une diminution de la virulence du bacille responsable de cette maladie lorsque celui-ci était exposé à l'oxygène de l'air. Il s'agit du premier vaccin vivant atténué.⁽⁷⁾

Pasteur commença ensuite à s'intéresser à la rage. Elle n'entraînait pas à l'époque beaucoup de décès (moins d'une centaine par an), mais elle provoquait tout de même un effroi dans la population. De plus, les signes cliniques assez expressifs chez les chiens avec agressivité et hypersialorrhée, étaient source d'angoisse. A l'époque, il n'existait qu'un seul traitement. Il consistait en cautériser la plaie autour de la morsure, ce qui pouvait s'avérer compliqué lorsque celle-ci se trouvait près d'un gros vaisseau ou d'un organe vital. Pasteur inocula le virus sous la méninge dure-mère de lapin, puis transmit le virus de lapin en lapin. Par ce procédé, il stabilisa le virus. Par la suite, il fit sécher de la moëlle de lapin rabique et obtint un virus atténué qui permit une vaccination préventive des chiens. Le 6 juillet 1885, il vaccina un enfant de 9 ans, Joseph Meister, qui s'était fait mordre à de nombreux endroits par un chien probablement enragé. L'enfant reçut en tout 13 injections et survécut à la fois au traitement et à la rage qu'il aurait probablement contractée. Son vaccin se révéla une fois de plus efficace 3 mois plus tard sur Baptiste Jupille, un berger qui s'était fait mordre par un chien enragé. Le 26 octobre 1885, il exposa ses travaux à l'Académie des sciences.⁽⁷⁾



Figure 2: 2Albert Edelfelt, Louis Pasteur, 1885, huile sur toile, musée d'Orsay

Par la suite, d'autres vaccins ont été développés à visée préventive, comme le tétanos, la fièvre typhoïde ou la diphtérie. Cependant, il a fallu attendre les travaux d'Emile Roux, Alexandre Yersin, Emile Adolf Berhing et Shibasaburo Kitasato pour que certaines de ces maladies soient accessibles à des vaccins thérapeutiques grâce à la sérothérapie. Encore appelée immunisation artificielle passive, elle est définie comme utilisation thérapeutique du sérum sanguin. Elle consiste en l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intrarachidienne d'un sérum immunisant. Ce sérum peut être d'origine animale ou humaine et peut neutraliser entre autres une bactérie, une toxine ou un virus.⁽⁸⁾

Par la suite, la production des vaccins s'est industrialisée dans les années 1930. La fabrication se fera en grandes quantités à partir des années 1950.⁽⁷⁾ Les vaccins combinés vont apparaître dans les années 1950-1960. Le développement des biotechnologies et du génie génétique va permettre la production d'antigènes. Les travaux faits sur les capsules des bactéries vont permettre également la création de nouveaux vaccins.⁽⁹⁾

2. LE CALENDRIER VACCINAL EN FRANCE

2.1. Les différents vaccins

- Contre la diphtérie : obligatoire chez les militaires à partir du 21 décembre 1931 et à toute la population à partir du 25 juin 1938(10)

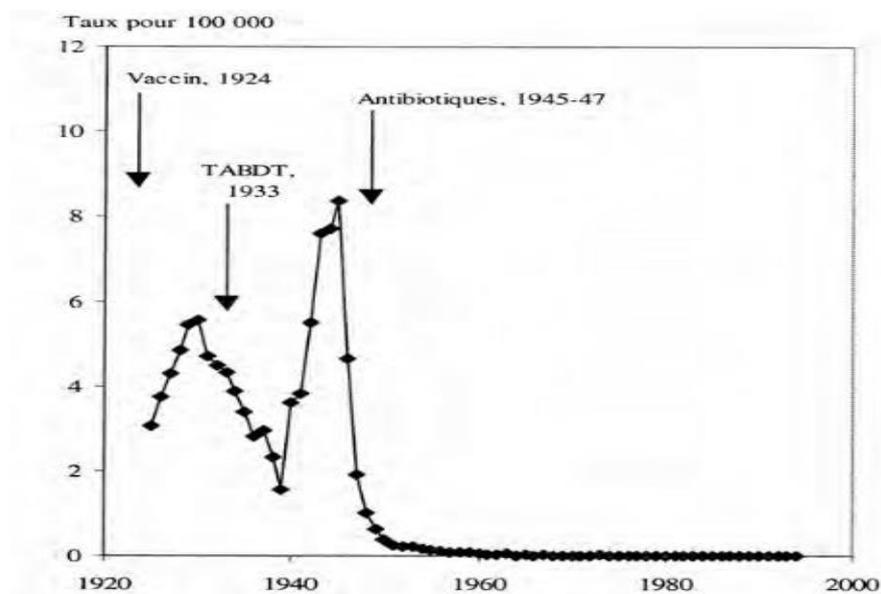


Figure 3: Evolution du taux comparatif de mortalité par diphtérie, en France, de 1925 à 1994

Source : Rôle des vaccinations dans

- Contre le tétanos : Obligatoire pour les militaires à partir du 14 août 1936 puis pour les nourrissons à partir du 24 novembre 1940(11)

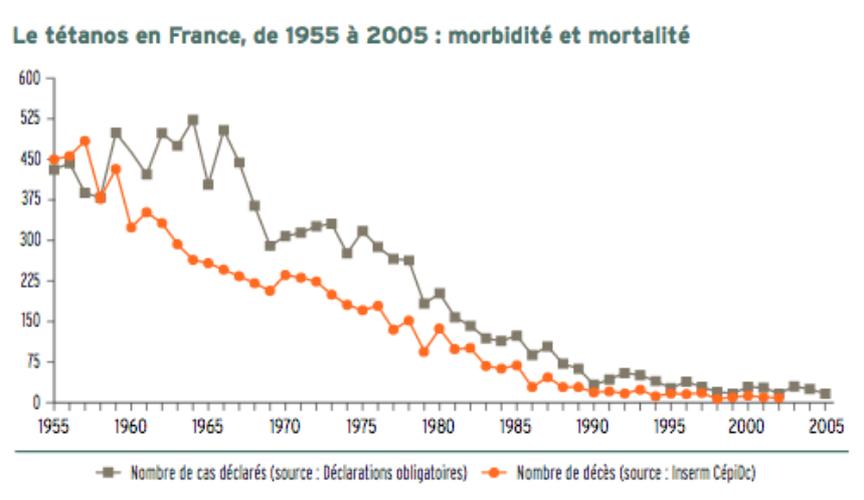


Figure 4: Le tétanos en France, de 1955 à 2005 : morbidité et mortalité

Source : Guide des vaccinations, Comité technique des vaccinations, 2008

- Contre la poliomyélite : Obligatoire à partir de juillet 1964(12)

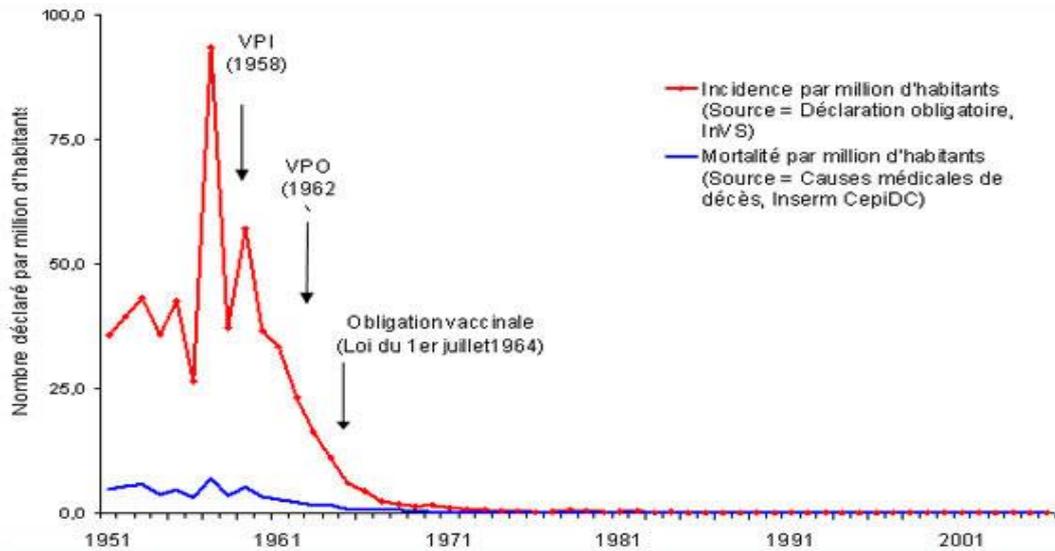


Figure 5: La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2006

Source : Dr Denise Antona et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°46-47/2000 13/11/2000

- Contre la coqueluche : initié en 1966(13)

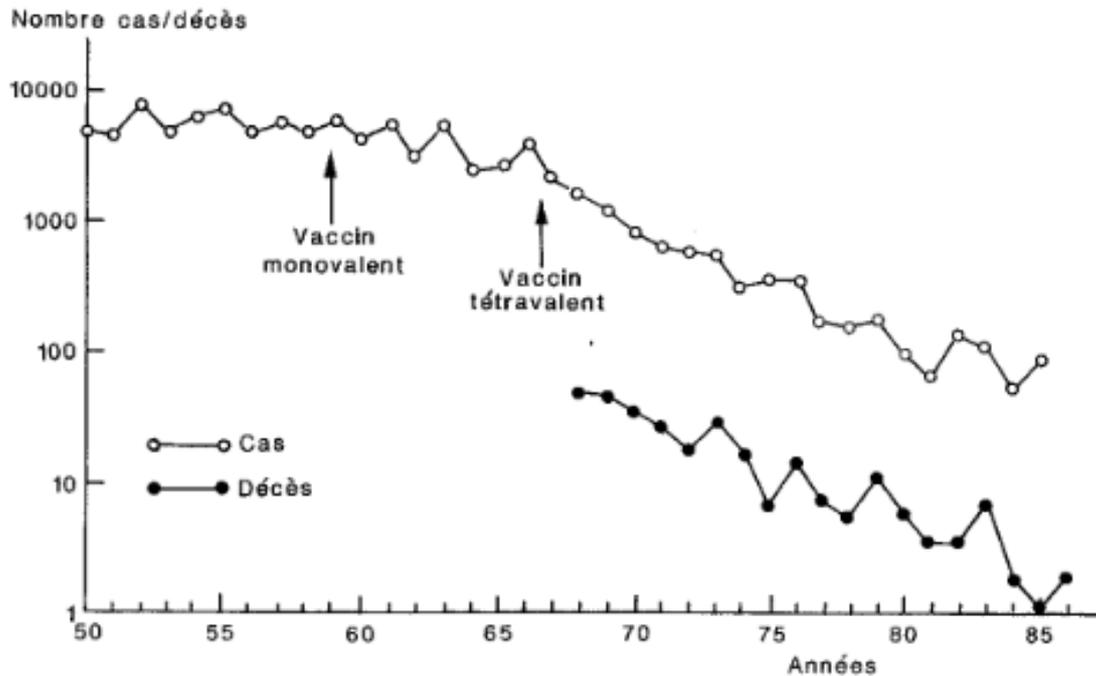


Figure 6: Evolution du nombre de cas et de décès de la coqueluche

Source : P. Buégué et al. La coqueluche en France : nécessité d'une mise en place d'une surveillance

- Contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* B à partir de 1992(14)

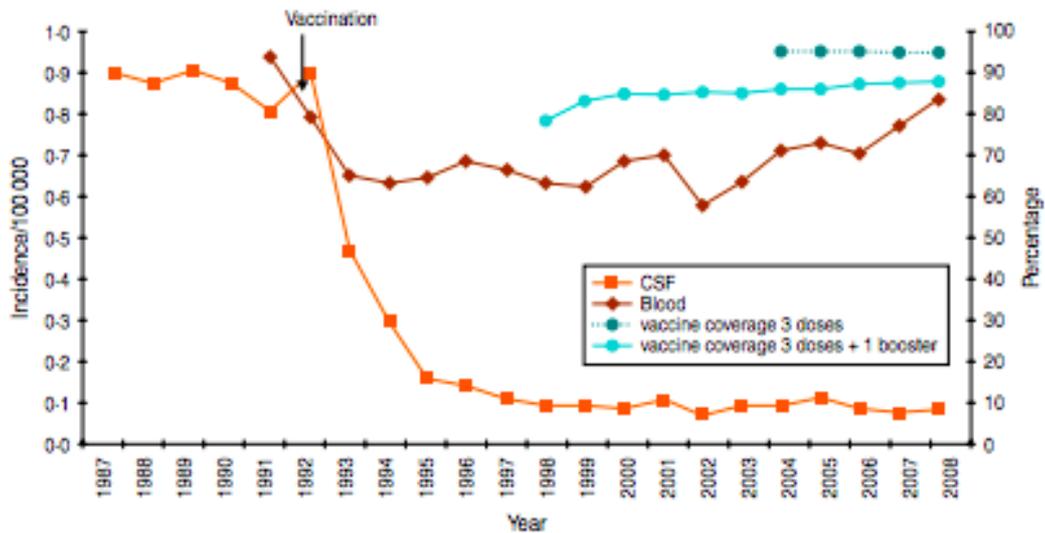


Figure 7: Evolution de l'incidence des maladies invasives à *Haemophilus* et de la couverture vaccinale
 Source : Impact de la vaccination contre Hib sur l'incidence de la maladie à HI en France, 15 ans après son introduction. S. Georges et al. 21/02/2013

- Contre l'hépatite B : recommandé à partir de décembre 1993(15)

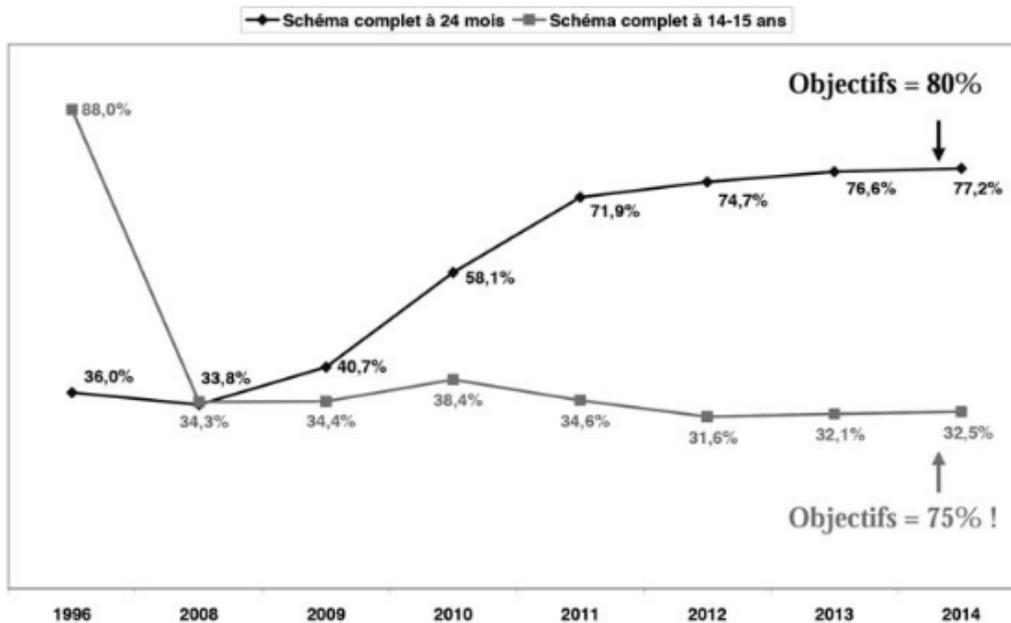


Figure 8: Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma complet) chez les adolescents de 14-15 ans et les nourrissons à 24 mois

Source : François Denis Bull. Acad. Natle. Med, 12/01/2016

- Contre les infections invasives à pneumocoque : recommandé à partir du 8 mars 2002 chez les populations à risque(16) puis étendu à tous les enfants à partir du 19 mai 2006(17)

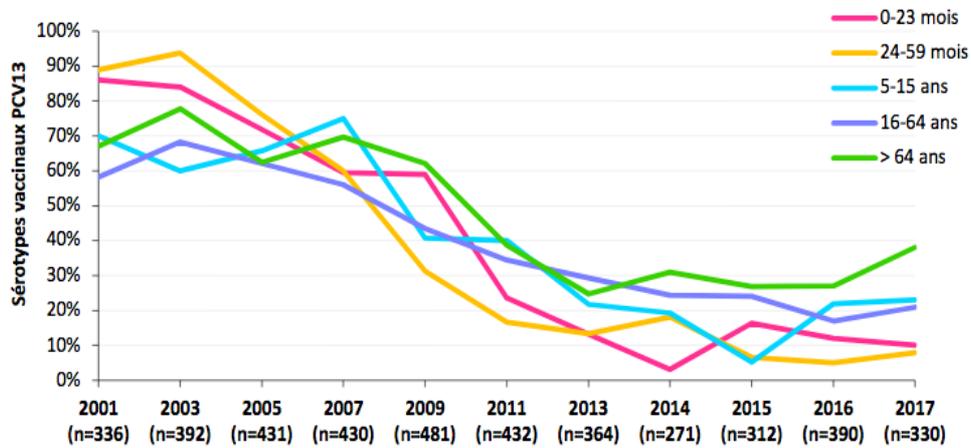


Figure 9: Evolution de la couverture sérotypique du PCV13 dans les méningites entre 2001 et 2017

Source : CNRP Rapport d'activité 2018 Epidémiologie 2017 J Batah et E Varon

- Contre la méningite à méningocoque C : Recommandé à partir de juin 2009 chez les nourrissons entre 12 et 24 mois avec une extension jusqu'à 24 ans.(18)

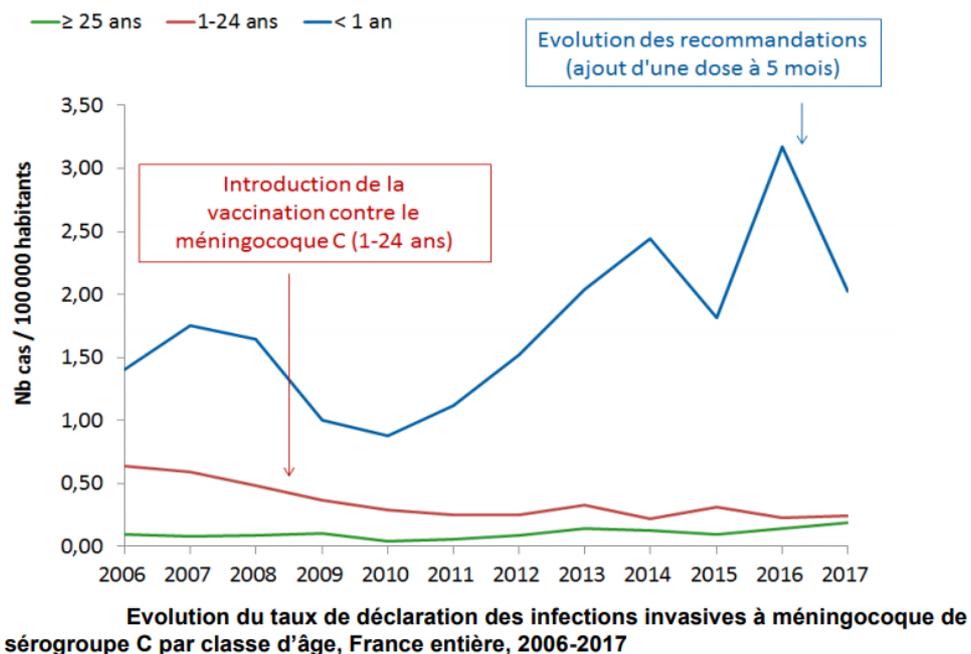


Figure 10: Evolution du taux de déclarations des infections invasives à méningocoque de sérotype C par classe d'âge, France entière, 2006-2017

Source : Santé publique France, Les infections invasives à méningocoque en 2017 (31/12/2017)

- Contre la rougeole : Recommandé à partir de 1983(19)

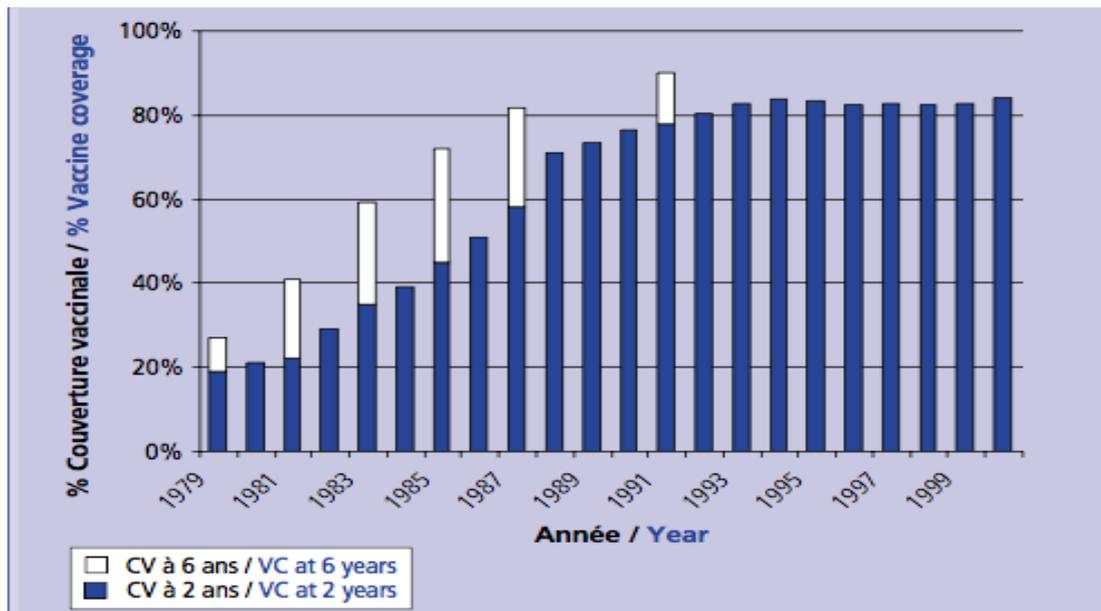


Figure 11: Couverture vaccinale contre la rougeole à 2 et à 6 ans

Source : I. Bonmarin D. Levy-Bruhl Euro Surveillance 04/2002

- Contre la rubéole : Recommandé à partir de 1986(20)

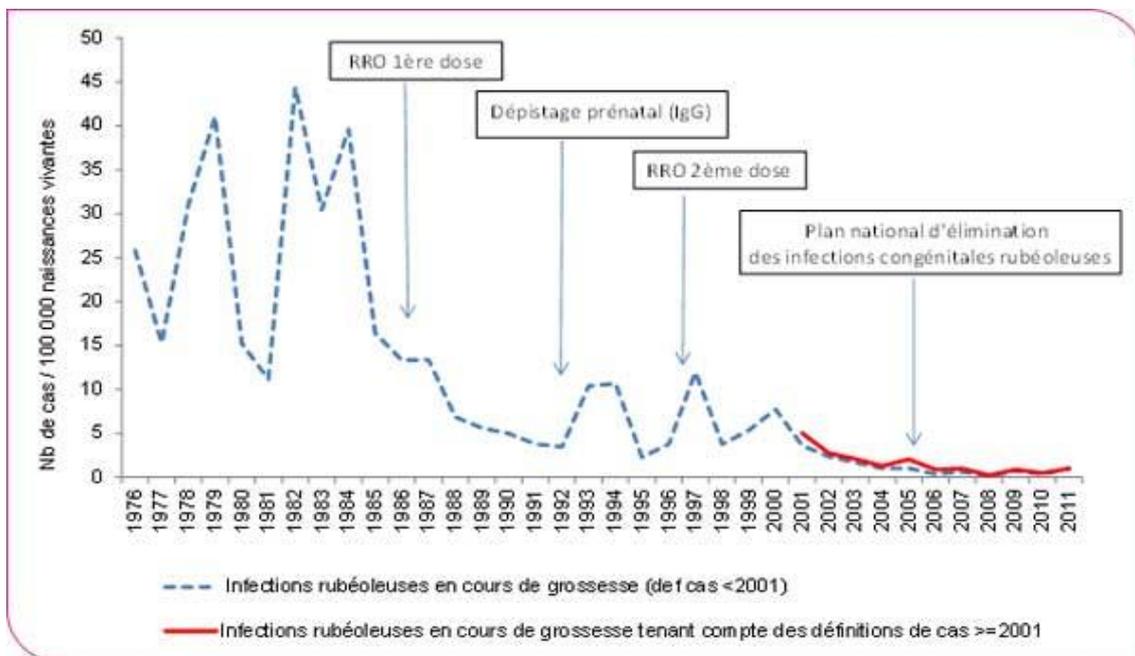


Figure 12: Evolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes-

France métropolitaine, 1976-2016

Source : Santé publique France Données épidémiologiques de la rubéole, mise à jour le 5 juillet 2019

- Contre les oreillons : Recommandé à partir de 1986(21)

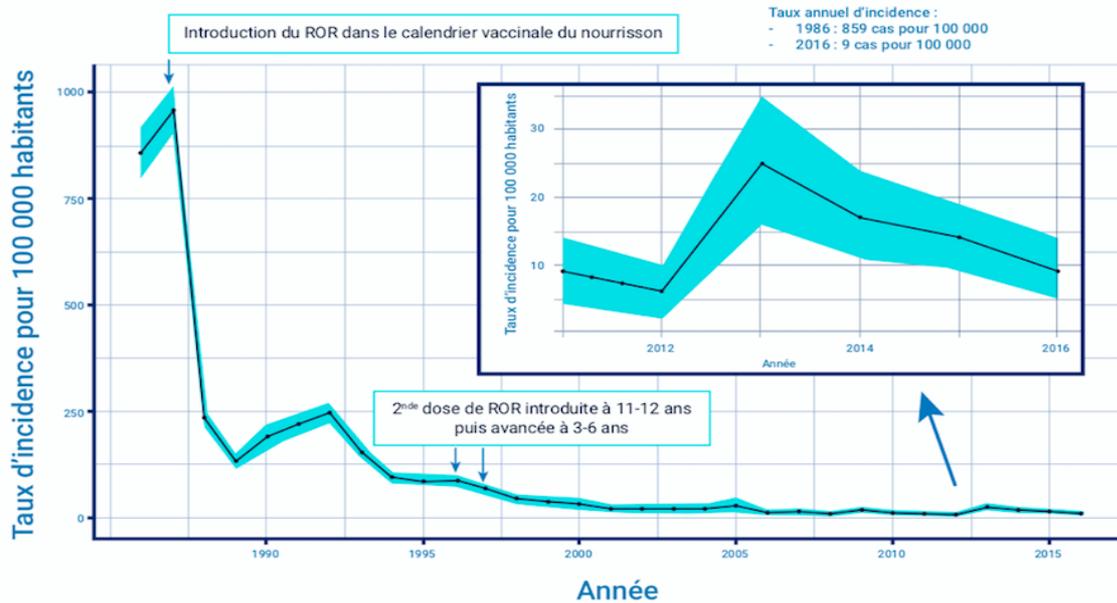


Figure 13: Evolution de l'incidence annuelle des oreillons, en France, de 1985 à 2016

Source : réseau Sentinelles UMR s 1136-Inserm UPMC Bilan annuel 2016

2.2. Modification de l'obligation vaccinale

Pour les enfants nés avant le 31 décembre 2017, seuls 3 vaccins étaient obligatoires : le vaccin anti-diphtérique, le vaccin anti polyomyélitique et le vaccin anti-tétanique. Pour ces trois maladies, la courbe d'incidence montre une efficacité de la politique vaccinale. Il existe également une baisse d'incidence pour les autres vaccins, mais elle est moins importante s'il n'y a pas d'obligation vaccinale.

Devant la couverture vaccinale insuffisante en France, des épidémies sont de nouveau apparues. Une concertation citoyenne a été organisée en 2016.(22) Depuis le 1er janvier 2018, l'article L3111-2 du code de la santé publique stipule que « les vaccinations suivantes sont obligatoires,(...) dans des conditions d'âge déterminées par décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Haute Autorité de santé :

- 1° Antidiphtérique ;
- 2° Antitétanique ;
- 3° Antipoliomyélitique ;

- 4° Contre la coqueluche ;
- 5° Contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b ;
- 6° Contre l'hépatite B ;
- 7° Contre les infections invasives à pneumocoque ;
- 8° Contre la méningite à méningocoque C ;
- 9° Contre la rougeole ;
- 10° Contre les oreillons ;
- 11° Contre la rubéole. »(23)



Figure 14: Calendrier simplifié des vaccinations 2019 Source : Santé publique France

En dehors de ces vaccins obligatoires, il existe des vaccins recommandés tel que celui contre le papillomavirus. Cependant, il n'est pour le moment pas obligatoire et la couverture vaccinale pour un schéma complet atteint au mieux 23,7% pour les jeunes filles nées en 2002.(24) Ce vaccin est également recommandé jusque 26 ans chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes.(25) Une nouvelle évolution du calendrier vaccinal pour le gardasil® pourrait concerner l'ensemble des jeunes garçons et a été recommandée par la HAS en 2019.(26)

Il existe également des vaccins qui ne sont recommandés que dans certaines populations à risque :

- La grippe pour des populations de nourrissons au-delà de 6 mois, les enfants et les adolescents ayant des pathologies chroniques.(27)
- Le vaccin antiméningococcémique AYW à proposer lors de voyage en pays d'endémie, dont le pèlerinage à la Mecque (obligation vaccinale pour y aller), (28) mais il pourrait également être proposé aux adolescents, du fait de l'émergence du sérotype W en France, à la place du vaccin monovalent C recommandé par Infovac. En effet, en raison de la couverture vaccinale insuffisante chez l'adolescent en France, cette plateforme recommande une deuxième dose chez les 11-24 ans ayant été vaccinés avant l'âge de 5 ans.(29)
- Le vaccin contre la méningite à méningocoque B (Bexsero®), qui n'est recommandé et remboursé en France que dans des populations à risque.

Enfin, il existe une vaccination qui n'est pas recommandée par la HAS alors qu'elle l'est par l'OMS.(30)C'est le cas des vaccins contre la gastroentérite à Rotavirus (Rotarix® et Rotateq®).

Nous nous sommes intéressés à ces deux dernières vaccinations dont la recommandation diffère en France par rapport à d'autres pays européens où elles sont recommandées et remboursées, faisant partie intégrante du calendrier vaccinal chez les nourrissons en particulier.

3. LE ROTAVIRUS : GENERALITES ET VACCINATION

3.1. Généralités

3.1.1. Introduction

Les rotavirus font partie de la famille des reoviridae. Ce sont des virus non enveloppés

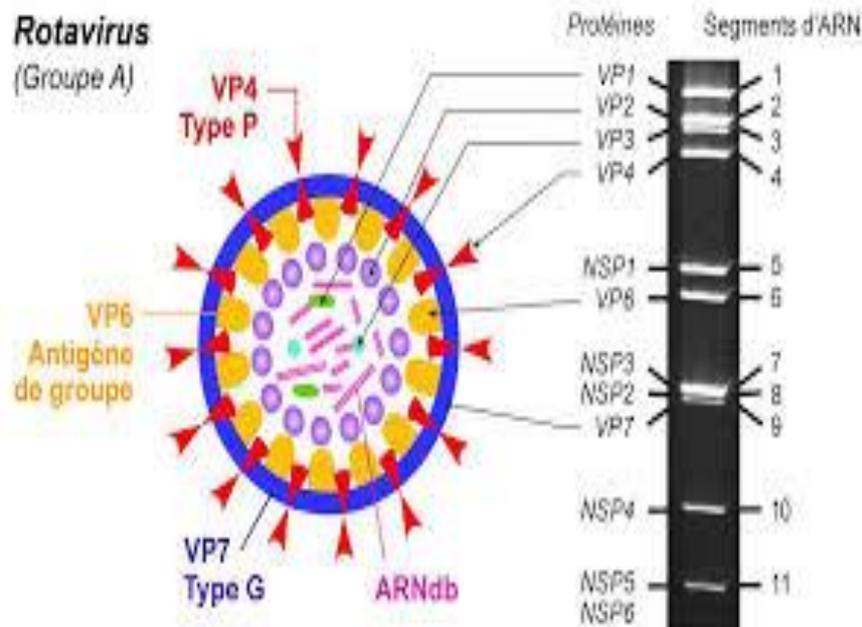


Figure 15: Schéma du Rotavirus

Source : Alexis de Rougemeont Rotavirus 02/2019

en forme de roue de 100nm de diamètre avec les spicules, leur capsid e icosaédrique (ensemble de molécules protéiques qui enveloppent la molécule d'acide nucléique d'une particule virale et qui donne sa forme au virus (31)), est formée de 3 couches protéiques : externe, intermédiaire et interne. Ce sont des

virus à ARN double brin. Le génome est formé de 11 segments d'ARN qui contiennent chacun un gène qui code pour une protéine. Il y a 6 protéines structurales (VP) et 6 protéines non structurales (NSP), en lien avec la virulence et la pathogénie de la diarrhée. La protéine virale VP7 constitue la couche externe de la capsid e, la protéine VP6 la couche intermédiaire et protéine VP2 la couche interne.(32) Il existe 7 sérogroupes, de A à G. Seuls les sérogroupes A, B et C peuvent infecter les hommes. Le séroroupe A est le plus important chez l'homme ; en fonction des protéines situées sur la couche externe de la capsid e sont différenciés 10 génotypes G et 31 génotypes P, ce qui explique l'hétérogénéité des souches de rotavirus. A savoir également que des souches de rotavirus du même séroroupe peuvent se réarranger, créant ainsi de nouveaux virus.(33)

La réplication virale est exclusivement cytoplasmique. Les enzymes protéolytiques vont permettre la perméabilisation de la membrane et le clivage de VP4, ce qui rend possible la pénétration du virus. La décapsidation partielle du virus permet d'activer la polymérase VP1. Vont s'ensuivre des mécanismes d'assemblage et de polymérisation dans des viroplasmes. Dans une enveloppe transitoire vont être assemblées les protéines externes VP4 et VP7. Cet assemblage va conduire à la perte de l'enveloppe transitoire et à la libération de nouvelles particules virales. Ces particules seront ensuite libérées par lyse cellulaire dans les cellules intestinales non polarisées et entraîneront une déstabilisation de la bordure en brosse dans les cellules villositaires intestinales.(32)

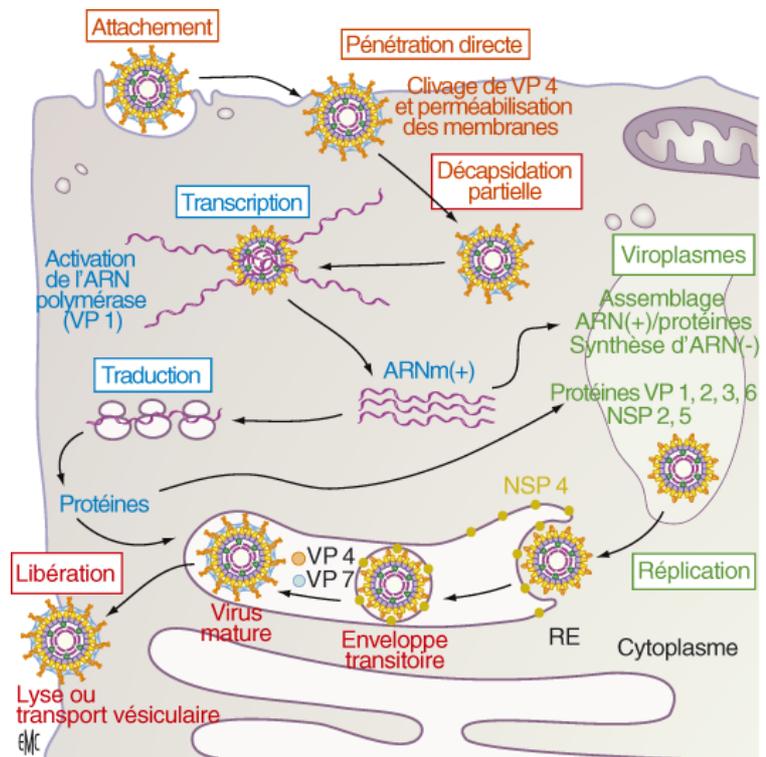


Figure 16:Réplication du Rotavirus

Source : Alexis de Rougemeont Rotavirus 02/2019

3.1.2. Transmission et épidémiologie

Le réservoir naturel du rotavirus est l'homme. Celui-ci va contaminer son environnement ce qui permettra une contamination. La transmission interhumaine est oro-fécale par les mains (le virus peut survivre plusieurs heures sur celles-ci), mais également de façon indirecte à partir des surfaces souillées. Le virus peut survivre sur différentes surfaces et dans des conditions très variables, ce qui permet une dissémination rapide. La contamination par l'eau est moins importante mais tout de même possible. En effet, le virus peut être retrouvé plus de 2 mois dans de l'eau du robinet à 20°C. La transmission peut également se faire par voie aéroportée, le virus pouvant survivre 9 jours dans les aérosols. Enfin, la transmission à partir des animaux est rare mais possible, à condition que la souche animale puisse contaminer l'homme.(32)

Le virus est très résistant. Il est inactivé par une température à 50°C durant 1 heure, il persiste plusieurs jours sur les surfaces inertes et dans l'air. Il est sensible à une exposition prolongée à l'éthanol à 95° ou au formol à 2% et peut survivre des mois entre +4 et +20°C.(34) Moins de 100 virions sont nécessaires pour contaminer un individu et chaque personne malade peut excréter par gramme de selle 10^{12} virions.(33)

Le rotavirus est une des principales causes de gastroentérite. Il existe un pic hivernal dans les pays industrialisés, mais dans les pays en voie de développement, l'épidémie survient tout au long de l'année.(34) Il serait responsable chaque année en France de 182 000 épisodes de diarrhées chez l'enfant de moins de 3 ans, dont 97 000 sévères. Le nombre de décès varie de 7 à 20, soit en moyenne 13 à 14 par an. Cela entraîne environ 132 000 consultations de médecine générale par an et 18 000 hospitalisations. Le coût s'élève à 2,6 millions d'euros pour le système de santé.(35) Quasiment tous les enfants de 2 à 3 ans ont présenté une gastroentérite à rotavirus. Elle constitue donc un problème de santé publique. Par ailleurs, elle représente la première cause d'infections nosocomiales en milieu pédiatrique. Les réinfections chez l'enfant plus âgé et l'adulte sont possibles. Même si l'infection est alors le plus souvent pauci symptomatique, la personne contaminée est une source de contamination des nourrissons. Malgré la diversité de ces virus, seuls 5 géotypes sont responsables à eux-seuls de plus de 90% des infections : G1P, G2, G3P, G4P et G9P.(32)

3.1.3. Physiopathologie et clinique

Une fois l'hôte contaminé, les rotavirus vont entraîner des lésions des entérocytes matures de l'intestin grêle qui seront à l'origine d'une diarrhée de différents mécanismes :

- Par malabsorption du fait de la lyse des entérocytes et de la perturbation des fonctions enzymatiques,
- Sécrétoire du fait de la sécrétion d'eau et d'électrolytes
- Osmotique par la présence de résidus glucidiques.(32)

La période d'incubation varie de 1 à 3 jours. Les symptômes habituels se caractérisent par une fièvre supérieure à 38°C avec des vomissements et une diarrhée aqueuse. Les virions vont être excrétés dans les selles quelques jours avant le début des symptômes et jusqu'à 10 jours après la disparition des symptômes. Les signes cliniques varient cependant avec l'âge. Chez le nouveau-né et le prématuré, les diarrhées et vomissements seront exceptionnels et la maladie se révélera plutôt par une distension abdominale, une entérocolite ulcéro-nécrosante

ou des complications neurologiques. Entre 1 et 3 mois de vie, l'infection sera le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique. Cela s'explique par une immunité passive maternelle acquise au cours du troisième trimestre de grossesse, une immunité transmise par l'allaitement mais également par une immaturité des intestins.(32) Les nourrissons de 6 à 24 mois sont les principales cibles du virus. Les formes sévères surviennent lors de la primo-infection. La plupart du temps, les symptômes seront modérés, permettant une prise en charge ambulatoire, mais un nourrisson sur 50 présentera une forme sévère avec déshydratation aiguë nécessitant une prise en charge hospitalière. Sa durée est alors en moyenne de 4 jours.(35)

Avant l'introduction de la vaccination, le rotavirus était retrouvé dans 22 à 51% des prélèvements effectués dans les diarrhées aiguës hospitalisées. Un autre problème qui se pose est la bronchiolite. En effet, l'épidémie de bronchiolite coïncide avec celle des gastroentérites. En cas d'hospitalisation, il existe donc un risque de transmission nosocomiale croisée. Ces diarrhées nosocomiales à rotavirus entraînent un allongement de la durée d'hospitalisation.(35)

3.1.4. Diagnostic

Outre les signes cliniques qui orientent fortement le diagnostic, le rotavirus peut être recherché dans les selles. Celles-ci sont prélevées dans un flacon stérile. Le virus va pouvoir être recherché au microscope électronique, mais également par des techniques immuno-enzymatiques qui permettent la détection de l'antigène viral, ou par amplification génique par transcription inverse ou RT-PCR. Il existe également des techniques d'amplification en temps réel ou RT-qPCR.(32)

3.1.5. Traitement

Le traitement principal consiste en une réhydratation appropriée. Différents scores ont été développés afin de quantifier le degré de déshydratation :

- ✓ Le score modifié de Gorelick
- ✓ L'échelle de déshydratation clinique(36)
- ✓ Le score de Guarino et al. avec 3 stades :(37)

-Score 0 : pas de déshydratation

-Score 1-4 : déshydratation légère

-Score 5-8 : déshydratation modérée à sévère

Catégorie	Cotation 0	Cotation 1	Cotation 2
Apparence générale	Normale	Soif, agitation ou léthargie mais irritable au toucher	Somnolent, marche difficile, froid ou en sueur +/- comateux
Yeux	Normaux	Légèrement creux	Très creux
Muqueuses (langue)	Humides	Collantes	Sèches
Larmes	Larmes	Diminution de larmes	Pas de larmes

La déshydratation peut également s'évaluer par le calcul du pourcentage de perte de poids :

- ✓ En cas de perte de poids <5%, la déshydratation sera légère
- ✓ En cas de perte de poids de 5 à 10%, la déshydratation sera moyenne
- ✓ En cas de perte de poids >10%, la déshydratation sera grave.

Enfin, l'OMS a développé une aide à l'évaluation de l'état de déshydratation des malades :(38)

Tableau 1: Evaluation de l'état de déshydratation des malades. Source : Traitement de la diarrhée, OMS 2006

1.OBSERVER: ETAT GENERAL ^a	Normal, éveillé	Agité, irritable	Léthargique ou inconscient; apathique
YEUX ^b	Normaux	Enfoncés	Enfoncés
SOIF	Boit normalement, n'est pas assoiffé	Assoiffé, boit avec avidité	Boit à peine ou est incapable de boire
2.PALPER: PLI CUTANE ^c	S'efface rapidement	S'efface lentement	S'efface très lentement
3.CONCLURE:	Le malade n'a PAS DE SIGNES DE DESHYDRATATION	Si le malade a au moins deux de ces signes, en conclure qu'il a des SIGNES EVIDENTS DE DESHYDRATATION	Si le malade a au moins deux de ces signes, en conclure qu'il a une DESHYDRATATION SEVERE

La réhydratation consiste à proposer un apport hydrique oral à l'enfant après chaque selle liquide. Les solutés de réhydratation orale ou SRO permettent une bonne réhydratation. Depuis mars 2006, leur formule a été améliorée avec une diminution des taux de glucose et de sodium, permettant une diminution de l'osmolarité et une absorption plus rapide des liquides.(39) Le Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques ou GFHGNP a publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant. Ainsi, en plus du SRO, la poursuite de l'allaitement maternel est prônée. En cas d'allaitement artificiel, la reprise rapide dans les quatre premières heures du lait habituel est recommandée. Le lait sans lactose est recommandé uniquement en cas de diarrhées prolongées de plus de 7 jours. Les antiémétiques n'ont pas leur place dans la prise en charge ambulatoire.(40) Les probiotiques vont permettre de diminuer la durée et l'intensité des symptômes, mais n'ont pas apporté de preuves sur un raccourcissement de l'hospitalisation. Ils peuvent cependant être utilisés en complément du SRO. Deux d'entre eux, comme montré dans le tableau 2, ont une recommandation forte par la Société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de la Société européenne d'infectiologie pédiatrique. (41) (42)

Tableau 2: Probiotiques dans le traitement de la GEA. Source : Szajewska H et al. 04/2014

Souche	Qualité de l'évidence	Recommandation	Dosage
Probiotiques avec recommandation positive			
Lactobacillus rhamnosus GGⁱ	pauvre	forte	GG ≥ 10 ¹⁰ CFU/j, durant 5-7 j.
Saccharomyces boulardiiⁱⁱ	pauvre	forte	250-750mg/j, durant 5-7 j.
Lactobacillus Reuteri QSM 17938	très pauvre	peu forte	10 ⁸ -4x10 ⁸ /j, durant 5-7 j.
Lactobacillus acidophilus LB (inactivé)	très pauvre	peu forte	
Probiotiques avec recommandation négative*			
Enterococcus Faecium (SF68 Strain) ⁱⁱⁱ	pauvre	forte	
* Non-recommandé, à cause d'une suspicion d'incorporation de gènes de résistance contre la vancomycine. Produits en Suisse: ⁱ Bi-Gaia®, ⁱⁱ Pérentérol®, ⁱⁱⁱ Bioflorin®			

3.2. Vaccin

3.2.1. Historique

En octobre 1998, aux Etats-Unis, est mis au point le premier vaccin contre le rotavirus : le Rotashield ®. Il s'agit d'un vaccin tétravalent recombinant commercialisé par les laboratoires Wyeth-Ayerst. Le schéma d'administration se fait en 3 doses à 2, 4 et 6 mois. Au premier juin, 1999, 1,5 millions de doses sont administrées et 15 cas d'invaginations intestinales aiguës sont notifiés au VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System). Ce risque était le plus important entre le troisième et le quinzième jour après la première dose de vaccin. Il a été initialement estimé à 1 cas pour 2500, puis revu à la baisse à 1 cas pour 10 000. Ce vaccin est retiré du marché début 2000 et n'a jamais été commercialisé en France.(43)

Dans le relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS en janvier 2006, le comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a émis un avis sur le Rotashield ®. En effet, un article du National Institute of Allergy et Infectious Diseases, National Institute of Health avait publié un article suggérant que le risque d'invagination intestinale était potentiellement diminué si la vaccination était complète avant l'âge de 2 mois. Cependant, même si le risque relatif différait, il existait un chevauchement des intervalles de confiance, ce qui amenait à une absence de significativité des résultats. De plus, trop peu de nourrissons avaient été vaccinés avant l'âge de 60 jours pour en conclure à des résultats exploitables. Ainsi, ces données ont confirmé le risque élevé d'invagination intestinale aiguë chez les nourrissons vaccinés après 60 jours. Les preuves quant à une absence de risque à vacciner les nourrissons avant 60 jours étaient insuffisantes. De plus, les recommandations d'un schéma vaccinal complet avant l'âge de 2 mois seraient difficiles à appliquer en pratique.(44)

L'invagination intestinale aiguë est définie comme la pénétration pathologique d'un segment d'intestin dans le segment sous-jacent, à la manière d'un doigt de gant retourné, provoquant une occlusion intestinale.(45)

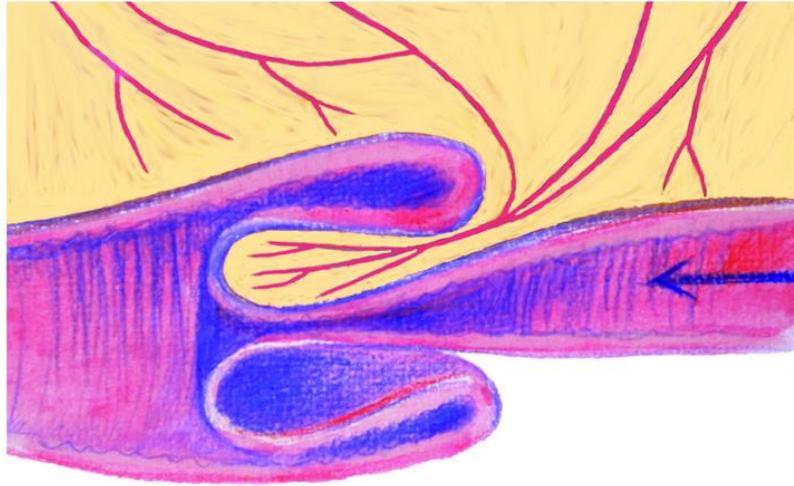


Figure 17: Invagination intestinale aiguë

Source : Micheline Amzallag, pédiatre, Créteil, France 20/06/2017

Différents composants anatomiques vont être comprimés au niveau du collet :

- lymphatiques et veines entraînant un œdème et une hémorragie des muqueuses
- artériels entraînant une ischémie et une nécrose à l'origine de rectorragies
- nerveux entraînant douleurs, pâleur et vomissements

Il existe une triade clinique caractéristique associant douleurs abdominales paroxystiques, vomissements/refus alimentaire et rectorragies. Ces symptômes chez un nourrisson doivent conduire à la réalisation d'une échographie en urgence, qui confirmera le diagnostic en visualisant le boudin d'invagination.(46)

En 2006, deux vaccins obtiennent une autorisation de mise sur le marché européen : Rotarix ® le 29 mai 2006 et produit par les laboratoires Wyeth-Ayerst et Rotateq ® le 27 juin 2006, mis au point par les laboratoires MSD et produit par Sanofi Pasteur.

3.2.2. Les vaccins

Le Rotarix ® est un vaccin monovalent vivant atténué. La voie d'administration est orale et il ne doit jamais être injecté. Du fait de son mode d'administration, il existe une possibilité de régurgitation du vaccin par nourrisson. Dans cette éventualité, le vaccin peut être de nouveau administré grâce à une seconde dose lors de la même consultation. Il est dérivé d'une souche de rotavirus GP1 isolée chez un patient : la souche RIX4414. Il nécessite 2 administrations. La première peut se faire à partir de 6 semaines. Les deux doses doivent être espacées de 4 semaines minimum et le schéma vaccinal doit être fait idéalement avant 16

semaines et en aucun cas après 24 semaines. Ce vaccin est contre-indiqué en cas de malformation congénitale gastro intestinale, d'antécédents d'IIA et chez le nourrisson immunodéprimé. Il peut être administré de façon concomitante avec les autres vaccins inscrits au calendrier vaccinal et administrés avant 24 semaines de vie. Du fait d'un risque connu d'IIA, maximal dans les 7 jours suivant la vaccination, une surveillance des symptômes évocateurs de cette complication doivent être effectuée. Par ailleurs, il existe chez les très grands prématurés un risque d'apnée qui nécessite une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures. Les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhées et irritabilité. Les différentes études ont montré une efficacité supérieure à 90% pendant la première année de vie (47)

Le Rotateq® est également un vaccin vivant atténué, mais à la différence du Rotarix®, il s'agit d'un vaccin pentavalent. Il est obtenu grâce à la co-infection d'une souche parentale bovine et de 4 souches parentales humaines. Il contient les rotavirus réassortants G1, G2, G3, G4 et P1A Il nécessite 3 doses : la première peut se faire à partir de 6 semaines de vie et au plus tard à 12 semaines. Les doses doivent être espacées de 4 semaines au minimum et dans l'idéal, le schéma vaccinal doit être complet entre 20 et 22 semaines. A savoir que la dernière dose peut être administrée si nécessaire à 32 semaines de vie. De même que pour le Rotarix®, en cas de régurgitation lors de l'administration du vaccin et donc de prise incomplète, une deuxième dose en prise unique peut être administrée lors de la consultation. Il ne doit jamais être injecté. Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients, un antécédent d'IIA, une immunodépression et les malformations congénitales gastro-intestinales. Il existe également un risque d'IIA qui est maximal dans les 7 premiers jours, nécessitant la recherche de signes évocateurs par les parents et, comme pour le Rotarix®, il existe un risque d'apnée chez le grand prématuré qui doit conduire à une surveillance respiratoire pendant 48 à 72h. Les principaux effets indésirables sont des infections respiratoires hautes, diarrhées, vomissements et fièvre. Par ailleurs, 5 cas de maladie de Kawasaki se sont déclarés dans les suites de la vaccination avec un risque relatif de 4,9 mais qui est non significatif [IC95 :0,6-239,1]. Plusieurs études ont été réalisées et montrent une efficacité d'au moins 80% sur la réduction des hospitalisations pour GEA à rotavirus. (48)

Pour administrer le vaccin :	
	Ouvrir le sachet protecteur et retirer le tube unidose.
	Faire descendre le liquide du goulot du tube en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon.
	Ouvrir le tube unidose en 2 mouvements simples: 1. Percer le goulot du tube en vissant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage.
	2. Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer.
	Placer l'embout dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Administrer la dose en pressant délicatement le tube jusqu'à ce que celui-ci soit complètement vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans le goulot.)
	Jeter le tube vide et le bouchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

Figure 18: Mode d'administration du vaccin.

Source : mesvaccins.net Rotateq 13/05/2020

3.2.3. Les différents avis

En décembre 2006, le CSHPF émet un avis concernant la vaccination des nourrissons de moins de 6 mois.(49)

Le rotavirus est responsable de gastroentérites sévères avec déshydratation chez le nourrisson. Il coûte au système de santé français 28 millions d'euros par an, son taux d'isolement peut aller jusque 50% en période hivernale, il concerne principalement les nourrissons de 6 à 24 mois et la souche GP1 est la plus fréquente en France. Par ailleurs, il

existe une immunité homotypique et hétérotypique ; ainsi, après une infection, les anticorps vont se diriger vers le sérotype responsable de l'infection mais leur spécificité va s'accroître avec les contacts répétés. Il faut donc que les vaccins confèrent une bonne protection hétérotypique. Les facteurs de sévérité sont liés à l'âge et à la primo-infection. Les épidémies concomitantes de gastroentérite, de grippe et de bronchiolite sont difficiles à gérer pour les services pédiatriques, sans parler des crèches et collectivités. Par ailleurs, le rotavirus est la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie et est responsable d'un allongement de la durée d'hospitalisation. L'efficacité du Rotarix® concernant les gastroentérites sévères a été estimée à 84,7% [IC 95% 71.7% ;92.4%] et celle du Rotateq® à 98% [IC95% 88.3% ;100%]. En ce qui concerne l'efficacité sur les hospitalisations, elle a été estimée à 85% pour le Rotarix® [69.6 ;93.5] et à 95,8% pour le Rotateq® [90.5 ;98.2]. Il n'y avait en théorie pas de risque accru d'invagination intestinale aiguë sans pouvoir exclure une élévation de ce risque. Par ailleurs, les intervalles de confiance concernant ces résultats ne permettaient pas d'éliminer un risque équivalent à celui qui a été observé avec le RotaShield®.

Les rotavirus ne sont pas responsables de toutes les gastroentérites virales (les calicivirus, astrovirus et adénovirus sont également impliqués avec une fréquence respective de 8 à 14%, 2 à 8% et 2 à 6%(50)). Le SRO est primordial pour traiter la déshydratation et éviter les formes sévères mais en France, son utilisation est encore insuffisante. Bien que l'allaitement en France soit faible, celui-ci est un bon moyen pour protéger d'une infection à rotavirus. L'institut de veille sanitaire estime les décès à 13-14 par an. Ils ne sont pas dus à des infections fulminantes et ne sont donc pas évitables uniquement grâce à la vaccination. Enfin, une étude a évalué que la mise en place d'une vaccination systématique avec une couverture de 75% entraînerait un surcoût pour le système de soin français de 68 millions d'euros, compte tenu du prix recommandé du Rotarix® estimé à une soixantaine d'euros et celui du Rotateq® à 45 euros environ. Cependant, en cas de baisse importante du prix de ces vaccins, l'effet sur la diminution de la morbidité serait important.

En conséquence, le CSHPF recommande de différer la recommandation vaccinale et d'améliorer la prise en charge globale des diarrhées aiguës, et notamment de la réhydratation, avant de réémettre un avis deux ans plus tard. Cet avis se basera sur l'évaluation, entre autres, de l'impact de la vaccination dans les pays où elle a été pratiquée en masse, sur ses effets indésirables et sur ses effets sur l'écologie des rotavirus.

En 2010, le Haut Conseil de la Santé Publique émet de nouveau un avis, conformément aux préconisations faites en 2006. Ainsi, une information sur les recommandations de bonnes pratiques des SRO a été réalisée, de même qu'une surveillance des souches de rotavirus et des cas d'invagination intestinale aiguë. En revanche, une évaluation des actions mises en place pour améliorer la prise en charge des diarrhées aiguës et des réhydratations n'a pas été faite. Il y aurait eu, sans pouvoir l'affirmer, au Brésil et en Espagne, une modification des souches de rotavirus circulantes. Dans différents pays (Etats-Unis, Belgique, etc.), un an après son introduction, le pic épidémique de gastroentérite à rotavirus et le nombre de tests positifs ont diminué. Par ailleurs, le développement d'une immunité de groupe a été évoqué. Une étude en France a confirmé ces résultats : avec une couverture vaccinale de 47%, le nombre d'hospitalisation pour GEA chez les moins de 2 ans a été divisé par deux.

En ce qui concerne le risque d'IIA, il était augmenté dans les 7 jours suivant la première dose de Rotarix® et un risque faible ne pouvait être exclu pour le Rotateq®. Ce risque était pour le Rotarix® entre 2 et 2,5 par million d'enfants vaccinés, avec un âge moyen de survenue de 2 mois pour le Rotateq® et de 3 mois pour le Rotarix®.

Au sujet du coût, le rapport coût/efficacité était toujours défavorable. De plus, de l'ADN du circovirus porcin a été retrouvé dans les lots de Rotarix®, sans que cela représente pour autant un danger pour la santé publique. A cette époque, quatre pays européens avaient introduit ces vaccins dans le programme de vaccination : l'Autriche, la Finlande, la Belgique et le Luxembourg.

Ainsi, le HCSP ne recommandait pas la vaccination systématique des nourrissons de moins de 6 mois, mais recommandait par contre de poursuivre l'amélioration de la prise en charge des diarrhées aiguës et des déshydratations chez le nourrisson.(51)

En novembre 2013, le HCSP établit un nouvel avis sur ces vaccins. Ainsi, il a été démontré que les GEA à rotavirus chez les enfants de moins de 3 ans étaient responsables de 155 000 consultations en médecine générale, 30 000 consultations aux urgences pédiatriques et 14 000 hospitalisations. Le nombre de décès était estimé entre 7,6 et 17,3 par an. La prescription de SRO remboursé par la sécurité sociale a augmenté entre 2005 et 2009 mais a eu tendance à se stabiliser à partir de 2010.

Différentes études ont été faites concernant l'efficacité de la vaccination aux Etats-Unis, en Belgique, en Finlande et en Australie. Celle-ci a été estimée à 84% [IC95 78 ;88]. Une étude en Bretagne réalisée entre 2007 et 2008 a montré une efficacité de 98% [IC95 84 ;100].

L'efficacité sur la diminution de l'incidence des GEA nosocomiales a été estimée à 76% [IC95 40,91]. Enfin, grâce à l'immunité de groupe, l'incidence des GEA à rotavirus a également diminué chez les personnes non vaccinées.

Du fait de l'augmentation du risque d'IIA, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié en mettant en avant ce risque dans les sept jours suivant la première dose. En 2012, le taux d'IIA déclaré était de 0,4 pour 100 000 doses pour le Rotarix ® et de 0,9 pour 100 000 doses pour le Rotateq ®. Plusieurs études de sécurité post-AMM ont été réalisées et ont confirmé une augmentation du risque d'IIA dans les sept jours suivant la première dose. Dans les pays où la vaccination était mise en place, la balance bénéfice/risque n'a ainsi pas été remise en cause. Les études ont confirmé l'innocuité quant à la présence de faibles quantités de circovirus porcins. Enfin, la baisse de prix dans certains pays européens a déplacé la balance coût/efficacité en faveur de l'efficacité.

Compte tenu de tous ces éléments, le HCSP a recommandé la vaccination chez les nourrissons de moins de 6 mois, avec des doses à 2, 3 et 4 mois pour le Rotateq ® et 2 et 3 mois pour le Rotarix ®. Cependant, la vigilance devait être maintenue concernant le nombre d'IIA et la surveillance des souches virales. Il a également insisté sur le fait que ce risque augmenté d'IIA devait être clairement expliqué aux parents, avec les signes cliniques évocateurs.(52)

En avril 2015, à la demande de la Direction Générale de la Santé, le HCSP a réévalué son avis de novembre 2013. Au 31 octobre 2014, après plus de 1 million de doses vendues, 508 effets indésirables dont 201 graves ont été signalés dont 47 IIA : 33 après la première dose, 8 après la deuxième dose et une après la troisième dose. Deux nourrissons n'ont pas survécu à cette IIA, mais chez l'un des deux, l'imputabilité du vaccin n'a pu être prouvée. De plus, l'évolution fatale était corrélée chez ces deux cas à une prise en charge tardive. Dans le monde, 1594 cas d'IIA ont été déclarés. Parmi eux, une vingtaine ont été fatales. La responsabilité du vaccin n'a pas pu être éliminée, même si d'autres facteurs étaient présents, tels que des antécédents médicaux digestifs. Plusieurs études ayant été réalisées au Brésil, aux Etats-Unis, au Mexique et en France ont toutes montré un excès de risque d'IIA dans les sept jours suivant la première dose.

Ainsi, du fait de l'évolution défavorable de certains cas d'IIA, même s'ils sont liés à une prise en charge tardive, le HCSP a suspendu sa recommandation de vaccination des nourrissons en population générale.(53)

Par conséquent, la HAS a considéré en 2015 que le service médical rendu pour le Rotarix® était insuffisant pour une prise en charge au titre de la solidarité nationale. Elle lui a donc donné un avis défavorable à l'inscription des spécialités remboursables.(47) Il en a été de même pour le Rotateq®.(48)

R. Cohen et al.(54) ont décrit et comparé le calendrier vaccinal français à celui des autres pays. Ainsi, les vaccins Rotarix® et Rotateq® sont inscrits au calendrier de 6 des 7 pays limitrophes : Belgique, Luxembourg, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne et Italie. La rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur de la vaccination en France, Cependant, le nombre de décès évitables par la vaccination est le même que pour le vaccin contre les IIM C : 10 à 20 par an. Enfin, malgré les données préoccupantes rapportées par le HCSP en 2015 sur les cas d'IIA, aucun pays qui proposait la vaccination n'a modifié sa politique vaccinale sur ces vaccins. Ainsi, Infovac propose un calendrier vaccinal (*Figure 27*) où les vaccins Rotarix® et Rotateq® sont inclus. En revanche, ces vaccins restent à la charge des familles, ce qui entraîne un coût non négligeable de 120 euros environ. Néanmoins, des données encourageantes sur une étude cas témoins montrent une efficacité de 90% du Rotateq avec un schéma à deux doses (schéma qui a d'ailleurs été adopté au Québec).

3.2.4. En dehors de la France

En avril 2014, un article a été publié pour analyser les résultats des différentes études concernant l'IIA suite à la vaccination contre le rotavirus. Ainsi, le risque minime mais réel d'IIA a été démontré dans les différentes études, mais la vaccination prévient les complications des GEA à rotavirus. Aux Etats-Unis, la vaccination évite 170 000 passages aux urgences et 53 000 hospitalisations contre 45 à 213 IIA. En Australie, depuis l'introduction du vaccin, 6 500 hospitalisations sont évitées chaque année contre 14 IIA. De ce fait, d'après cet article, le rapport bénéfice/risque de la vaccination est en faveur du bénéfice.(55)

Le Conseil Supérieur de la Santé belge a émis en juillet 2015 un avis concernant le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le rotavirus en Belgique suite à l'avis défavorable du HCSP et aux deux décès par IIA. Le CSS belge a confirmé par les résultats des différentes études, un risque réel mais infime d'IIA. « A l'exception des données françaises », le CSS a considéré ce risque comme faible. De plus, compte tenu de

l'importance du vaccin sur la réduction du nombre d'hospitalisations, des visites aux urgences et parfois des décès dus au rotavirus, le CSS a confirmé les bénéfices de la vaccination. L'étude de Dessai a montré que le rapport bénéfice/risque pour un décès était de 71 pour 1 et que celui pour une hospitalisation était de 1093 pour 1. De plus l'étude de Clark a montré qu'une admission pour une invagination en évite 375 pour GEA sévère à rotavirus ; pour un décès sur invagination, 88 sur GEA sévère à rotavirus sont évités. En Belgique, le taux d'hospitalisations pour GEA sévère à rotavirus est passé de 46/100 000/an avant la vaccination à 12,3/100 000/an après la vaccination. Quant au taux de décès, il est passé de 0,7/100 000/an à 0,2/100 000/an entre 2008 et 2010. Dans ce contexte, malgré les informations en France, « en contradiction avec d'autres études », le CSS n'a pas révisé son avis favorable à la vaccination contre le rotavirus. De plus, la bonne gestion des cas d'IIA spontanés ou provoqués par ces deux vaccins en Belgique a été confirmée.(56)

Concernant le calendrier vaccinal des différents pays européens, la vaccination contre le rotavirus est recommandée en :

- | | | |
|---------------------|-------------|---------------|
| -Autriche | -Italie | -Allemagne |
| -Belgique | -Lettonie | - Royaume-Uni |
| -République Tchèque | -Lituanie | -Grèce |
| -Estonie | -Luxembourg | -Suède(57) |
| -Finlande | -Norvège | |
| -Pologne | -Irlande | |

Rotavirus Infection: Recommended vaccinations								
	Weeks	Months						
	6	2	3	4	5	6	7	
Austria		ROTA (1)					ROTA	
Belgium		ROTA	ROTA	ROTA (2)				
Bulgaria								
Croatia								
Cyprus								
Czech Republic	ROTA (3)	ROTA (3)	ROTA (3)					
Denmark								
Estonia		ROTA	ROTA	ROTA (2)				
Finland		ROTA	ROTA		ROTA			
France								
Germany	ROTA	ROTA	ROTA (2)					
Greece		ROTA		ROTA		ROTA		
Hungary								
Iceland								
Ireland		ROTA		ROTA				
Italy					ROTA (1)			
Latvia		ROTA		ROTA		ROTA (2)		
Liechtenstein								
Lithuania		ROTA		ROTA		ROTA		
Luxembourg		ROTA	ROTA					
Malta								
Netherlands		RV1 (4)	RV1 (4)					
Norway	RV1		RV1					
Poland		ROTA						
Portugal								
Romania								
Slovakia								
Slovenia								
Spain								
Sweden	ROTA		ROTA		ROTA (2)			
United Kingdom		RV1 (5)	RV1 (6)					

Footnotes:

1: Two or three doses depending on the vaccine used (3rd dose only for pentavalent rotavirus vaccines)

2: 3rd dose only for pentavalent rotavirus vaccines

3: Recommended only. Vaccination not funded by the National Health system or health insurance.

4: Vaccination recommended for specific risk groups from June 2020, to include: pre-terms born <37 gestation weeks; infants born

5: Recommended at 8 weeks

6: Recommended at 12 weeks

Tableau 3:infection à rotavirus, recommandations vaccinales Source : vaccine Scheduler

4. MENINGOCOQUE : GENERALITES ET VACCINATION

4.1. Généralités

4.1.1. Introduction

Le méningocoque, ou *Neisseria meningitidis*, est une bactérie de la famille des *Neisseriaceae*. Il s'agit d'un diplocoque Gram négatif, encapsulé, aérobie stricte. La paroi du méningocoque contient une endotoxine. Il existe 13 sérogroupes qui dépendent du

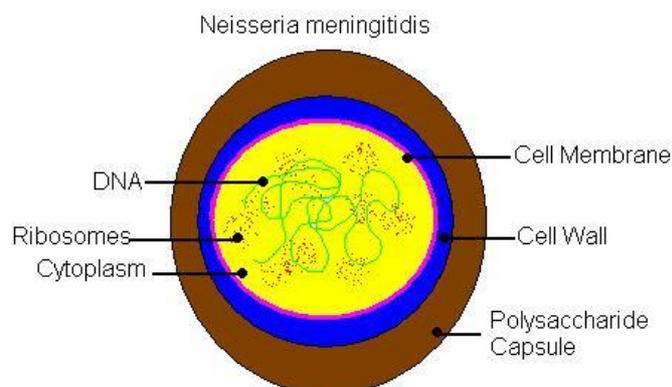


Figure 19: *Neisseria Meningitidis*

Source : Daniel G 17/02/2008

polysaccharide capsulaire. Les antigènes polysaccharidiques sont libérés dans le sang, le liquide céphalorachidien et les autres liquides biologiques en cas de méningococcémie. Les antigènes polysaccharidiques des sérogroupes A et C vont permettre la production d'anticorps immunisants. (58) Les sérogroupes A, B, C, Y et W135 sont les plus fréquents. En Europe et en Amérique, ce sont les sérogroupes B et C qui sont les plus répandus, tandis qu'en Afrique et en Asie, ce sont les sérogroupes A et C qui prédominent. (59)

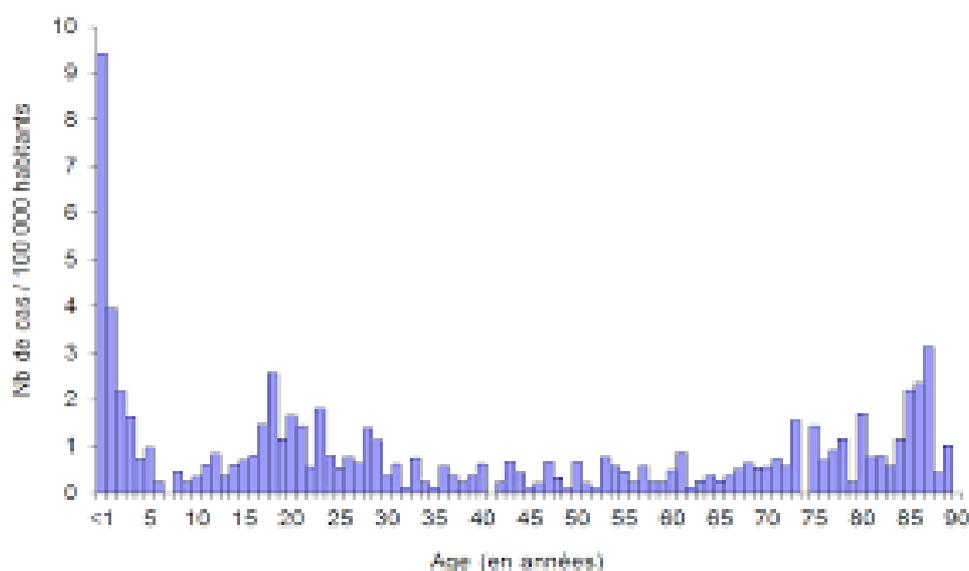


Figure 20: Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2017

Source : Santé publique France Les infections invasives à méningocoque en 2017 (31/12/2017)

4.1.2. Transmission et épidémiologie

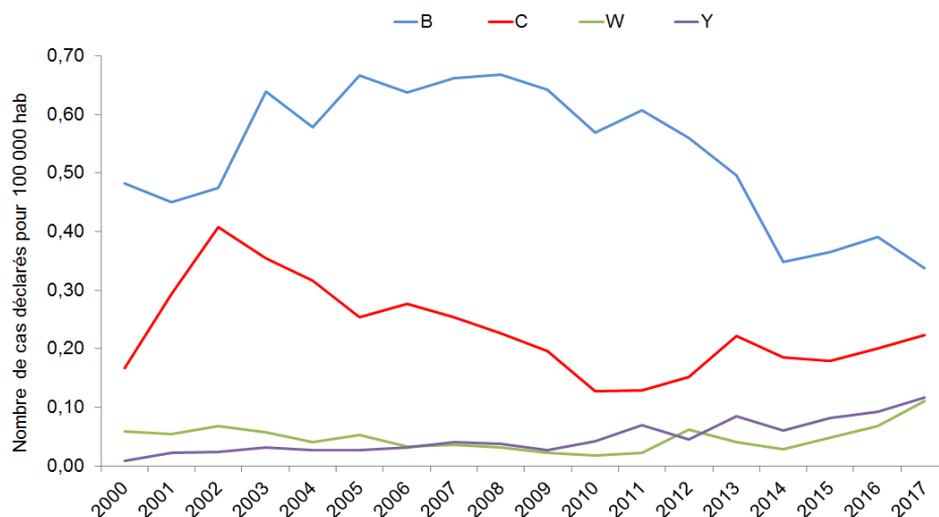


Figure 21: Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2017

Source : Santé publique France Les infections invasives à méningocoque en 2017 (31/12/2017)

En France, il existe principalement 4 sérogroupes : B (40 à 50%), C (20 à 30%), W (10 à 15%) et Y (10 à 15%). Ils sont responsables d'environ 500 infections invasives à méningocoque (IIM) chaque année et de 50 à 60 décès par an.(60) Ce taux est stable depuis plusieurs années, même s'il y a eu une légère augmentation du taux d'incidence depuis 2010. En 2017, le taux de déclaration était de 0,82/100 000 habitants, mais après correction de la sous-déclaration, ce taux s'élevait à 0,91/100 000 habitants. L'âge médian est de 24 ans. L'infection est la plus fréquente chez les moins de 1 an avec un taux de 9,4/100 000 habitants. Ce taux est de 2,1/100 000 habitants chez les enfants de 1 à 4 ans, de 1,3/100 000 habitants chez les jeunes de 15 à 24 ans et de 2,2/100 000 habitants chez les plus de 85 ans.(61)

Il existe un pic hivernal. La majorité des cas survient de manière épisodique sur l'ensemble du territoire, mais il existe des foyers hyper-endémiques. 90% des cas de méningites dans le monde sont localisés au niveau de la « ceinture de la méningite ». Il s'agit d'une zone subsaharienne où la méningite est présente de façon endémique avec des pics épidémiques pouvant aller jusque 1 000 cas/100 000 habitants. La mortalité s'élève à plus de 10% et les séquelles neurologiques entre 10 et 20%. Les épidémies surviennent durant la saison sèche. Initialement, les sérogroupes A et C étaient les plus importants mais depuis 2000, le sérotype W 135 a émergé et a été responsable d'épidémies.(62)

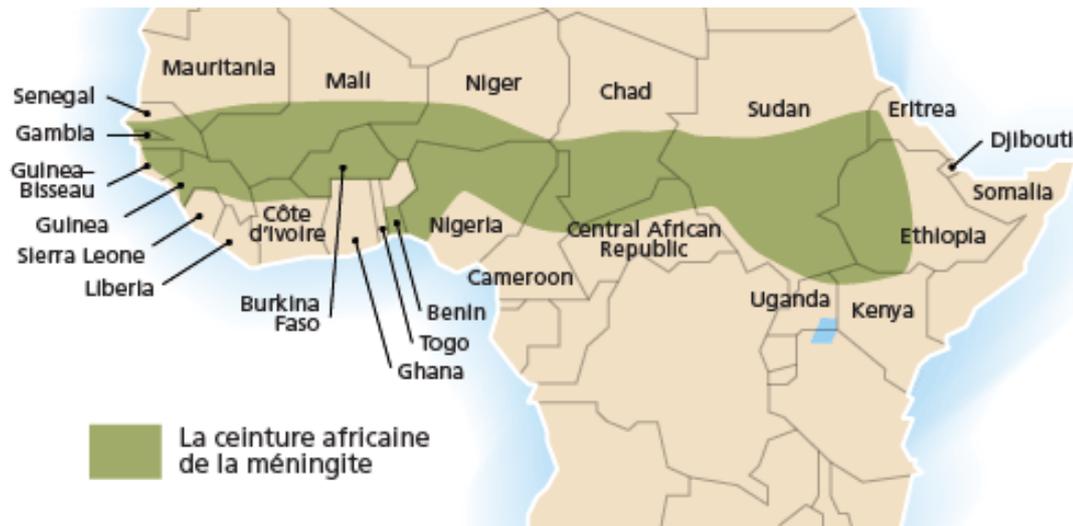


Figure 22: La ceinture de la méningite en Afrique

Source : Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique OMS, 2ème édition, who/emc/bac/98.3, Genève, OMS, 1998

La bactérie est strictement humaine. Elle est commensale de la cavité rhinopharyngée. Il existe un portage chez 10% de la population, mais il ne conduira que dans de très rares cas à une IIM. La transmission est interhumaine directe par les sécrétions rhinopharyngées.(63) Elle nécessite un contact étroit de moins d'un mètre et prolongé de plus d'une heure. La durée de contact a peu d'importance en cas de toux et d'éternuements.(64)

Le méningocoque a un temps de survie très court en dehors de l'hôte. Par ailleurs, il est inactivé par la chaleur humide à 121°C après plus de 15 minutes et par la chaleur sèche à 160°C après plus d'une heure.(59)

4.1.3. Physiopathologie et clinique

Il existe 10% de porteurs asymptomatiques. Trois mécanismes expliquent le passage à une infection invasive : l'apparition d'une souche hypervirulente, une susceptibilité individuelle et la présence de lésions de l'épithélium naso-pharyngé, conséquence par exemple d'une infection virale. Les protéines de la membrane externe ainsi que les pili vont permettre l'adhésion de la bactérie aux cellules de cet épithélium. La bactérie va passer la barrière rhino-pharyngée et va ensuite disséminer par voie hématogène. Sa capsule polysaccharidique va la protéger de la phagocytose et la libération des endotoxines dans la circulation va être responsable d'un choc toxique. Si la bactérie franchit la barrière hémato encéphalique, elle peut alors se multiplier dans le liquide cébrospinal, entraînant par conséquent une méningite.(63)

Il y a deux principales formes cliniques en cas d'IIM :

- La méningite
- La méningococcémie

Il existe cliniquement un syndrome méningé dont les symptômes sont des céphalées violentes en casque avec une photophobie, des nausées et des vomissements en jet et une raideur de nuque. Une hyperthermie est également présente. En cas



Figure 23: Purpura fulminans

Source : Collège national des enseignants de dermatologie 03/2011

d'atteinte encéphalique ou de choc septique, le patient peut présenter des symptômes neurologiques centraux à type de troubles des fonctions supérieures et de la vigilance. Un purpura peut également se rencontrer et doit faire rechercher en urgence un purpura fulminans : il s'agit d'un purpura vasculaire qui s'étend en taille et en nombre en quelques minutes à quelques heures avec au moins un élément ecchymotique ou nécrotique de plus de 3 millimètres de diamètre.

La recherche de signes de gravité, à savoir purpura extensif, signes de focalisation neurologique (rares en cas de méningite à méningocoque), Glasgow <11, signes de souffrance du tronc cérébral, état de mal convulsif et instabilité hémodynamique, doit être absolument faite le plus rapidement possible.(65)

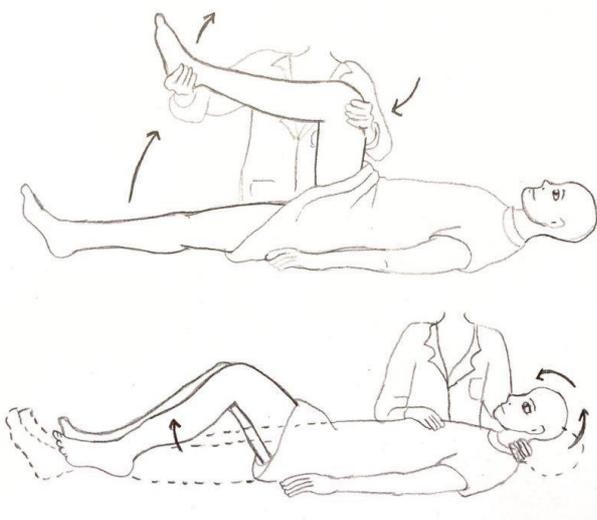


Figure 24: Signes de Kernig et de Brudzinski

Les signes de Kernig et de Brudzinski peuvent accompagner la raideur de nuque. Le premier correspond à l'impossibilité de fléchir les membres inférieurs sur le tronc à angle droit, provoquant douleur lombaire et flexion des genoux. Le deuxième correspond à une flexion involontaire des membres inférieurs lors de l'anté-flexion de la tête. Parfois, les réflexes tendineux et cutanés peuvent être atteints, se traduisant par des Réflexes ostéo-tendineux (ROT) vifs et un signe de Babinski.(66)

Chez le nourrisson et l'enfant, ces symptômes sont beaucoup moins spécifiques. Ainsi, avant 12 mois, l'absence de raideur de nuque ne peut faire exclure une méningite. Au début de la maladie, les signes au premier plan peuvent être respiratoires ou gastro-intestinaux sur un fond d'hyperthermie. Un bombement de la fontanelle, plutôt qu'une raideur méningée, peut être constaté chez le nourrisson. Une atteinte du système nerveux central peut également se voir avec des symptômes allant d'une irritabilité au coma. Des crises convulsives sont observées chez 20% des enfants.(67)

4.1.4. Diagnostic

La ponction lombaire est un des éléments clés du diagnostic. 2 à 3 millilitres de LCS vont être prélevés. Un liquide trouble macroscopiquement va orienter vers une origine bactérienne. Le liquide doit être acheminé le plus rapidement possible, du fait de l'urgence diagnostique et thérapeutique, mais aussi parce que le méningocoque (et le pneumocoque en cas de méningite à pneumocoque) est une bactérie fragile. Plusieurs analyses vont être demandées :

- Biochimique : glycorachie qui orientera vers une origine bactérienne si $<0,4$ x glycémie capillaire, lactates ($>3,2$ mmol/l) et protéinorachie (en général >1 g/l)
- Cytologique avec une prédominance de PNN en cas d'origine bactérienne (plus de 20 leucocytes/mm³ et plus de 50% de PNN)
- Bactériologique : examen direct avec coloration de Gram (positif dans 60% des cas), culture et antibiogramme.

La détermination du sérotype est indispensable pour la prise en charge des cas contacts.

Cette ponction sera contre-indiquée en cas de signes évocateurs d'un processus expansif intracrânien, de signes d'engagement cérébral, de crises convulsives persistantes, d'une instabilité hémodynamique ou respiratoire, ou d'un purpura fulminans.

Des hémocultures doivent également être prélevées et traduiront une méningococcémie en cas de positivité.(65)

4.1.5. Traitement

Les IIM sont une urgence thérapeutique avec appel téléphonique systématique au SAMU-Centre15 en cas de purpura fulminans. Elles nécessitent une hospitalisation en urgence avec organisation d'un transport médicalisé, si la distance séparant le patient de l'hôpital le permet. Une précaution « gouttelettes » est indispensable et sera levée 24 heures

après le début d'une antibiothérapie efficace. En cas de purpura fulminans pré-hospitalier ou d'une distance patient hôpital supérieure à 90 minutes, l'antibiothérapie doit être débutée d'emblée avec une dose unique de Ceftriaxone (1 gramme chez l'adulte et 50mg/kg chez l'enfant). Dans les autres cas, cette injection sera effectuée après prélèvement des hémocultures en cas de purpura fulminans hospitalier, ou après la ponction lombaire en cas de LCS trouble. L'antibiothérapie doit être débutée au plus tard dans l'heure suivant le début de la prise en charge. L'antibiothérapie probabiliste sera ensuite relayée en l'absence de résistance, par de l'amoxicilline en intraveineuse, pour une durée de 4 jours en cas d'évolution favorable, ou pour une durée de 7 jours dans le cas contraire.(65)

Du fait de la forte contagiosité de l'infection, les cas contacts doivent être traités de manière prophylactique. Ainsi, les personnes ayant été exposées aux sécrétions rhinopharyngées dans les 10 jours précédents l'hospitalisation d'une IIM sont considérés comme cas contacts. L'ARS va organiser la prophylaxie de ces cas contacts puisque les IIM font partie des maladies à déclaration obligatoire. Cette déclaration est effectuée au service de veille et de gestion sanitaire de l'ARS via une plateforme téléphonique disponible 7jours/7 et 24h/24. La prophylaxie comprend une chimioprophylaxie qui doit être réalisée le plus rapidement possible et au plus tard 10 jours après le dernier contact. Elle est composée de rifampicine, à raison de 600mg matin et soir (20mg/kg/j entre 1 mois et 12 ans) pour une durée de 4 jours. Du fait de la faible durée de protection de cette chimioprophylaxie, la vaccination sera indiquée chez les sujets contacts de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du cas index. Il n'existe des vaccins que pour les sérogroupes A, C, Y et W135. Le vaccin contre le séro groupe B n'est indiqué dans ce cas qu'aux grappes d'IIM ou dans les zones d'endémie ou d'hyper-endémie.(63)

4.1.6. Conséquences

Les méningites à méningocoques entraînent le décès dans 10 à 12% des cas. Quant aux séquelles, elles s'élèvent entre 10 et 20%.(68) En 2017, sur tous les cas d'IIM déclarés en France, il y a eu 12% de décès. Ce taux allait jusque 20% en cas de purpura fulminans. Le séro groupe B a le taux de létalité le plus faible, à 5%, tandis que le séro groupe W est le plus mortel (23% de décès). Le séro groupe C est, quant à lui, responsable de 14% de décès. Dans tous les sérogroupes, le groupe d'âge le plus touché par les décès est le groupe des 60 ans et plus.(61)

Les complications sont de différents types :

- Amputation : en cas de purpura fulminans avec lésions ischémiques. Ces amputations de membres nécessitent des greffes cutanées et un traitement orthopédique.(69)
- Neurologiques déficitaires : elles sont les plus souvent d'origine ischémique mais parfois d'origine suppurative ou par épanchement sous dural et nécessitent une imagerie pour décider de la prise en charge thérapeutique. Une atteinte de la moelle épinière entraîne paraplégie ou quadriplégie dont le pronostic est réservé.
- Epilepsie séquellaire : Elle est souvent précédée de crises convulsives généralisées et tardives ou de crises focales, notamment si elles sont prolongées et répétitives.
- Auditives : il en existe deux types :

-Surdité de transmission : précoce, transitoire et d'évolution favorable avec l'antibiothérapie

-Surdité de perception : elle est due à l'inflammation du nerf auditif ou à une vasculopathie. Elle peut également être due à une contamination de la cochlée. Cette surdité est précoce, le plus souvent bilatérale. Bien que la régression se fasse parfois plusieurs semaines après la guérison de l'IIM, dans 10% des cas, elle est définitive avec développement d'une mutité chez le nourrisson.(70)

4.2. Le vaccin Bexsero®

4.2.1. Généralités

En décembre 2010, le laboratoire Novartis dépose une demande d'AMM pour un nouveau vaccin contre le méningocoque B : Bexsero ®. Il s'agit d'un vaccin inerte protéique multi-composé. Il est constitué de trois antigènes protéiques sous capsulaires recombinants et du composant OMV du vaccin MenZB ®. Les essais de phase III ont montré un pouvoir immunogène important ainsi qu'une bonne tolérance.(71) Cette AMM est obtenue à Bâle le 22 janvier 2013 chez les sujets à partir de 2 mois.(72)

Le Bexsero(73) est composé de 4 antigènes :

- Une protéine de fusion recombinante NHBA
- Une protéine recombinante NadA
- Une protéine de fusion recombinante fHbp
- Des vésicules de membrane externe (OMV)

Le vaccin stimule la production d'anticorps qui vont reconnaître ces antigènes. Les souches de méningocoque B qui vont produire ces antigènes à un taux suffisamment important pourront être éliminées par ces anticorps. Il s'agit d'un vaccin inerte protéique multicomposé avec comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium.

Le vaccin s'administre par voie intramusculaire dans la face antéro-externe de la cuisse chez le nourrisson et dans le deltoïde chez le sujet plus âgé. Le schéma vaccinal dépend de la tranche d'âge :

- Chez les nourrissons de 2 à 5 mois, la primovaccination consiste en 3 doses espacées d'un mois d'intervalle, suivie d'une dose de rappel entre 12 et 15 mois. Un deuxième schéma vaccinal est possible depuis peu avec une primovaccination composée de 2 doses espacées de 2 mois minimum, suivie d'une dose de rappel entre 12 et 15 mois. Il faut un minimum de 6 mois entre la primovaccination et le rappel et celui-ci ne doit pas être administré au-delà de 24 mois même en cas de retard.
- Chez les nourrissons de 6 à 11 mois, la primovaccination nécessite également 2 doses espacées de 2 mois minimum, mais la dose de rappel est effectuée au cours de la deuxième année. L'intervalle entre la primovaccination et la dose de rappel doit être au minimum de 2 mois.
- Chez l'enfant entre 12 et 23 mois, la dose de rappel nécessite un intervalle avec la primovaccination de 12 à 23 mois. Cependant, le besoin d'une dose de rappel, ainsi que le moment de son administration n'ont pas encore été démontrés.
- Chez l'enfant de 2 à 10 ans, ainsi que chez l'adolescent et l'adulte, la primovaccination nécessite 2 doses espacées d'un mois minimum, avec une dose de rappel uniquement chez les enfants qui présentent un risque continu d'exposition à l'infection.(74)

Le Bexsero® peut être administré de façon concomitante avec les autres vaccins du calendrier vaccinal. Cependant, en raison du risque de fièvre plus important en cas de co-administration avec les autres vaccins, la prise d'un antipyrétique à visée prophylactique peut être envisagée. Les effets indésirables les plus fréquents sont, chez le nourrisson et l'enfant, troubles alimentaires, somnolence, pleurs inhabituels, céphalées, nausées et vomissements, rash, arthralgies, fièvre, sensibilité au point d'injection.

Les différentes études réalisées sur l'immunogénicité du vaccin montrent une réponse immunitaire qui diminue dans le temps, mais il existe tout de même une immunité mémoire avec un taux d'anticorps élevé suite à une dose de rappel.(73)

4.2.2. Les différents avis

Le 25 octobre 2013, le HCSP émet un avis sur le Bexsero ®. En l'absence de données d'efficacité clinique disponibles, une durée de séroprotection limitée à 6-12 mois après la vaccination complète, un schéma vaccinal lourd (à l'époque la primovaccination nécessitait 3 doses, suivies d'une dose de rappel), une absence de données disponibles sur l'efficacité sur le portage rhinopharyngé, d'un rapport coût/efficacité défavorable et des incertitudes sur l'efficacité du vaccin sur les IIM non B, le HCSP n'a pas recommandé ce vaccin dans la population générale, et ce malgré la sévérité des IIM, l'absence d'alternative pour la prévention des IIM B et des données d'immunogénicité favorables.

En revanche, il le recommande chez les personnels de laboratoire travaillant sur le méningocoque, les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément, celles porteuses d'un déficit en properdine, en cas d'asplénie ou chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il est également recommandé dans certaines situations particulières : dans les grappes de cas (deux cas d'IIM B dans une même collectivité, dans un délai inférieur ou égal à 4 semaines et rattachables à des souches identiques), et dans les situations épidémiques. Par ailleurs, la vaccination prophylactique n'est pas recommandée chez les sujets contacts de cas sporadiques.(75)

En juin 2014, la commission de la transparence a émis un avis concernant le Bexsero®.

- Concernant l'immunogénicité, les différentes études réalisées ont montré chez le nourrisson de 2 à 5 mois une séroprotection. Cependant, elle a tendance à diminuer rapidement. Par ailleurs, les études ont également montré une immunité mémoire avec un taux d'anticorps plus important après la dose de rappel qu'après la primovaccination.
- Concernant le portage rhinopharyngé, les études ont montré une diminution de 24,2% du portage des sérogroupe B, C, W et Y sans qu'une diminution isolée du portage du sérogroupe B n'ait pu être démontrée.

- Concernant la protection sur les souches de méningocoques circulantes, une étude a évalué la protection sur ces souches. Sur 1052 souches invasives, la couverture a été estimée à 78% et sur 200 souches invasives ayant circulé en France entre 2007 et 2008, cette couverture était estimée à 85%.
- Le premier rapport périodique de pharmacovigilance n'a pas émis de doute quant à une éventuelle mauvaise tolérance du vaccin.

Ainsi, même si la réponse vaccinale est jugée élevée, la séroprotection baisse de façon rapide dès 6 mois après la primovaccination. Cependant, cette baisse varie en fonction des antigènes vaccinaux. De plus, une immunité mémoire a été observée après la dose de rappel. La durée de séroprotection et la nécessité de rappels n'ont donc pas pu être établies.

La commission a estimé que le service médical rendu par Bexsero® est important dans l'immunisation active, mais seulement dans les populations cibles définies par le HCSP et a donc donné un avis favorable à l'inscription de ce vaccin sur la liste des spécialités remboursables pour les populations cibles.(76)

En juillet 2019, la HAS a réévalué ses recommandations sur le Bexsero®. Elle a conclu que, du fait de l'absence de nouvelles données suffisamment nombreuses, elle ne pouvait réévaluer l'indication du vaccin. Elle a juste approuvé la simplification du schéma vaccinal avec une primo-vaccination à deux doses. Pour le reste, une analyse des différentes études et des données de la littérature disponibles est nécessaire. Les nouvelles recommandations devaient être publiées en janvier 2020.(77)

Cette situation se retrouve lorsqu'on considère la vaccination contre la méningite C. En effet, le 08 mars 2002, le conseil supérieur d'hygiène publique en France émet un avis sur la vaccination contre le méningocoque C. Considérant entre autres que l'incidence de la méningite était beaucoup plus faible en France qu'au Royaume-Uni (où la vaccination avait déjà été instaurée au calendrier vaccinal), que la durée de surprotection était mal connue, tout comme les interactions potentielles lors d'une injection avec d'autres vaccins, le conseil supérieur n'avait pas recommandé cette vaccination à la population générale mais uniquement dans les populations à risque.(78) A la séance du 15 novembre 2002, le CSHPF a confirmé qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination contre la méningite C à l'ensemble de la population.(79)

Il aura fallu attendre juin 2009 pour que le Haut Conseil de Santé Publique recommande la vaccination des nourrissons de 12 à 24 mois avec une extension de la vaccination jusqu'au 24 ans révolus. Cependant, il jugeait que le rapport coût/efficacité était défavorable.(18)

Une étude réalisée en avril 2014 a voulu évaluer la perception des médecins (généralistes, spécialiste et pédiatres) suite à l'AMM du Bexsero®. 91% des médecins étaient favorables à la vaccination. Cependant, elle était rarement pratiquée (18%), principalement du fait de son absence de remboursement (62%). Les médecins se posaient également la question sur son efficacité sur le portage, l'efficacité sur le terrain et la durée de protection.(80)

En 2019, Infovac a réalisé une enquête sur les infections invasives à méningocoque auprès de médecins généralistes ou pédiatres. 1198 personnes ont répondu, plus de 90% des médecins interrogés pensent que le vaccin Bexsero® devrait être inscrit au calendrier vaccinal. 70% des généralistes et 30% des pédiatres ne la proposent pas, notamment du fait de l'absence de remboursement, de son absence de recommandation en population générale, et de son coût trop important.(81)

En décembre 2019, R. Cohen et al.(54) ont émis un avis sur le calendrier vaccinal français. Le Bexsero® est inscrit au calendrier de deux pays limitrophes : le Royaume-Uni et l'Italie. En considérant l'intérêt individuel de l'enfant, ils préconisent la vaccination contre la méningite à méningocoque B. Cependant, n'étant pas considéré comme un problème de santé publique, il n'est pas remboursé. En outre, du fait de l'émergence du sérogroupe W, il y aurait un intérêt à proposer une injection du vaccin Menveo® à l'adolescence (le vaccin Nimenrix® est d'ailleurs proposé à la place du Neisvac® chez le nourrisson en Espagne, en Suisse, au Royaume-Uni, en Belgique et en Italie).

T. Muhamed-Kheir et al.(82) ont évalué l'évolution des méningococcémies en France. Le sérogroupe B est le plus fréquent chez le nourrisson. Ce vaccin n'a certes, pas d'efficacité sur le portage, mais celui-ci est faible dans cette tranche d'âge. Par ailleurs, ce vaccin est relativement bien toléré (fièvre fréquente, mais qui peut être anticipée par la prise d'antipyrétiques en prophylactique). D'autre part, il est important de prendre en compte les complications grave de l'IIMB, avec des séquelles lourdes à type d'amputation, surdité etc., et de les expliquer aux familles. Cela pourrait en effet, les faire adhérer à la vaccination. De plus, l'incidence du sérogroupe W est en augmentation en Europe. Il existe de surcroît, un brassage de populations par le tourisme et les échanges étudiants type Erasmus.

De ce fait, il serait intéressant de proposer la vaccination Menveo® aux adolescents et d'intégrer le vaccin Bexsero® au calendrier vaccinal des nourrissons.

4.2.3. En dehors de la France

Plusieurs études ont été réalisées notamment sur l'immunogénicité du vaccin :

- Une première étude réalisée en 2017 a évalué la persistance des anticorps bactéricides humains jusque l'âge de 4 ans et sur l'immunité d'une dose de rappel à 48 mois. Les enfants de 12 à 23 mois recevaient 2 doses de primo-vaccination du 4CMenB (abréviation du Bexsero dans la littérature scientifique), suivie d'une dose de rappel 12 à 24 mois plus tard. Cette étude a mis en évidence une diminution des anticorps bactéricides humains à 4 ans et l'effet amplificateur sur le système immunitaire de la dose de rappel. Un rappel pourrait être utile pour booster le système immunitaire chez les enfants à risque accru de maladie.(83)
- Une autre étude (méta analyse) en 2018 a étudié l'immunogénicité, sa persistance et la sécurité du vaccin. Elle a conclu que la sécurité du vaccin était bonne, de même que la réponse immunitaire à 30 jours, mais qu'une dose de rappel était nécessaire pour prolonger la séroprotection contre la souche M10713. L'immunogénicité était élevée à 6 mois pour les souches 5/99 et M10713, mais insuffisante pour la souche NZ98/254.(84)
- Un article a été publié en 2019, évaluant la persistance de l'activité bactéricide jusque 7,5 ans après la vaccination au Canada et en Australie. Le dosage des anticorps bactéricides sériques du complément humain (HSBA) a été utilisé pour évaluer cette réponse. Les taux d'anticorps ont effectivement baissé 4 et 7,5 ans après la vaccination, mais restaient tout de même plus élevés que chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées, sauf pour les anticorps NHBA (antigène de liaison à l'héparine de Neisseria). Les personnes ayant réalisé l'étude ont tout de même des liens d'intérêt avec GSK et Novartis.(85)
- Enfin, une dernière étude a évalué la persistance des anticorps et les rappels à travers 8 études précédemment publiées. Les anticorps HSBA sont restés élevés chez 76 à 100% des enfants 24 à 36 mois après la primo-vaccination et chez 84 à 100% après la primovaccination pendant la deuxième année de vie. Les anticorps qui persistaient au taux le plus élevé étaient les NHBA et NadA (adhésine A de Neisseria) par rapport

aux anticorps PorA et fHbp (protéine de liaison du facteur H). Les auteurs ont également des liens d'intérêt avec GSK.(86)

- En septembre 2015, le Royaume-Uni a introduit le Bexsero® au calendrier vaccinal. Le Public Health England a réalisé une étude qui montre que 3 ans après son introduction, les cas de méningite B étaient diminués de 62% chez les enfants ayant reçu au moins deux doses de vaccin. En 2019, la couverture vaccinale pour le Bexsero® était de 92% pour la primovaccination et de 88% pour la dose de rappel.(87)

Dans les pays européens, la vaccination contre la méningite à méningocoque B est au calendrier vaccinal de plusieurs pays :

- Autriche
- Lituanie
- Royaume-Uni
- Royaume-Uni
- Irlande
- Italie

Il est recommandé chez les populations à risque :

- Belgique
- Luxembourg
- Grèce
- République Tchèque
- France

5. PRATIQUES ET AVIS DES MEDECINS GENERALISTES DE LORRAINE A PROPOS DU ROTARIX®/ROTATEQ® ET DU BEXSERO®

5.1. Introduction

Le calendrier vaccinal français est en constante évolution. Ainsi, initialement non recommandé en population générale en mars 2002(78), le vaccin méningococcique C sera finalement recommandé chez tous les nourrissons en juin 2009(79) et inscrit au tableau des spécialités remboursables en octobre 2009.

Le vaccin contre la méningite à Méningocoque B, Bexsero®, et les vaccins contre la gastroentérite à Rotavirus, Rotarix® et Rotateq® ne sont pas recommandés par la HAS en France. Cependant, certains médecins, en particulier les pédiatres, informent les parents sur la possibilité de vaccination contre ces 2 pathologies, ces vaccinations restant alors à la charge de la famille ou de certaines mutuelles. Ces vaccinations sont recommandées par des sociétés savantes pédiatriques françaises (AFPA, GPIP, INFOVAC).

Deux sondages ont été réalisés par Infovac.

Le premier évaluait à 21,7% la proportion de généralistes qui continuaient de proposer le vaccin contre le rotavirus à leurs patients (il était de 45,5% avant la suspension de recommandation vaccinale) et 18,9% des généralistes pensaient qu'il devrait être intégré au calendrier vaccinal. En ce qui concerne les pédiatres interrogés, plus de 72% continuaient de proposer la vaccination contre le rotavirus et 47,5% estimaient qu'il devrait être intégré au calendrier vaccinal (88)

Le deuxième, réalisé en novembre 2019, estimait que 90% des médecins (généralistes et pédiatres) pensaient que le vaccin Bexsero® devrait être au calendrier vaccinal mais 70% des généralistes et 30% des pédiatres ne le proposaient pas.(81)

Enfin, une étude réalisée en 2015 a évalué la perception et l'expérience des médecins quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché du Bexsero®. 91% des médecins interrogés étaient favorables à l'introduction du Bexsero au calendrier vaccinal français.(80)

Nous constatons donc une diversité importante entre les recommandations des différentes sociétés savantes et les pratiques des médecins généralistes et pédiatres. Quelles sont les raisons d'une telle diversité ? Afin de comprendre ce phénomène, il nous paraissait important d'évaluer les pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine, acteurs importants de la vaccination, sur ces deux vaccins et les pathologies contre lesquelles ils protègent les nourrissons.

5.2. Matériel et méthodes

Un questionnaire a été élaboré sur le site Google Forms. Il est construit de manière à ce qu'il soit rapidement complété (QCM, questions à choix multiples ou à réponse binaire), afin de récolter le plus grand nombre de réponses et ainsi, avoir la mesure la plus précise. Trois questions ont une possibilité de réponse ouverte afin de recueillir l'avis des médecins interrogés afin qu'ils puissent s'exprimer en dehors des réponses proposées. Il s'est basé sur les deux études précédemment faites par Infovac. Afin d'étudier les caractéristiques de la population, nous avons recueilli des données concernant l'âge, le sexe des médecins, leur année d'installation, leur mode d'exercice et leur lieu d'exercice. Comme ces vaccins sont recommandés par les sociétés savantes pédiatriques françaises, il semblait intéressant de savoir si les médecins interrogés avaient une activité de PMI ou non et pratiquaient régulièrement des suivis et vaccinations des nourrissons. Enfin, nous avons interrogé es médecins sur leur pratique concernant la vaccination par Bexsero® et le Rotarix® ou Rotateq®. Pour ceux qui ne vaccinaient pas, nous les avons interrogés sur les raisons de cette absence de vaccination, défaut d'information sur le vaccin lui-même ou autres raisons. Nous avons proposé différents freins à la vaccination en fonction du rapport du HCSP. Nous avons laissé une réponse libre pour les médecins qui souhaitaient en évoquer d'autres. Enfin, nous avons interrogés les médecins sur l'intérêt d'une introduction de ces vaccinations au calendrier vaccinal.

Ce questionnaire n'a pas été validé par un comité. Il est entièrement anonyme et disponible en annexe. Une fois développé, il a été testé sur un échantillon de médecins, puis corrigé suite à leurs remarques et diffusé.

Pour être inclus dans l'échantillon, les médecins ciblés devaient répondre à deux critères : être diplômés et installés en Lorraine.

Afin de connaître le nombre total de médecins généralistes installés en Lorraine, nous avons sollicité les Conseils de l'Ordre des médecins des quatre départements concernés. Les différents chiffres qui nous ont été donnés sont :

- 900 médecins en Moselle
- 640 médecins en Meurthe-et-Moselle
- 294 médecins dans les Vosges
- 128 médecins en Meuse

L'effectif total de la population est donc de 1962 généralistes, installés en Lorraine. Pour calculer le nombre de sujets nécessaire, nous nous sommes basés sur la formule pour le calcul pour un pourcentage. Ainsi, en ce qui concerne la vaccination contre la méningite à méningocoque B, en prenant une valeur P de 0,9 (correspondant au pourcentage de médecins qui pensent que le Bexsero® devrait être inscrit au calendrier vaccinal dans l'étude d'Infovac) et une précision désirée i de 5%, le nombre de sujets nécessaire est évalué à 130. En ce qui concerne la vaccination contre la GEA à rotavirus, en prenant une valeur P de 0,19 (correspondant au pourcentage de médecins généralistes qui pensent que les vaccins Rotarix®/Rotateq® devraient être inscrits au calendrier vaccinal) et une précision désirée i de 5%, le nombre de sujet nécessaire est évalué à 222.

Le questionnaire a été mis en ligne le 01 avril 2020. Il a été diffusé via le mailing de MGFrance 54 et de la FEMAGE, via les réseaux sociaux et par le bouche-à-oreille. Les services de PMI ont été sollicités pour diffuser le questionnaire aux généralistes ayant des vacations dans les centres de PMI. Enfin, les Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins de Moselle, de Meuse et celui des Vosges ont diffusé le questionnaire à l'ensemble des généralistes. Les réponses ont été clôturées le 20 avril 2020. Elles étaient enregistrées de façon automatique dans un tableau Excel. Deux analyses ont été faites : une analyse descriptive et une analyse bi variée en utilisant les tests du Khi 2 et de Fischer grâce au logiciel BiotstatTGV.

5.3. Résultats

352 médecins généralistes de Lorraine ont répondu au questionnaire.

5.3.1. Caractéristiques de la population

1) En fonction de l'âge

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Age	<30	6	1,7
	30-34	62	17,6
	35-39	49	13,9
	40-44	45	12,8
	45-49	23	6,5
	50-54	39	11,1
	55-59	52	14,8
	>60	76	21,6

2) En fonction du sexe

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Sexe	Homme	184	52,3
	Femme	168	47,7

3) En fonction de l'année d'installation

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Année d'installation	<1980	4	1,1
	1980-1990	68	19,3
	1991-2000	81	23
	2001-2010	48	13,6
	2011-2020	151	42,9

4) *En fonction du département d'installation*

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Département d'installation	54	107	30,4
	55	31	8,8
	57	128	36,4
	88	86	24,4

5) *En fonction du mode d'exercice*

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Mode d'exercice	Cabinet seul	85	24,1
	Cabinet de groupe	170	48,3
	MSP	97	27,6

6) *En fonction du lieu d'exercice*

Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Lieu d'exercice	Rural	72	20,5
	Semi rural	132	37,5
	Urbain	148	42

7) *Activité de PMI et suivi du nourrisson*

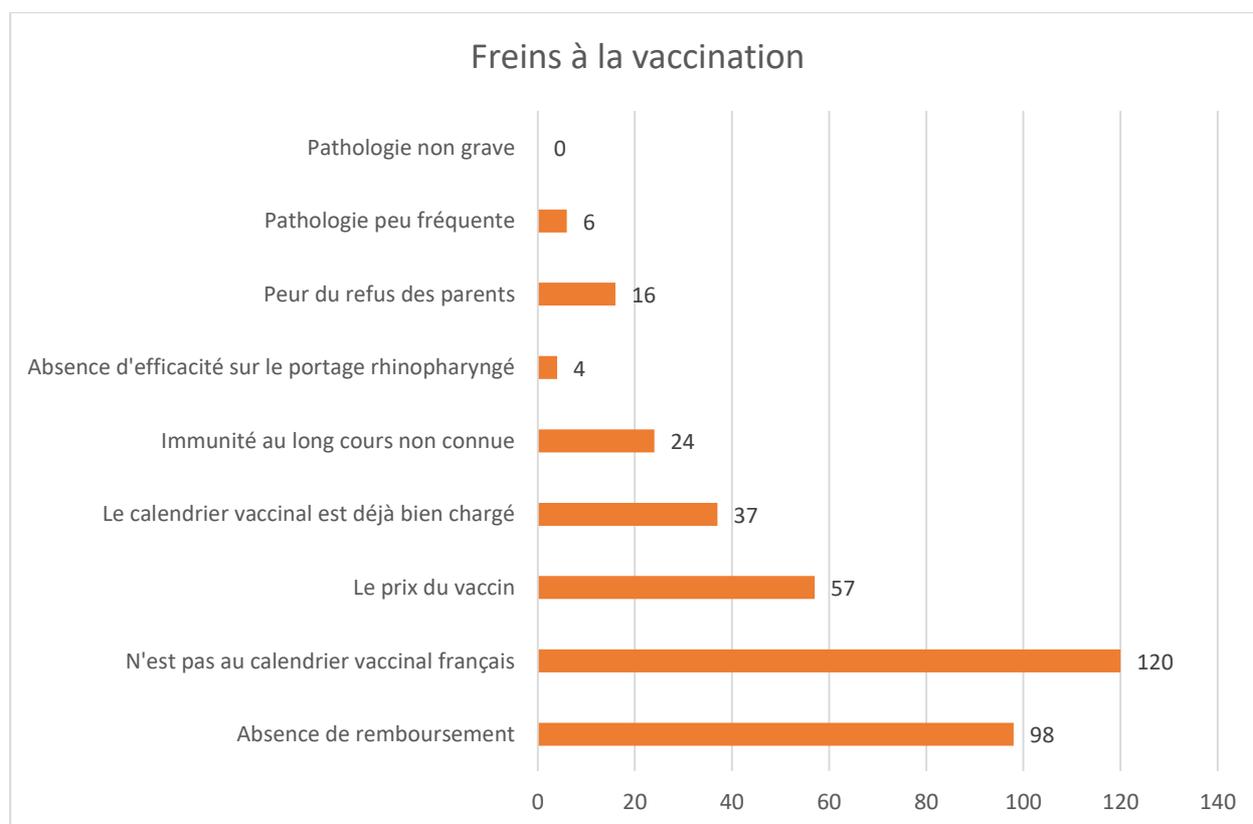
Caractéristiques de la population étudiée			
		Nombre	Pourcentage
Activité de PMI	Oui	13	3,7
	Non	337	96,3
Suivi et vaccination du nourrisson	Oui	335	95,2
	Non	17	4,2

5.3.2. Pratiques et avis à propos du Bexsero®

1) Analyse globale

142 médecins généralistes (40,3%) disent vacciner contre le méningocoque B et 210 (59,7%) ne vaccinent pas contre le méningocoque B. Sur les 210 médecins qui ne vaccinent pas, 140 médecins (66,7%) connaissent le vaccin et 70 (33,3%) ne le connaissent pas.

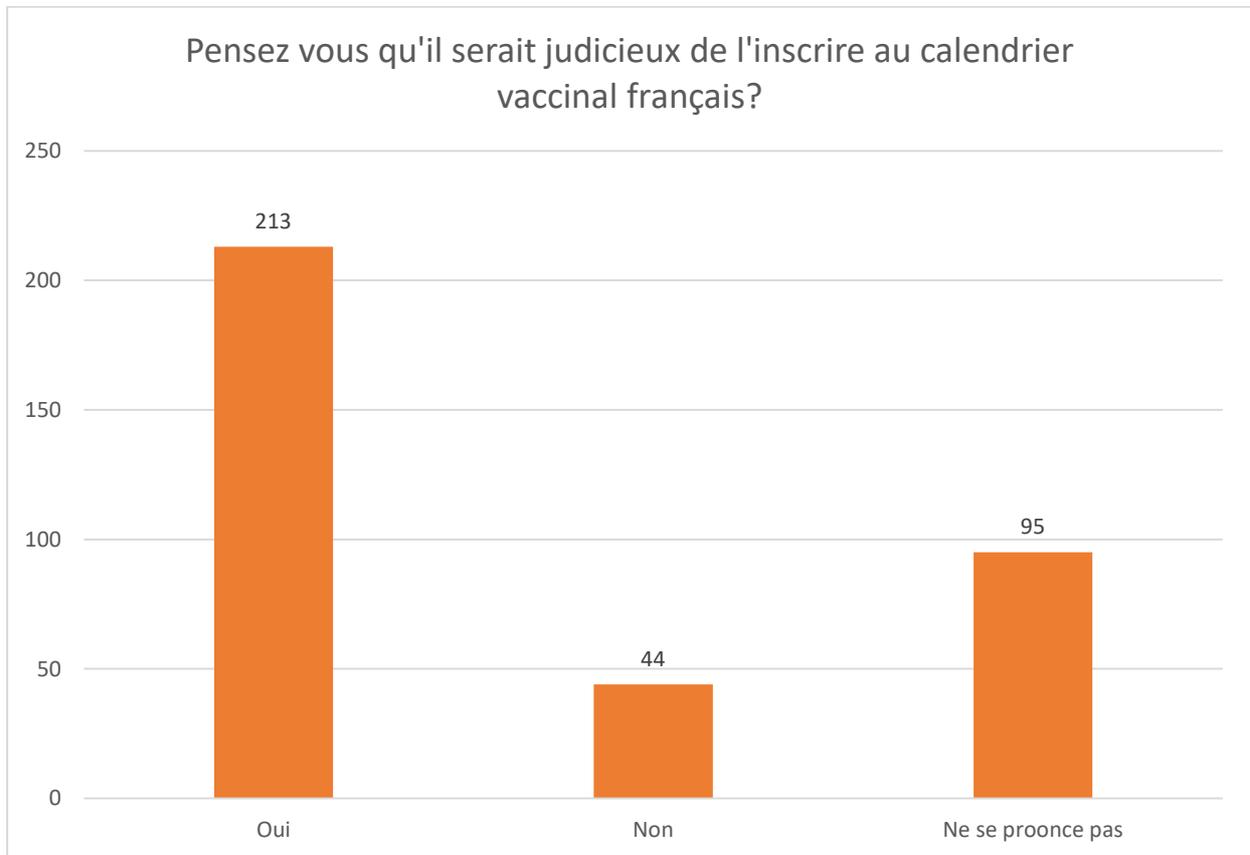
Les freins à la vaccination sont décrits dans le *Graphique 1*.



Graphique 1

Dans les autres freins suggérés par les médecins, 3 ne le connaissent pas suffisamment, 3 médecins ne pensent pas à le proposer, deux le proposent mais ont un refus des parents, 2 médecins évoquent également des effets secondaires de type Kawasaki à explorer. 3 médecins se basent sur les recommandations de la revue *Prescrire*, avec recommandation de ce vaccin en cas d'hyper endémie ou patient à risque élevé. Les effets indésirables de type douleurs au point d'injection et fièvre élevée en sont également. Un médecin évoque l'efficacité mal connue et un autre le nombre d'injections nécessaire.

Les réponses à la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ? » sont détaillées dans le Graphique 2.



Graphique 2

217 médecins ne pensent pas être suffisamment formés sur ce vaccin et 135 pensent l'être.

2) Analyse bivariée

Nous avons étudié la pratique de la vaccination en fonction des caractéristiques de la population grâce aux formules du Khi2 et de Fisher, dont les résultats sont exposés dans le Tableau 4. Il existe une différence significative en fonction de l'âge ($p=0,03$) et de l'année d'installation ($p=0,02$). Il n'existe par contre pas de différence selon que les médecins ont une activité de PMI ou non ($p=0,19$)

Tableau 4

		Vaccinez-vous contre le méningocoque B?		
		Non	Oui	p
Sexe	Femme	97	71	0,55
	Homme	113	71	
Age	<30 ans	2	4	0,03
	30-34 ans	38	24	
	35-39 ans	30	19	
	40-44 ans	35	10	
	45-49 ans	18	5	
	50-54 ans	21	18	
	55-59 ans	29	23	
	> 60 ans	37	39	
Année d'installation	<1980	3	1	0,02
	1981-1990	35	33	
	1991-2000	39	42	
	2001-2010	32	16	
	2011-2020	101	50	
Mode d'exercice	Cabinet de groupe	99	71	0,1
	Cabinet seul	45	40	
	MSP	66	31	
Lieu d'exercice	Rural	49	23	0,2
	Semi Rural	79	53	
Activité de PMI	Non	205	134	0,19
	Oui	5	8	
Suivi du nourrisson	Non	10	7	1
	Oui	200	135	

De même, nous avons analysé l'avis des médecins quant à une inscription éventuelle au calendrier vaccinal français en fonction des caractéristiques de la population étudiée et de leur pratique ou non de la vaccination contre le méningocoque B grâce aux formules du Khi 2 et de Fisher dont les résultats sont décrits dans le Tableau 5.

Tableau 5

		Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ?			
		Ne se prononce pas	Non	Oui	p
Vaccinez-vous contre le méningocoque B	Non	66	26	118	0,07
	Oui	29	20	93	
Année d'installation	<1980	1	1	2	0,8
	1980-1990	18	6	44	
	1991-2000	27	11	43	
	2001-2010	11	7	30	
	2011-2020	38	21	92	
Sexe	Femme	44	14	110	0,02
	Homme	51	32	101	
Age	<30	0	2	4	0,2
	>60	23	7	46	
	30-34	17	6	39	
	35-39	12	3	34	
	40-44	9	11	25	
	45-49	7	4	12	
	50-54	7	7	25	
	55-59	20	6	26	
Lieu d'exercice	Rural	21	11	40	0,9
	Semi Rural	34	18	80	
	Urbain	40	17	91	
Mode d'exercice	Cabinet de groupe	37	19	114	5
	Cabinet seul	25	10	50	
	MSP	33	17	47	
Activité de PMI	Non	93	45	201	0,6
	Oui	2	1	10	
Suivi du nourrisson	Non	3	2	12	0,7
	Oui	92	44	199	

Il existe cette fois-ci une différence significative en fonction du sexe ($p=0,02$). En revanche, il n'existe pas de différence significative en fonction de l'année d'installation ($p=0,8$) ni en fonction de l'âge ($p=0,2$). De même, il n'existe pas de différence significative selon que les médecins interrogés vaccinent ou non contre le méningocoque B ($p=0,07$).

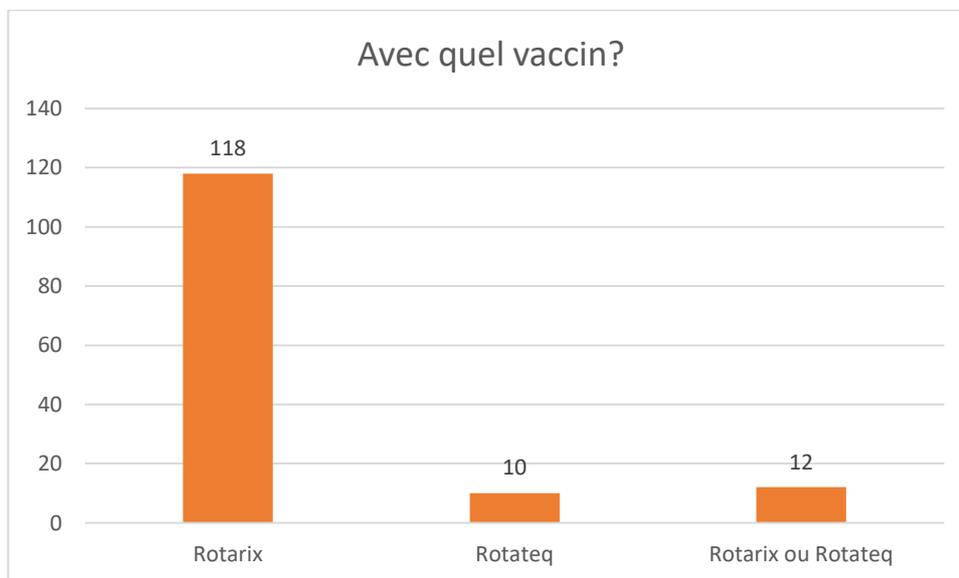
5.3.3. Pratiques et avis à propos du Rotarix®/Rotateq®

1) Analyse globale

Lorsque nous étudions la question sur les généralités, 23,6% des médecins pensent qu'une majorité de pays, y compris en Europe, recommande la vaccination. 17,9% pensent que le vaccin n'est remboursé que dans une minorité de pays, 37,5% pensent que le vaccin a déjà été recommandé en France et 36,4% médecins ne savent pas quelles réponses étaient vraies parmi celles proposées.

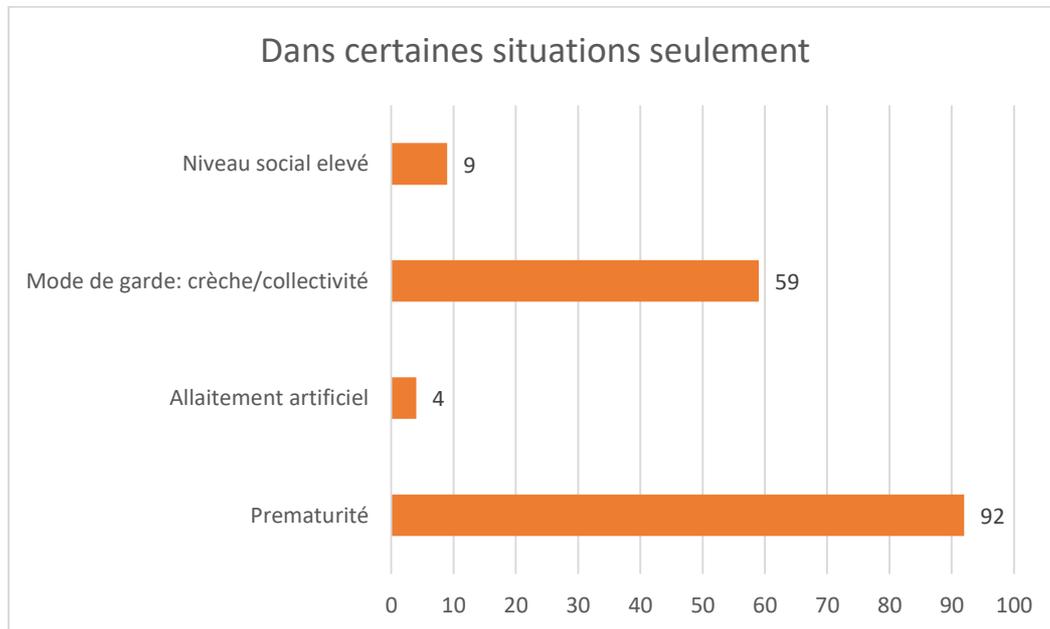
25 (7,1%) médecins interrogés proposent la vaccination contre le rotavirus. 115 (32,7%) ne la proposent que dans certaines situations. Enfin, 212 (60,2%) ne la proposent pas.

Le Graphique 3 montre quel vaccin utilisent les médecins.



Graphique 3

Lorsque les médecins ne vaccinent que dans certaines situations, les réponses sont proposées dans le Graphique 4.

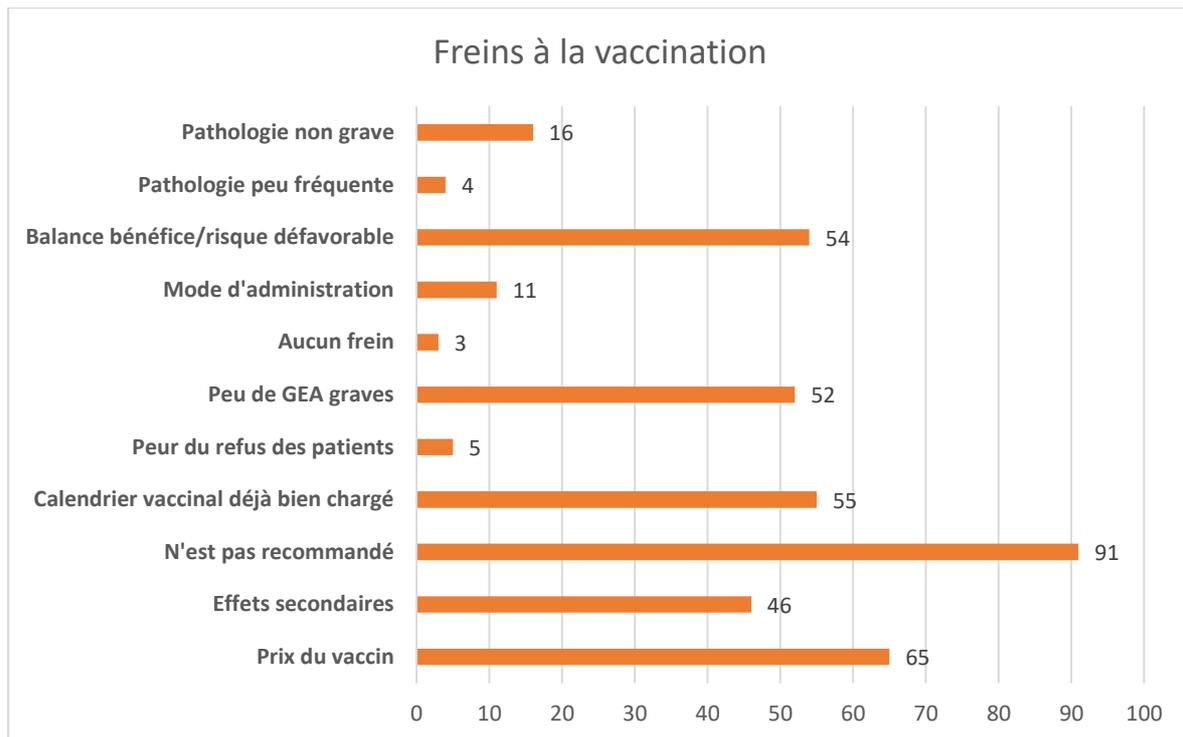


Graphique 4

Parmi les réponses libres, 6 médecins la proposent en cas de bas niveau social, deux la proposent de façon systématique mais l'acceptation est limitée du fait de l'absence de remboursement, un la propose en cas de pathologie sous-jacente type Hirschprung, un la propose en cas de pathologie sous-jacente type déficit immunitaire, un la propose en cas de pathologie hypotrophe et un fait cette vaccination selon le souhait des parents.

Sur les 212 médecins qui ne proposent pas la vaccination contre la GEA à rotavirus, 191 médecins (90,1%) connaissent les vaccins et 21 (9,9%) ne les connaissent pas.

Les freins à la vaccination proposés sont détaillés dans le Graphique 5

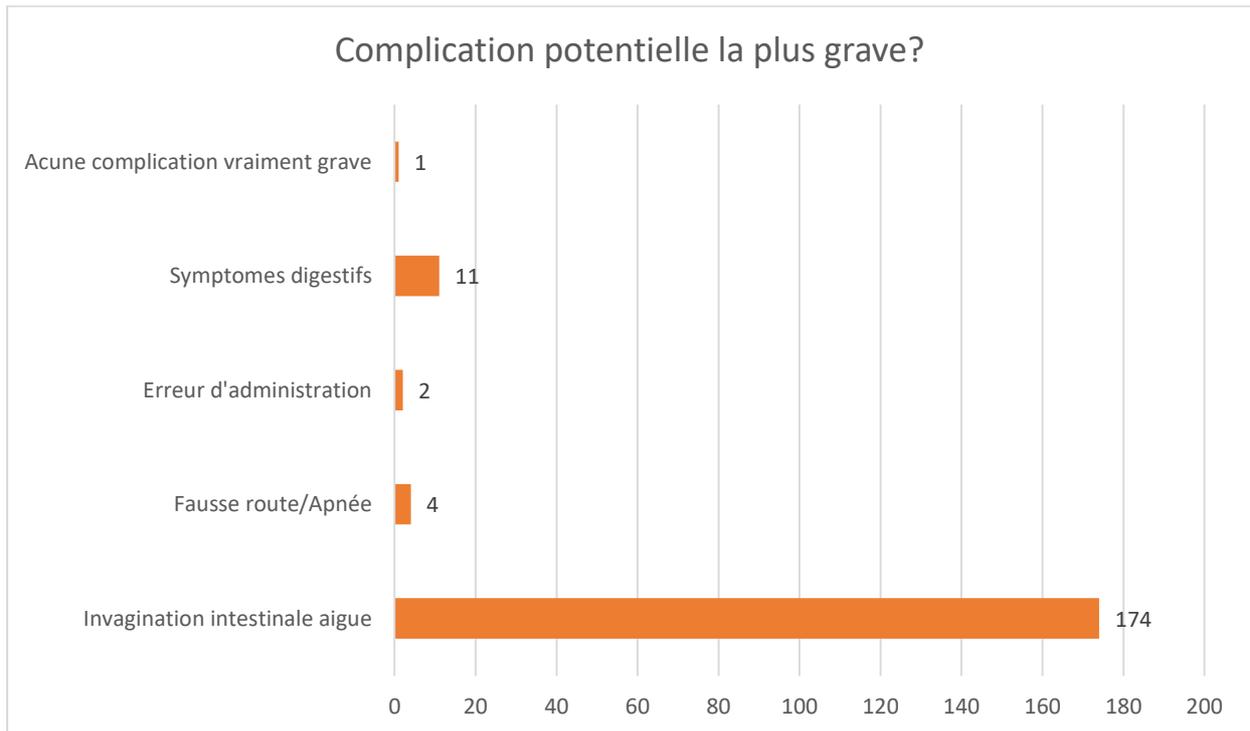


Graphique 5

Parmi les autres freins mentionnés, un médecin évoque que le vaccin « évite moins d'une diarrhée grave pour 200 nourrissons vaccinés, l'absence de réduction de la mortalité y compris dans les pays peu développés avec accès difficile aux soins hospitaliers et une exposition au risque d'IIA de diagnostic difficile ». Un médecin n'y pense pas car « a peu de nourrissons en consultation et souvent refus du fait du non remboursement ». 7 médecins évoquent le risque d'IIA et parmi eux, un pense que « ce vaccin est une erreur médicale en l'état », un médecin « se sent plus capable de diagnostiquer et prendre en charge une GEA grave qu'une IIA » et n'ayant pas voulu le faire pour son fils, « ne se sent pas légitime de le proposer aux parents », un médecin évoque le faible risque de cas grave à GEA qui ne justifie pas la vaccination à large échelle. Deux médecins évoquent une bonne éducation des patients avec « une prescription de SRO dès la première visite qui protège aussi bien et notamment de toutes les déshydratations et pas seulement celles du rotavirus », un médecin évoque le risque d'erreur d'administration avec une injection au lieu de la voie orale. Un médecin évoque une faible efficacité et le fait qu'il « ne concerne qu'une faible part des GEA, un grand nombre, y compris celles entraînant une hospitalisation, étant lié à d'autres virus (ou toxines) ». L'avis défavorable de la revue *Prescrire* est évoqué par deux médecins, un pense qu'il n'y a pas de diminution de la mortalité.

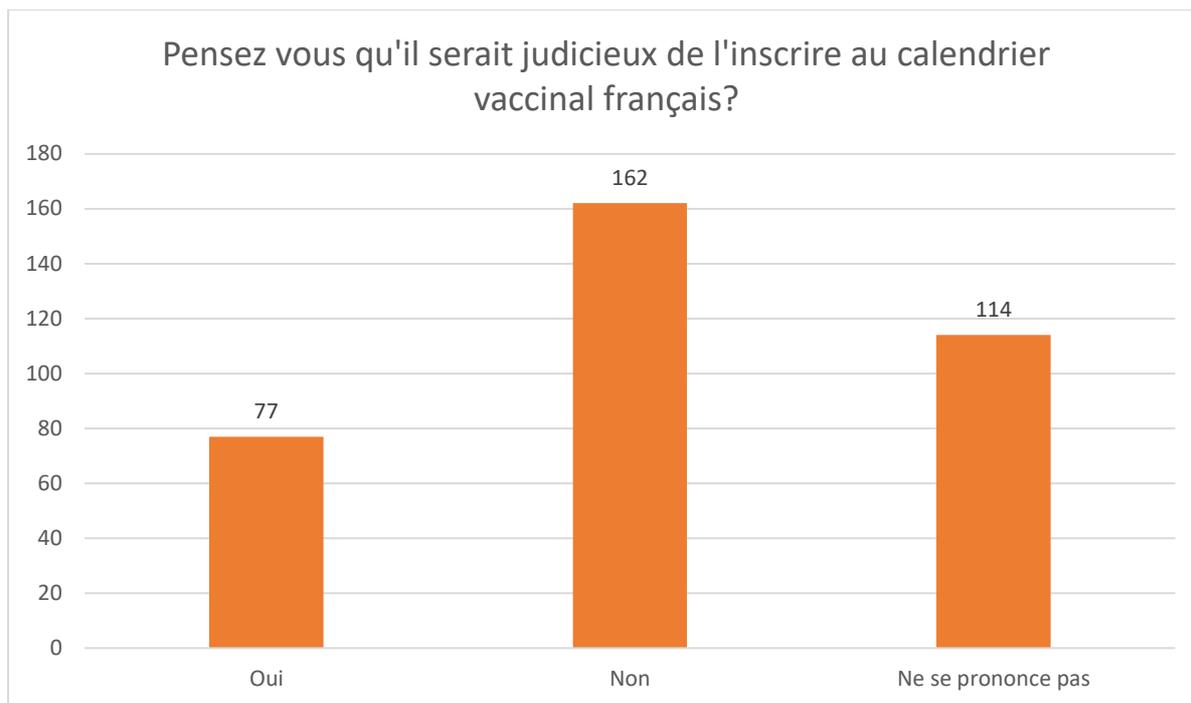
Parmi les 331 médecins qui connaissent ces vaccins, 186 (56,2%) ont répondu « oui » à la question « connaissez-vous la complication la plus grave potentielle du vaccin ? ». 47 médecins parmi ceux qui proposent la vaccination dans certaines situations et 8 médecins qui proposent la vaccination disent ne pas connaître la complication la plus grave potentielle du vaccin.

Les réponses à la question « Quelle est-elle ? » sont exposées dans le Graphique 6.



Graphique 6

Les réponses à la question « pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ? » sont analysées dans le Graphique 7



Graphique 7

168 (56,19%) médecins pensent être suffisamment formés sur ces vaccins et 186 (43,81%) médecins ne pensent pas être suffisamment formés.

2) Analyse bivariée

Nous avons étudié les réponses à la question « Préconisez-vous le vaccin contre la GEA rotavirus à vos patients ? » en fonction des caractéristiques de la population étudiée grâce aux formules du Khi2 et du Fisher dont les résultats sont étudiés dans le Tableau 6

Nous constatons une différence significative en fonction du sexe ($p=0,04$), de l'année d'installation ($p=0,01$) et de l'âge ($p=0,04$). Inversement, il n'existe pas de différence significative selon que les médecins ont une activité de PMI ou non ($p=0,7$) et s'ils pratiquent un suivi régulier des nourrissons ou non ($p=0,3$). Il n'existe pas non plus de différence selon le mode d'exercice ($p=1$) ou le lieu d'exercice ($p=0,9$)

Tableau 6

		Préconisez-vous le vaccin contre le rotavirus à vos patients ?			
		Dans certaines situations	Non	Oui	p
Sexe	Femmes	66	90	12	0,04
	Hommes	49	122	13	
Année d'installation	<1980	0	4	0	0,01
	1981-1990	11	49	8	
	1991-2000	26	49	6	
	2001-2010	19	24	5	
	2011-2020	59	86	6	
Age	<30 ans	5	1	0	0,04
	30-34 ans	22	36	4	
	35-39 ans	19	30	0	
	40-44 ans	17	24	4	
	45-49 ans	10	11	2	
	50-54 ans	13	21	5	
	55-59 ans	15	34	3	
Mode d'exercice	>60 ans	14	55	7	1
	Cabinet de groupe	58	99	13	
	Cabinet seul	27	53	5	
Lieu d'exercice	MSP	30	60	7	0,9
	Rural	27	41	4	
	Semi rural	42	79	11	
Activité de PMI	Urbain	46	92	10	0,7
	Non	110	205	24	
Suivi du nourrisson	Oui	5	7	1	0,3
	Non	3	12	2	
	Oui	112	200	23	

Le Tableau 7 décrit les réponses à la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ? » selon la population étudiée (grâce aux Khi2 et Fisher).

Tableau 7

		Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ?			
		Ne se prononce pas	Non	Oui	p
Sexe	Femme	59	84	25	0,01
	Homme	55	78	51	
Année d'installation	<1980	1	3	0	0,003
	1981-1990	20	23	25	
	1991-2000	34	36	11	
	2001-2010	21	18	9	
	2011-2020	38	82	31	
Mode d'installation	Cabinet de groupe	58	74	38	0,5
	Cabine seul	31	36	18	
	MSP	25	52	20	
Lieu d'exercice	Rural	21	35	16	1
	Semi rural	43	59	30	
	Urbain	50	68	30	
Activité de PMI	Non	110	155	74	0,9
	Oui	4	7	2	
Suivi du nourrisson	Non	4	10	3	0,6
	Oui	110	152	73	
Complication connue	Non	47	71	27	0,5
	Oui	61	81	44	
Age	<30 ans	1	3	2	0,25
	30-34 ans	13	33	16	
	35-39 ans	18	26	5	
	40-44 ans	13	24	8	
	45-49 ans	8	8	7	
	50-54 ans	14	18	7	
	55-59 ans	24	18	10	
	>60 ans	23	32	21	
Préconisez-vous la vaccination ?	Dans certaines situations	37	44	34	5
	Non	74	115	23	
	Oui	3	3	19	

Nous constatons une différence significative en fonction du sexe ($p=0,01$), et de l'année d'installation ($p=0,003$). A l'opposé, il n'y a pas de différence significative en fonction de l'âge ($p=0,25$), du lieu d'exercice ($p=1$) et du mode d'exercice ($p=0,5$). De même il n'existe pas de différence d'opinion pour une inscription au calendrier vaccinal selon que les médecins connaissent ou non le risque d'IIA ($p=0,5$)

5.4. Discussion

5.4.1. Les limites de l'étude

L'objectif de l'étude est de connaître les pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine à propos du Rotarix®/Rotateq® et du Bexsero®. Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle qui a donc un faible niveau de preuve.

1) La participation

L'étude s'intéressait aux médecins généralistes installés en Lorraine. Les médecins remplaçants étaient donc exclus. Il aurait pu être intéressant de les intégrer dans notre enquête afin de pouvoir comparer leurs pratiques et avis avec ceux des médecins installés et voir si cela variait de façon significative.

De même, nous avons limité les réponses aux médecins généralistes et n'avons pas inclus les autres spécialités. Nous aurions pu proposer ce questionnaire aux pédiatres libéraux et ainsi, comparer leur pratique à celle des médecins généraliste. Ils assurent également un suivi du nourrisson. De plus, que ces vaccins sont recommandés par les sociétés savantes pédiatriques.

Les CDOM de la Moselle, des Vosges et de la Meuse ont diffusé le questionnaire et tous les médecins ont donc pu le recevoir. En revanche, le CDOM de Meurthe-et-Moselle ne l'ayant pas diffusé, nous avons obtenu les réponses grâce à la bouche-à-oreille, aux mailings de différentes associations et par la transmission du questionnaire aux maîtres de stage. Sa diffusion n'a de ce fait, pas été exhaustive à tous les médecins généralistes installés en Lorraine. Le taux de réponse peut dépendre du degré d'intérêt pour le sujet. Par ailleurs, certains médecins qui ne sont pas concernés par le suivi des nourrissons ont répondu au questionnaire. Il existe par conséquent un biais de sélection.

Le questionnaire a été diffusé sur une courte période ce qui a pu limiter le nombre de réponses. En outre, il a été diffusé en pleine épidémie de Covid 19 ce qui a pu influencer le nombre de réponses. Par ailleurs, le fait de répondre par internet a pu entraîner également un biais

2) *Le questionnaire*

Pour avoir le plus grand nombre de répondants, nous avons développé un questionnaire simplifié par rapport à ce que nous envisagions initialement. Nous avons diminué le nombre de questions concernant les connaissances sur la méningite à méningocoque B, la gastro entérite à Rotavirus, ainsi que les questions sur les modalités des vaccins Rotarix®/Rotateq® et Bexsero®. En effet, nous voulions que les médecins se sentent le plus à l'aise possible pour répondre au questionnaire. Celui-ci est, de ce fait, limité en ce qui concerne les connaissances des médecins sur les maladies contre lesquelles protègent ces vaccins.

Compte tenu de certains résultats, nous nous posons la question d'une erreur de compréhension concernant la vaccination contre le méningocoque B. Au lieu de demander « Vaccinez-vous contre la méningite à méningocoque B ? », nous aurions peut-être dû demander « Vaccinez-vous contre la méningite à méningocoque B avec le Bexsero® ? » afin d'éviter une confusion entre méningocoque B et méningocoque C.

Nous avons étudié les caractéristiques de la population avec notamment une question pour savoir s'ils avaient une activité de PMI ou non et s'ils effectuaient des suivis et vaccinations du nourrisson ou non. Nous aurions pu également inclure une question afin de savoir s'ils recevaient des laboratoires ou non.

Dans la question qui abordait les généralités sur la gastroentérite à Rotavirus, nous n'avons pas précisé que les médecins pouvaient cocher plusieurs réponses, ce qui a pu biaiser les résultats.

Dans une précédente étude(80), les auteurs avaient intégré dans leur questionnaire une question demandant s'ils avaient déjà eu dans leur patientèle des cas d'IIM. Nous aurions pu également poser cette question. En effet, nous savons que l'opinion d'une personne peut

changer en fonction de son expérience personnelle. Un médecin n'aura peut-être pas la même approche du vaccin Bexsero® selon qu'il a déjà été confronté à un cas d'IIM ou non.

Enfin, de même que nous avons proposé trois choix de réponses à la question « Préconisez-vous le vaccin contre le rotavirus à vos patients ? », nous aurions pu proposer pour le vaccin Bexsero® une réponse « dans certaines situations » et par la suite, demander lesquelles.

Contrairement aux autres études, nous avons proposé 3 réponses à la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux d'inscrire ce vaccin au calendrier vaccinal français ? ». En effet, nous voulions laisser le choix au médecin de ne pas se prononcer et ainsi de ne pas prononcer par défaut en faveur ou non de la vaccination.

3) *La population étudiée*

Nous nous sommes intéressés aux médecins généralistes de Lorraine. Les médecins de moins de 30 ans installés sont peu nombreux, d'où le faible nombre de réponses dans cette tranche d'âge. Cependant il existe une disparité dans les différentes tranches d'âge interrogé. Ainsi les médecins de plus de 60 ans sont les plus représentés (21,6%). A l'inverse, la tranche d'âge 45-49 ans ne représente que 6,5% des médecins interrogés. Le rapport de l'ARS montre que l'effectif des plus de 60 ans est de 19% en Meurthe-et-Moselle, 30% en Meuse, 25% en Moselle et 22% dans les Vosges, soit taux moyen de 24%.⁽⁸⁹⁾ Les médecins de plus de 60 ans sont donc dans notre étude représentative des généralistes lorrains de plus de 60 ans. Par ailleurs, l'ordre des médecins a développé en 2015 un atlas démographique régional. Les médecins généralistes de moins de 40 ans étaient de 17% en Meurthe-et-Moselle, 20% en Meuse, 11% en Moselle et 18% dans les Vosges, soit en moyenne 16,5%. Dans notre étude, la proportion de moins de 40 ans est de 33,2%.⁽⁹⁰⁾ Si nous nous référons aux dernières données disponibles, les moins de 40 ans sont donc surreprésentés dans notre population.

Lorsque nous regardons la pyramide des âges développée dans le document de l'ARS, la proportion des moins de 30 ans est la moins importante, suivie des 35-39 ans. La proportion des 30-34 ans et des 40-44 ans est à peu près la même. Dans notre étude, les moins de 30 ans sont effectivement les moins importants mais les 30-34 ans sont surreprésentés et les 45-49 ans sont sous-estimés.⁽⁸⁹⁾ Il faut tout de même prendre en considération le fait que les données de l'ARS se basent sur la nouvelle région Grand Est et non pas sur l'ancienne région Lorraine.

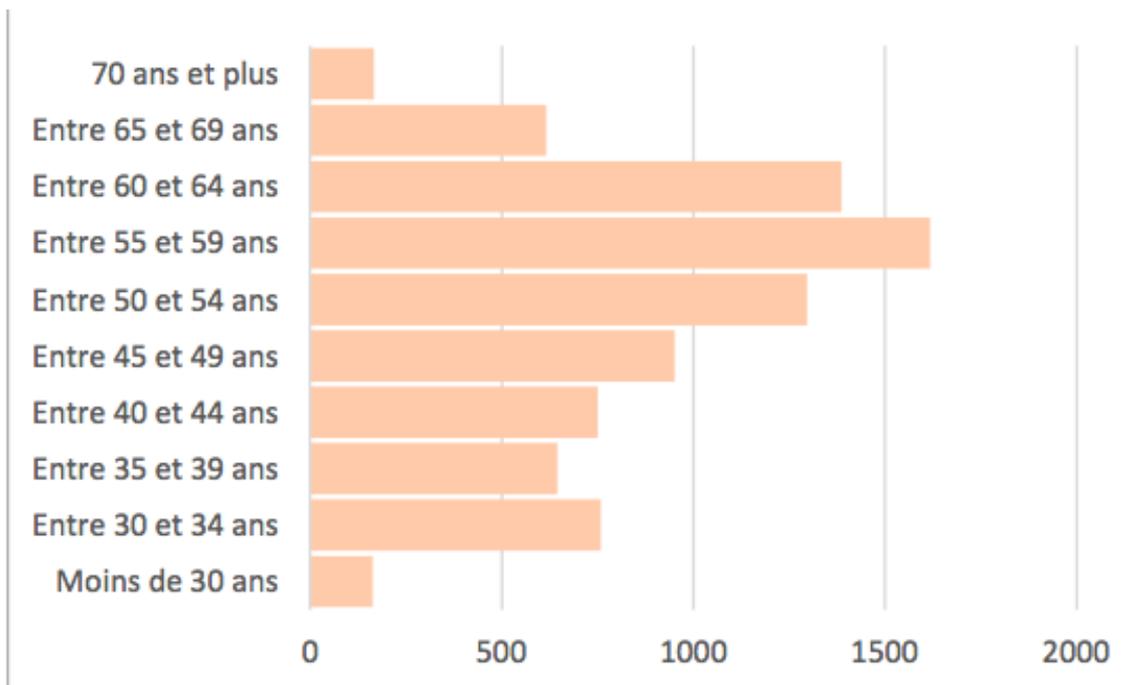


Figure 25: Pyramide des âges des médecins généralistes de Lorraine

Source : RPPS au 01/01/2016 Projet régional de santé 2018-2027

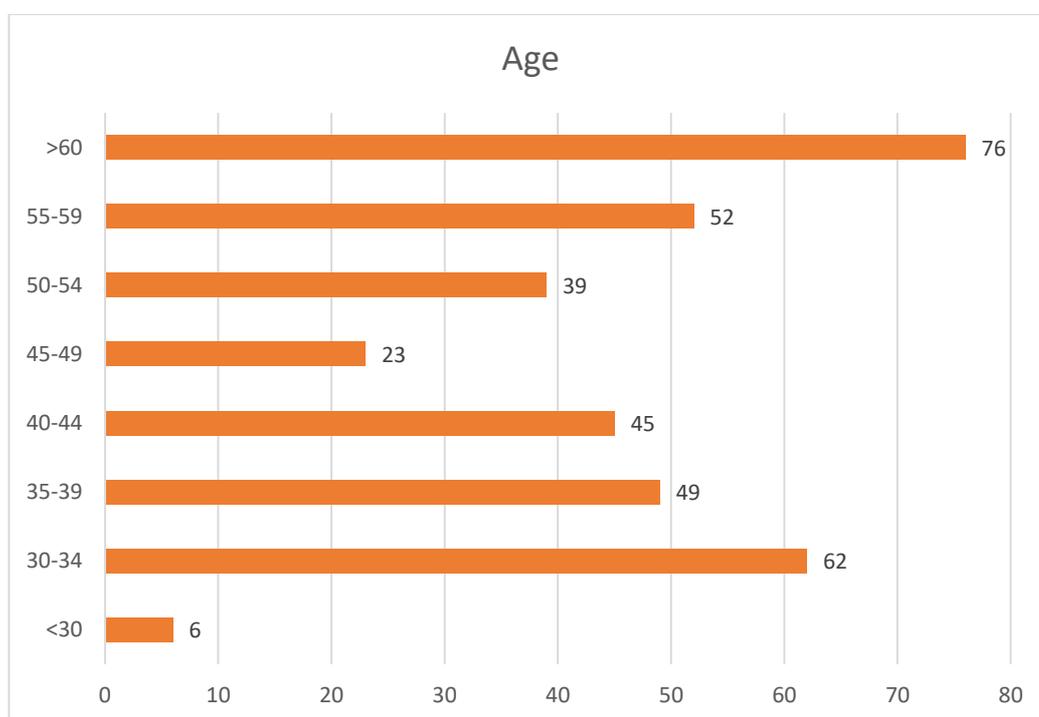


Figure 26: Pyramide des âges dans notre étude

Notre étude n'est donc pas représentative de la population étudiée dans la répartition par tranche d'âge.

En ce qui concerne le sexe des médecins interrogés, les femmes représentent 47.7 % de la population étudiée. Un compte rendu de l'ARS Grand Est estimait que le taux de féminisation des médecins généralistes était de 43% en Meurthe-et-Moselle, 33% en Meuse 36% en Moselle et 41% dans les Vosges, soit 38,25%(89). Les femmes sont donc surreprésentées et ont donc plus répondu que les hommes.

Seulement 31 médecins de Meuse ont répondu au questionnaire mais cela représente un peu plus de 24% de l'ensemble des généralistes meusiens. Quant aux généralistes des Vosges, 30% ont répondu au questionnaire. Cette différence peut s'expliquer par le message du président du conseil départemental de l'Ordre des Vosges incitant grandement ses confrères libéraux à répondre au questionnaire afin d'aider une future consœur à s'installer dans le département A l'inverse, 128 médecins ont répondu au questionnaire en Moselle, soit le plus grand nombre de répondants, mais cela ne représente qu'un peu plus de 14% des généralistes mosellans. 16,7% des médecins meurthe-et-mosellans ont répondu. Il existe donc dans notre étude une surreprésentation des généralistes des Vosges et de la Meuse. Cela pourrait entraîner un biais car une surestimation des médecins installés en milieu rural et semi rural est observée. 26% des médecins vosgiens interrogés ont plus de 60 ans et ne sont donc pas surreprésentés. En revanche, les médecins meusiens de plus de 60 ans ne sont que de 13%. Les généralistes meusiens, en plus d'être surreprésentés de façon globale, sont largement sous représentés en ce qui concerne les plus de 60 ans.

5.4.2. L'analyse des résultats

1) Concernant le Bexsero®

Sur les 17 médecins qui ne font pas du suivi et des vaccinations régulières des nourrissons, 7 vaccinent contre le méningocoque B. Nous pouvons nous interroger sur le fait que ce nombre de réponses est peut-être biaisé. Peut-être vaccinent-ils des enfants et adultes faisant partie des groupes à risque ? Par ailleurs, n'effectuant pas régulièrement des vaccinations de nourrissons et n'ayant pas précisé le nom du vaccin, ils ont peut-être confondu vaccin contre les infections invasives à méningocoque B (Bexsero®) et vaccin contre les infections invasives à méningocoque C (Nesivac®).

Environ 40% des médecins interrogés vaccinent contre le méningocoque B. Dans la précédente étude de 2015, seuls 18% des médecins interrogés, toutes spécialités confondues, avaient proposé la vaccination. Dans l'enquête d'Infovac(81), 30% des généralistes proposaient la vaccination. Le nombre de médecins proposant la vaccination dans notre analyse est ainsi beaucoup plus important. Cette différence de résultat peut s'expliquer par différentes hypothèses. La différence de résultats, notamment avec ceux de l'étude de C. Levy et al.(80) peut s'expliquer par le fait que, à l'époque, il y avait moins de recul depuis l'AMM du Bexsero. Cette hypothèse ne peut cependant expliquer la différence de résultats entre l'étude d'Infovac et la nôtre. Elle peut par contre s'expliquer par une possible confusion des médecins qui ont répondu au questionnaire et qui ont peut-être pensé à tort à la vaccination contre le méningocoque C (Neisvac®, Menjugate®) et non à la vaccination contre le méningocoque B. L'enquête Infovac(81) a interrogé les médecins entre septembre et novembre 2019. Le délai entre cette étude et la nôtre ne peut donc expliquer cette différence de résultats.

Environ 67% des médecins généralistes interrogés connaissent le vaccin. Cette question n'a pas été abordée dans l'enquête d'infovac. Par contre, dans l'étude de Levy et al.(80), 50% des médecins généralistes savaient que ce vaccin était disponible et commercialisé et donc connaissaient le vaccin. Nous avons donc une proportion plus importante dans notre étude. Elle peut s'expliquer par le caractère récent de notre étude et donc par l'évolution des connaissances des généralistes sur ce vaccin, qui a une AMM depuis maintenant 8 ans. A l'inverse, Levy et al.(80) ont interrogé les médecins entre avril et mai 2014, soit 5 mois après l'obtention d'AMM du Bexsero®.

En ce qui concerne les freins à la vaccination, ils s'expliquent principalement par l'absence de remboursement (70%) l'absence d'inscription au calendrier vaccinal (85,7%) et le prix du vaccin (40,7%). Le schéma vaccinal nécessite 3 doses dont le prix est de 82,88 euros pour chaque dose. Le coût est donc assez élevé pour obtenir un schéma vaccinal complet. L'absence de remboursement avait déjà été évoqué dans l'étude de Levy et al. Ils avaient alors évoqué que cette absence de remboursement combiné à un prix élevé pouvait expliquer le faible pourcentage de médecins proposant la vaccination. Leur hypothèse tend à se confirmer avec l'analyse de nos résultats.

26% environ pensent que le calendrier vaccinal des enfants est « déjà bien chargé. » Les médecins ont-ils eux même, une réticence à proposer une nouvelle vaccination à leur patient

ou craignent-ils un refus d'un nouveau vaccin par les parents ? Il faut également savoir que le calendrier vaccinal français est parmi le plus faible (par rapport à l'ensemble des pays européens) en regard des maladies contre lesquelles il protège et du nombre d'injections.(54) De plus, du fait de la modification récente de la primovaccination, les enfants vaccinés contre avec le Bexsero® dès l'âge de 2 mois pourraient désormais bénéficier de 2 injections au lieu de 3.(74)

Dans notre étude, environ 11% des médecins ne le proposent pas du fait d'une peur du refus des parents. Nous n'avons pas interrogé les médecins sur leur éventuelle réticence à réaliser un nouveau vaccin. R. Sardy et al.(91) ont montré que certains médecins ont une méfiance envers l'industrie pharmaceutique qui produit les vaccins et jugent le calendrier vaccinal « trop changeant et trop lourd ». De la même manière, F. Collange et al.(92), en s'interrogeant sur les pratiques et habitudes des médecins vis-à-vis de la vaccination, ont montré que 16% des cliniciens interrogés sont « modérément confiants » et pensent que différents vaccins peuvent entraîner des effets indésirables graves et ont davantage de doutes sur l'utilité des vaccins en général.

Dans les autres freins à la vaccination proposés, aucun médecin ne pense que la pathologie est peu grave. Nous pouvons donc penser que les médecins connaissent la gravité de l'IIM B. Nous nous étions initialement demandé si les médecins savent que les IIM B sont plus fréquentes en France que les IIM C. mais cette question a été supprimée suite aux remarques des médecins qui ont testé la première version du questionnaire(61) 17% des médecins évoquent comme frein une immunité au long cours non connue. M.E. Flacco et al. (84) ont étudié à travers 8 études précédemment publiées la persistance des anticorps après vaccination. Ces anticorps sont restés élevés chez 76 à 100% des enfants 24 à 36 mois après la primovaccination. De même, Nolan et al. (85) ont publié en 2019 une étude montrant la persistance d'une activité bactéricide du vaccin jusqu'à 7,5 ans après la vaccination. L'immunité au long cours semble se confirmer.

T. MK et al.(82) argumentent que les IIMB sont les plus fréquentes chez le nourrisson. L'efficacité sur le portage rhinopharyngé n'a pour le moment pas été prouvé, même dans des études récentes telles que celle de Helen S Marshall et al.(93), mais celui-ci est de toute façon faible dans cette tranche d'âge. Il serait donc intéressant d'introduire ce vaccin au calendrier français.

Enfin, SN Ladhani et al.(94) ont montré une efficacité du vaccin de 52,7% [IC95 :-33 ;5-83,2]. Durant les trois ans de l'étude, 277 cas d'IIM B ont été évités [IC95 : 236-323] avec une réduction des cas de 75% par rapport à l'incidence attendue [IC95 : 0,19-0,36]. Ces résultats tendent à montrer une efficacité du vaccin dans la prévention contre les IIM B.

Plusieurs médecins ont évoqué l'avis défavorable de la revue *Prescrire*. Dans son article d'avril 2014, les auteurs expliquent qu'il existe bien une réponse immunitaire suite à la vaccination mais que la durée de celle-ci est mal connue. De plus, il existe des effets indésirables de type hyperthermie et réaction cutanée au point d'injection relativement fréquents. Enfin, les auteurs évoquent des risques rares de syndrome de Kawasaki qui doivent être évalués. Ainsi, ils en concluent que l'utilisation du vaccin pourrait être pratiquée en cas d'épidémie impliquant une souche de méningocoque ciblée par la vaccination, si toutefois le risque potentiel de syndrome de Kawasaki a été étudié.(95) Cet article a cependant été publié en 2014, avant les données britanniques rassurantes quant à la tolérance de ce vaccin.(96)

D'autres médecins ont également évoqué le risque de syndrome de Kawasaki. A. Harnden et al.(97) ont montré que l'incidence du syndrome de Kawasaki chez les enfants de moins de 5 ans en Angleterre était de 8,1/100 000 enfant en 2000. P. Bryan et al. ont (96) étudié la sécurité de l'utilisation du vaccin Bexsero® en routine. Environ 1,29 millions d'enfants ont été vaccinés et 902 effets indésirables ont été déclarés. Outre les réactions locales et la fièvre dans respectivement 364 et 366 cas, il a été déclaré 3 cas de maladie de Kawasaki et 3 cas de syndrome de mort subite du nourrisson. Les cas de Kawasaki représentaient moins de 1% de l'ensemble des effets indésirables recensés et le rapport observé attendu était de 1/40 [IC95 :0,29 ;4,08]. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de problème de sécurité significatif sous réserve de continuer à étudier la sécurité à long terme pour mieux préciser les effets indésirables supposés. Il aurait pu être judicieux de préciser ces effets indésirables supposés dans la partie du questionnaire donnant des explications sur le vaccin car cela aurait peut-être modifié les réponses à la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux d'inscrire le Bexsero® au calendrier vaccinal français ? ».

Environ 60% des médecins interrogés pensent qu'il serait judicieux d'inscrire ce vaccin au calendrier vaccinal français. Dans l'étude de Levy et al. 91% des médecins, toutes spécialités confondues, pensent que ce vaccin devrait être inscrit au calendrier vaccinal français. De même, dans l'enquête Infovac, plus de 90% des médecins interrogés pensent

qu'il est important d'inscrire ce vaccin au calendrier vaccinal. Ces résultats ne sont pas comparables avec notre étude. Cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avons pas voulu imposer un choix aux médecins qui ont donc pu décider de ne pas se prononcer. En revanche, si nous comparons les résultats des médecins qui ne sont pas en faveur d'une inscription au calendrier vaccinal, ils sont de 13,1% dans notre étude, de 10% dans l'étude d'Infovac et de 9% dans l'étude de Levy et al. Nos résultats sont alors conformes à ceux des autres études disponibles.

Si nous étudions la question « vaccinez-vous contre le méningocoque B ? » en fonction des caractéristiques de la population, nous constatons une différence significative en fonction de l'âge ($p=0,03$) et de l'année d'installation ($p=0,02$). D'une façon générale, l'âge et l'année d'installation sont en général liés, ce qui pourrait expliquer ces résultats pour ces deux critères. Dans les tranches d'âge 40-44 ans et 45-49 ans les médecins vaccinent beaucoup moins contre le méningocoque B. A l'inverse, parmi les médecins qui se sont installés entre 1991 et 2000, il y a plus de médecins qui vaccinent contre le méningocoque B que de médecins qui ne vaccinent pas. Les médecins installés entre 1991 et 2000 sont les médecins qui ont plus de 50 ans.

En revanche, il n'existe pas de différence en fonction du sexe ($p=0,55$). Il n'existe pas non plus de différence selon que les médecins ont une activité de PMI ou non ($p=0,19$). Cela peut s'expliquer par notre faible effectif de médecins ayant une activité de PMI (3,7%). De même, nous n'avons pas étudié l'avis des pédiatres quant à la vaccination contre le méningocoque B. Il aurait été intéressant de leur soumettre le questionnaire afin de voir s'il existait une différence significative entre les généralistes et les pédiatres.

Enfin, il n'existe pas de différence significative selon que les médecins ont un suivi régulier ou non des nourrissons ($p=1$). Ces médecins ne représentent que 4,8% de notre population. Certains médecins qui ne font pas un suivi régulier des nourrissons vaccinent contre le méningocoque B. Si nous précisons le nom du vaccin Bexsero®, il serait intéressant de voir si autant de médecins qui ne font pas de suivi du nourrisson vaccinent contre le méningocoque B et si dans ce cas, il existe une différence significative avec les médecins ayant un suivi régulier des nourrissons.

Lorsque nous comparons les réponses à la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ? » en fonction des caractéristiques de la population étudiée, nous remarquons qu'il n'existe pas de différence significative selon que les médecins vaccinent contre le méningocoque B ou non ($p=0,07$). Cependant, 20 médecins qui ont répondu vacciner contre le méningocoque B ne pensent pas qu'il devrait être inscrit au calendrier vaccinal français. Cela pourrait peut-être s'expliquer par le fait que parmi ces médecins qui disent vacciner contre les IIM B, certains ont confondu méningocoque B et méningocoque C dans leur réponse. Cela pourrait également s'expliquer par le fait que ces médecins qui vaccinent contre le méningocoque B le font chez des patients chez lesquels cette vaccination est recommandée (patients à risque, personnel de laboratoire) mais pas chez le nourrisson et donc ne pensent pas que la vaccination devrait être au calendrier vaccinal. Il serait intéressant dans des prochaines études de se demander dans quelles populations les médecins vaccinent contre le méningocoque B.

De façon générale, il existe une différence significative en fonction du sexe ($p=0,02$). Les femmes sont plus en faveur d'une inscription au calendrier vaccinal français (66% des femmes versus 54% des hommes). Cette différence n'est pas retrouvée de façon globale dans toutes les tranches d'âge.

Elle est donc difficile à expliquer. Il y a peut-être une plus grande sensibilité des femmes quant aux pathologies qui peuvent toucher les nourrissons et l'enfant. Cette différence peut également s'expliquer par un facteur de confusion. F. Collange et al.(92) ont montré que les médecins les plus confiants par rapport aux vaccins étaient surtout des hommes jeunes qui avaient plus accès à une formation médicale continue. Les médecins modérément confiants étaient majoritairement des hommes de plus de 50 ans et les médecins peu confiants étaient majoritairement des femmes, plus âgées et avec une plus faible activité.

Un peu plus de 38% des médecins interrogés pensent être suffisamment formés sur ce vaccin. Si l'on considère que ce vaccin n'est pas recommandé en population générale, nous pouvons considérer que ce taux est plutôt convenable. En revanche, bien que ce vaccin ne soit pas recommandé à l'heure actuelle en population générale, il l'est tout de même chez les patients à risque et chez les personnels de laboratoire. Les médecins peuvent donc être amenés à prescrire ce vaccin. Il serait peut-être utile de faire un résumé explicatif aux médecins généralistes relatif à ce vaccin.

2) Concernant le Rotarix®/Rotateq®

Seulement 7% des médecins interrogés préconisent le vaccin contre la GEA à Rotavirus à leurs patients et un peu moins de 33% le préconisent dans certaines situations seulement. Dans l'enquête Infovac(88), 27% des généralistes proposent la vaccination. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les médecins généralistes interrogés dans l'autre enquête sont inscrits sur la plateforme Infovac et s'intéressent donc d'avantage à la vaccination.

P. Agyeman et al.(98) ont évalué en 2009 l'avis des médecins quant à une intégration de la vaccination au calendrier vaccinal suisse. A l'époque, seulement 13% des médecins interrogés, toutes spécialités confondues, approuvaient la vaccination en routine et 21% ne se prononçaient pas. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les vaccins à l'époque n'étaient commercialisés que depuis 3 ans.

T Catakli et al.(99) dans leur étude s'intéressant à l'attitude des médecins par rapport aux vaccins non inclus dans le calendrier vaccinal turc, ont montré que plus de 60% des médecins interrogés recommandaient la vaccination à leur patient. Cette différence peut s'expliquer par le fait que cette étude intéressait les pédiatres et les généralistes. Enfin, il peut également s'expliquer par le fait que les GEA à rotavirus sont responsables en Turquie de 47% de déshydratation et 11% de complications.(100)

Par contre, nous aurions pu ajouter une question, pour ceux qui ne la préconisaient pas, si leur pratique étaient la même avant la suspension de la recommandation vaccinale par le HCSP en 2015. Il aurait été intéressant en effet de voir si les médecins proposaient davantage la vaccination au moment où elle était recommandée mais non remboursée. Selon l'enquête Infovac, 45% des médecins généralistes proposaient la vaccination à ce moment-là.

Les médecins qui ne vaccinent que dans certaines situations mettent en avant la prématurité et le mode de garde. C. Carlioz et al.(101) ont étudié les ré-hospitalisations chez le prématuré avant 2 ans. Les gastroentérites sont responsables de 13% des ré-hospitalisations et le rotavirus en est responsable à 3,8%. Ce risque est non négligeable et explique donc peut-être le choix des médecins à proposer ce vaccin en cas de prématurité. Dans l'étude de C. Fau et al.(102), l'incidence de la GEA à Rotavirus dans les crèches à Lyon a été estimée à 2,2/100 enfant-mois avant 36 mois et à 4,6/100 enfants-mois avant 24 mois. Le risque de transmission en collectivité étant plus important, cela peut expliquer la vaccination par les médecins des nourrissons bénéficiant de ce mode de garde.

3,6% des médecins vaccinent en cas d'allaitement artificiel. MS Kramer et al.(103) ont montré que l'allaitement maternel réduit le risque d'infections gastro-intestinales entre 0 et 6 mois même s'il ne réduit pas le risque d'hospitalisations. Ces données peuvent donc expliquer la volonté des médecins de proposer la vaccination en cas d'allaitement artificiel.

Certains médecins disent vacciner en cas de déficit immunitaire ou de pathologie digestive de type Hirschsprung. Cependant, ces situations font partie des contre-indications de ces deux vaccins. Il serait donc important de faire un résumé de ces vaccins en mettant en avant leurs contre-indications.

Lorsque les médecins vaccinent, c'est le Rotarix qui est principalement utilisé. Cela peut s'expliquer par le fait que ce vaccin ne nécessite que 2 doses contrairement au Rotateq qui en nécessite trois. De plus, le prix conseillé du Rotateq® est de 45 euros environ et celui du Rotarix® est d'une soixantaine d'euros Il y a donc une légère différence de prix (environ 15 euros) pour avoir le schéma vaccinal complet.

En ce qui concerne les freins à la vaccination, 49% des médecins évoquent l'absence de recommandation et 35% évoquent le prix du vaccin. P. Agyeman et al. (98) ont montré qu'en Suisse, 48% des médecins recommanderaient le vaccin s'il était officiellement recommandé. Nos valeurs retrouvées sur cette variable diffèrent peu de l'étude suisse. Catakli et al.(99) ont montré que plus de 87% des médecins turcs qui ne proposent pas la vaccination évoque le prix du vaccin comme raison. Cette différence de proportion avec notre étude peut s'expliquer par la différence de niveau de vie entre la France et la Turquie. Par ailleurs, R. Cohen et al.(54) ont évoqué une étude cas témoins montrant une efficacité du Rotateq® de 90% avec deux doses uniquement. Ce schéma vaccinal a d'ailleurs été adopté au Québec. Si ce schéma était adopté en France, les familles auraient alors à déboursier 80 euros environ.

28% des médecins pensent qu'il y a peu de GEA à rotavirus graves et 8,6% pensent que ce n'est pas une pathologie grave. En 2014, le HCSP estimait que la GEA à Rotavirus était responsable de 14 000 hospitalisations par an et 7 à 17 décès par an.(104) De plus, F. Huet et al.(105) ont montré que les GEA à rotavirus représentent près du tiers des GEA, sont plus sévères et entraînent deux fois plus de déshydratation. Certes, le traitement le plus important en cas de GEA est la lutte contre la déshydratation, notamment par l'utilisation de SRO, mais les données épidémiologiques montrent que cette pathologie est fréquente et n'est pas bénigne, notamment chez le nourrisson.

Dans l'étude de R. Cohen et al.(54), les vaccins contre la GEA à Rotavirus évitent 10 à 20 décès par an. Ce nombre est le même que pour le vaccin contre les IIMB. De plus, ces vaccins sont recommandés dans 6 des 7 pays limitrophes de la France.

6% des médecins évoquent le mode d'administration comme frein. L'administration par voie orale semble en effet parfois compliquée, notamment lorsque le nourrisson est peu coopératif. Les médecins dans l'enquête Infovac parlent également de ce mode d'administration avec une régurgitation de la dose dans 66% des cas.(88)

29% des médecins évoquent le rapport bénéfice risque défavorable. Par ailleurs, d'autres médecins abordent en réponse libre le risque d'invagination intestinale aiguë. Il existe en effet un risque qui est de 1/100 000. L'efficacité du Rotarix ® concernant les gastroentérites sévères a été estimée à 84,7% [IC 95% 71.7% ;92.4%] et de 98% pour le Rotateq ® [IC95% 88.3% ;100%].(49) Dans l'étude de Catakli et al.(99) seuls 2,7% des médecins suggèrent le risque d'effets indésirables sévères comme l'IIA. Cette différence s'explique peut-être par le fait que les vaccins Rotarix® et Rotateq® ont déjà été recommandés en France par le HCSP mais que, du fait de deux décès par IIA, cette recommandation a finalement été suspendue.(53) Aux Etats-Unis, T. Sean et al.(106) ont montré que, suite à la mise en garde contre le risque d'IIA avec ces vaccins, 46% des généralistes ont entendu parler de cette mise en garde et seuls 2% ont déclaré qu'ils arrêteraient de vacciner.

Suite à l'arrêt de recommandation vaccinale antirotavirus en France, le CSS belge(56) a émis un avis à propos de la vaccination. Il confirme le risque réel mais faible d'IIA mais que les données en France ne pouvaient contester les bénéfices de la vaccination. Par ailleurs, Lamrani et al.(107) ont montré que le rapport bénéfice risque en France est semblable à celui des autres pays européens. Avec une couverture vaccinale de 9,5%, le rapport bénéfice/risque de la vaccination est de 214 [IC95 :128-362] pour les hospitalisations et 273 [IC95 : 89-1228] pour les décès.

R. Cohen et al.(54) évoquent le fait que malgré les résultats préoccupants en France sur les cas d'IIA en 2015, aucun pays proposant la vaccination à ce moment-là n'a remis en cause sa politique vaccinale.

A la question « quelle est la complication vaccinale potentielle la plus grave ? », 11 médecins ont évoqué des symptômes digestifs type diarrhées, rectorragies, douleurs abdominales, etc. Nous pouvons nous interroger sur le fait qu'ils ont peut-être donné les symptômes de l'invagination intestinale aiguë et non pas la complication en elle-même. De

même, les deux médecins qui ont répondu comme complication la plus grave une erreur d'administration. Il s'agit dans ce cas d'une complication grave, en effet, mais elle est due à une erreur médicale et non pas au vaccin en lui-même. Entre novembre 2014 et avril 2017, 4 erreurs d'administration ont été déclarées avec le vaccin Rotarix® et aucune avec le vaccin Rotateq®, entraînant chez deux enfants des effets indésirables sévères.(108) L'emballage du Rotarix® a été modifié afin de diminuer le risque d'erreur d'administration, mais le conditionnement n'as pas été modifié et ressemble toujours à une seringue.(109) Ces erreurs d'administration ne semblent pas se produire avec le vaccin Rotateq®. Il faudrait peut-être que le Rotarix® adopte le même conditionnement.

Sur l'ensemble des 140 médecins qui préconisent la vaccination contre la GEA à rotavirus, 55 médecins ont répondu ne pas connaître la complication potentielle la plus grave du vaccin. Cependant, lorsque le HCSP recommandait la vaccination, il préconisait d'informer les parents sur ce risque d'invagination intestinale aiguë en précisant les signes cliniques. L'ANSM a également insisté sur l'importance de connaître le risque d'IIA associé à ces vaccins et les symptômes évocateurs et d'en informer les familles. En effet, cela permet une prise en charge précoce et un meilleur pronostic.(110). Les connaissances de certains médecins sur cette vaccination apparaissent insuffisantes. Il est par ailleurs utile de fournir un document écrit à la famille concernant cette vaccination et la surveillance nécessaire suite à l'administration du vaccin.

22% des médecins interrogés pensent qu'il serait judicieux d'inscrire ces vaccins au calendrier vaccinal français et 32% ne se prononcent pas. Dans l'étude Infovac(88), 19% des généralistes pensent qu'il devrait être intégré au calendrier et 37% ne se prononcent pas. Nous retrouvons donc des chiffres à peu près similaires et l'avis des médecins n'a pas beaucoup évolué depuis un an. En revanche, P. Agyeman et al.(98) ont montré que 48% des médecins en Suisse recommanderaient la vaccination si le vaccin était inscrit au calendrier vaccinal. La date de publication de l'article peut expliquer cette différence. En effet, l'étude date de 2009 et à cette époque, le risque d'IIA n'était pas clairement établi. Catakli et al.(99) ont montré que parmi les médecins interrogés, 49% était en faveur d'une inclusion au calendrier vaccinal, 33% ne disposaient de données suffisantes pour se prononcer et 18% n'étaient pas en faveur d'une intégration. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude intègre médecins et pédiatres. Ces résultats sont en effet semblables à ceux observés chez les pédiatres interrogés

dans l'enquête d'Infovac où 48% seraient favorables à une intégration, Elle peut également s'expliquer par les données de morbidité de la GEA à rotavirus en Turquie.

Si nous comparons la réponse à la question « Préconisez-vous la vaccination contre le rotavirus à vos patients ? » en fonction des caractéristiques de la population, il existe une différence significative en fonction de l'âge ($p=0,04$) et en fonction de l'année d'installation ($p=0,01$). Cela peut peut-être s'expliquer par le fait que ce vaccin est récent, les médecins en fonction de leur âge et de leur année d'installation n'ont pas reçu la même formation. En effet, dans le cadre de l'internat, certains médecins ont peut-être pris l'habitude de proposer ce vaccin suite aux pratiques exercées dans différents services de pédiatrie. Inversement il n'existe pas de différence significative selon que les médecins interrogés ont une activité de PMI ou font un suivi régulier des nourrissons. Nous aurions pu nous demander si les médecins avaient déjà eu à prendre en charge des cas de GEA graves afin de voir si cela avait un impact en ce qui concerne leur opinion sur une inscription au calendrier vaccinal. En effet, L. Martinez et al.(111) ont montré que « l'expérience de cas de maladie chez leurs patients » influençait les médecins en faveur de la vaccination.

De même, nous avons constaté une différence significative en fonction du sexe des médecins interrogés. ($p=0,04$) Les femmes vaccinent plus que les hommes (46% versus 34%). Les femmes en population générale sont habituellement les personnes s'occupant le plus des enfants, elles sont peut-être plus sensibles à la prévention des maladies, ce qui pourrait en partie expliquer qu'une plus grosse proportion de femmes propose la vaccination.(112)

A propos de la question « Pensez-vous qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français ? », nous constatons une différence significative en fonction du sexe ($p=0,01$) Les hommes sont plus en faveur d'une inscription que les femmes (28% versus 15%). Cela peut paraître étonnant que ce soient les femmes qui vaccinent le plus mais qui sont le moins en faveur d'une inscription au calendrier vaccinal. Cependant, Catakli et al.(99) n'ont pas montré de différence significative en fonction du sexe ($p=0,66$). Cette différence est donc peut-être dans notre étude un facteur de confusion.

De même, il existe une différence significative en fonction de l'année d'installation. ($p=0,003$). Agyeman et al.(98) n'ont pas montré de différence significative en fonction de l'année d'obtention du diplôme. Nous pouvons considérer que l'année d'obtention du diplôme est à peu près corrélée avec l'année d'installation, surtout lorsque nous regroupons

ces valeurs en décennies. Cela peut peut-être s'expliquer par le fait que durant l'internat, certains médecins ont vu au cours de leur stage en pédiatrie des cas graves de GEA à rotavirus, orientant donc leur opinion en faveur d'une inscription des vaccins au calendrier vaccinal. De plus, un stage en pédiatrie est maintenant obligatoire durant l'internat.

En revanche, il n'existe pas de différence significative selon que les médecins effectuent des suivis réguliers des nourrissons ou non ($p=0,6$). Agyeman et al.(98) ont en revanche montré une différence significative selon que le médecin exerçait à l'hôpital ou en libéral ($p<0,01$) et Catakli et al.(99) ont montré une différence significative en fonction de la spécialité (pédiatre ou généraliste) ($p=0,01$) Cela renforcerait l'hypothèse que les médecins hospitaliers voient plus de GEA graves et sont donc en faveur d'une introduction au calendrier vaccinal. De même, dans l'enquête d'Infovac(88), plus de 47% des pédiatres seraient pour une inscription au calendrier vaccinal. Il aurait pu être intéressant une fois de plus d'intégrer les pédiatres dans cette étude afin de voir si leur opinion divergeait de celle des médecins généralistes.

D'une façon générale, un médecin a évoqué le fait qu'il était difficile de faire des comparaisons entre les différents pays tant sur le plan scientifique que sur le plan culturel. En effet, il a notamment cité en exemple le vaccin contre la grippe au Royaume-Uni qui se fait chez les enfants par voie nasale. Il est vrai que l'acceptation en France ne serait peut-être pas la même. Il a par ailleurs évoqué une certaine gêne lorsqu'il propose ces vaccins et qu'il existe une barrière économique pour certaines familles.

Un autre médecin a avancé l'argumentaire des laboratoires pour la pratique des vaccins non recommandés et non remboursés en expliquant que l'industrie pharmaceutique peut avoir une grande influence sur la pratique des médecins. Sans pour autant se prononcer sur une inscription ou non au calendrier vaccinal français, il évoque le fait qu'il ne faut pas seulement se baser sur une efficacité du vaccin mais que la balance bénéfique/risque est importante. Enfin, il explique également que les pédiatres vaccinent plus facilement contre ces pathologies du fait d'une différence de niveau socio-économique des patients. Nous pensons que cela peut également s'expliquer par le fait que les pédiatres libéraux, durant leur internat, ont dû être davantage confrontés à des cas graves de GEA à rotavirus ou à des cas d'IIM B. Il aurait une fois de plus été peut-être intéressant de demander aux médecins interrogés s'ils avaient déjà eu dans leur patientèle des cas d'IIM ou des cas de GEA à rotavirus graves.

5.5. Conclusion

Nous avons pu constater que, malgré le fait que 40% seulement des médecins généralistes de Lorraine vaccinent contre le méningocoque B, plus de 60% pensent qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français. Comme nous l'avions montré pour d'autres vaccinations antérieures, l'inscription au calendrier vaccinal améliorerait la couverture vaccinale, les médecins s'appuyant sur cette recommandation pour proposer la vaccination. Par ailleurs, cette inscription s'accompagnerait d'un remboursement du vaccin. Elle serait plutôt bien acceptée par les médecins généralistes, même en dehors d'une obligation vaccinale. La gravité de la méningite, ainsi que la bonne tolérance du vaccin et les données rassurantes sur sa sécurité, expliqueraient probablement cette acceptation

A l'inverse, un peu plus de 39% des généralistes proposent la vaccination contre le Rotavirus mais seulement 22% environ pensent qu'il serait judicieux de l'inscrire au calendrier vaccinal français. En cas d'évolution du calendrier vaccinal avec une intégration et un remboursement de ce vaccin, il ne serait probablement pas proposé systématiquement par les médecins généralistes. Le fait que la GEA à rotavirus ne soit pas considérée comme une maladie potentiellement grave et que les vaccins disponibles sont efficaces mais avec un risque d'IIA peut expliquer cette réticence des médecins généralistes. Ainsi, si ces vaccins étaient amenés à être intégrés au calendrier vaccinal français, il faudrait probablement une obligation vaccinale afin d'obtenir une bonne couverture vaccinale.

Malgré le fait que le Bexsero soit indiqué dans certaines populations à risque, les connaissances sur ce vaccin restent insuffisantes. D'ailleurs, plus de 61% des médecins interrogés ne pensent pas être suffisamment formés sur le vaccin Bexsero®. Même si les vaccins Rotarix® et Rotateq® ne sont pas recommandés par la HAS, ils sont tout de même proposés certains médecins généralistes. Malgré tout, 43% environ ne pensent pas être suffisamment formés sur ces vaccins.

Il existe donc toujours une certaine réserve vis-à-vis des vaccins contre la gastro entérite à Rotavirus et, bien qu'il ne soit commercialisé en France que depuis 8 ans, le Bexsero® est déjà bien connu des généralistes, même si pour le moment il n'est pas beaucoup prescrit. De plus, du fait de la mise en place des vaccins obligatoires en France, si le Bexsero® et le Rotarix®/Rotateq® venaient à être recommandés, il faudrait probablement les

rendre obligatoires, afin qu'ils ne soient pas considérés comme moins importants par rapport aux autres vaccins.

Enfin, ces vaccins ne pas les seuls à bénéficier d'une différence de recommandations par rapport aux autres pays européens. Ainsi, du fait des brassages de populations, notamment lors des échanges étudiants type Erasmus, la mise en place d'une dose de vaccin Menveo® pourrait être intéressante à l'adolescence. Il en est de même pour le vaccin contre la varicelle, recommandé au Luxembourg, en Allemagne, en Espagne et en Italie. L'avis des médecins en ce qui concerne ces vaccins serait donc intéressant à recueillir.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse É. Définitions : vaccin - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vaccin/80859>
2. Roche V. Le vaccin, toute une histoire [Internet]. Destination Santé. 2014 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://destinationsante.com/le-vaccin-toute-histoire.html>
3. Gachelin G. Jenner: Vaccination antivariolique [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/jenner-vaccination-antivariolique/>
4. Salomon D. La variolisation, ancêtre de la vaccination [Internet]. Destination Santé. 2013 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://destinationsante.com/la-variolisation-ancetre-de-la-vaccination.html>
5. Centre national de ressources textuelles et lexicales. Jennérien [Internet]. www.cnrtl.fr. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/jenn%C3%A9rien>
6. Institut Pasteur. La vie de Louis Pasteur [Internet]. www.pasteur.fr. 2016 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire>
7. Salomon D. Louis Pasteur, la rage de guérir [Internet]. Destination Santé. 2013 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://destinationsante.com/louis-pasteur-la-rage-de-guerir.html>
8. Vulgaris Médical. Sérothérapie [Internet]. www.vulgaris-medical.com. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/serotherapie>
9. vaccination-info.be. L'histoire de la vaccination [Internet]. www.vaccination-info.be. 2020 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination/>
10. leGeneraliste.fr. Diphtérie, la tueuse d'enfants [Internet]. www.legeneraliste.fr. 2014 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2014/07/26/diphtherie-la-tueuse-denfants_248076

11. Ligue nationale pour la liberté des vaccinations. Le tetanos et sa vaccination [Internet]. www.infovaccin.fr. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: https://www.infovaccin.fr/zoom_tetanos.html#histoire
12. Mes vaccins.net. Poliomyélite [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/4-poliomyelite>
13. Mollaret H-H. COQUELUCHE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/coqueluche/>
14. Mes vaccins.net. Haemophilus influenzae b [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/5-haemophilus-influenzae-b>
15. Koeck J-L. Vaccination contre l'hépatite B : retour sur la polémique [Internet]. www.mesvaccins.net. 2014 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5096-vaccination-contre-l-hepatite-b-retour-sur-la-polemique>
16. CSHP. Avis du conseil superieur d'hygiene de France section des maladies transmissibles relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué. 2002.
17. CSHP. Avis du conseil superieur d'hygiene de France section des maladies transmissibles relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans. 2006.
18. Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C. 2009.
19. Mes vaccins.net. Rougeole [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
20. Mes vaccins.net. Rubéole [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/10-rubeole>
21. Mes vaccins.net. Oreillons [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/9-oreillons>

22. Vaccination info service. Pourquoi y a-t-il des vaccins obligatoires et des vaccins recommandés ? [Internet]. vaccination-info-service.fr. 2018 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Politique-vaccinale-en-France/Pourquoi-y-a-t-il-des-vaccins-obligatoires-et-des-vaccins-recommandes>
23. Code de la santé publique - Article L3111-2. Code de la santé publique.
24. infovac. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. 2019 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: </determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
25. Vaccination info service. Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. 2019 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
26. HAS. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
27. Vaccination info service. Grippe [Internet]. 2019 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
28. Vaccination info service. Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. 2019 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
29. Vie Le Sage F, Dufour V, Romain O. Rattrapage des vaccinations chez l'enfant et l'adulte [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/fiches/1569-2-rattrapage-des-vaccinations-chez-l-enfant-et-l-adulte-2019/file>
30. OMS. OMS | Le point sur l'innocuité des vaccins contre les rotavirus [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/dec_2017/fr/

31. Larousse É. Capside [Internet]. www.larousse.fr. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/capside/12992>
32. De Rougemeont A. Rotavirus [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ROTAVIRUS.pdf
33. ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par l'alimentation [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0031Fi.pdf>
34. inrs. Efficat-Diarrhée à rotavirus. 2015.
35. Vaccination info service. Gastro-entérite à rotavirus [Internet]. vaccination-info-service.fr. 2018 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Gastro-enterite-a-rotavirus>
36. Parashar D, Ulmes, Anthony E. La gastroentérite à Rotavirus : réhydrater reste le mot-clé. DMG Paris Diderot Rev Presse [Internet]. 12 mars 2014 [cité 5 mars 2020]; Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=559
37. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2014;59(1):132-52.
38. OMS. Le traitement de la diarrhée Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé qualifiés [Internet]. <http://www.zinctaskforce.org>. 2006. Disponible sur: <http://www.zinctaskforce.org/wp-content/uploads/2011/06/WHODiarrheaTreatmentFRENCH1.pdf>
39. OMS. Améliorer la composition des sels de réhydratation orale pour sauver des vies d'enfants [Internet]. www.who.int. World Health Organization; 2006 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr14/fr/>
40. Mas E, Bellaïche M. Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant : recommandations d'experts. *J Pédiatrie Puériculture.* janv 2017;31(1):50-1.

41. Herzog D, Schibli S. Résumé des recommandations de la Société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de la Société européenne d'infectiologie pédiatrique actualisées en 2014 pour la prise en charge de la gastroentérite aiguë chez les enfants en Europe. 2016;27(4):4.
42. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531-9.
43. Comité technique des vaccinations. Vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois [Internet]. 2010 mai. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100528_vacnourota6mois.pdf
44. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 2006 janv p. 13-20. Report No.: 2. Disponible sur: http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8102.pdf
45. Larousse É. Invagination intestinale [Internet]. www.larousse.fr. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/invagination_intestinale/13958
46. Collège national des pédiatres universitaires. Douleurs abdomino-pelviennes et lombaires [Internet]. Campus-cerimes. 2014 [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/douleurs_abdomino_lombaires/site/html/2.html
47. HAS. Commission de la Transparence Rotarix [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf
48. HAS. Commission de la transparence, Rotateq [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13560_ROTATEQ_PIC_INS_Avis3_CT13560.pdf
49. CSHP. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination antirotavirus chez les nourrissons de moins de 6 mois. 2006.

50. Pothier P, Agnello D. Les gastro-entérites virales [Internet]. [www.microbes-edu.org](http://www.microbes-edu.org/etudiant/gastro-enterites.html). [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gastro-enterites.html>
51. Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. 2010.
52. Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis à vis des gastroentérites à rotavirus. 2013.
53. Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination des nourrisson vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. 2015.
54. Cohen R, Hau I, Romain O, Vie Le Sage F. Calendrier vaccinal InfoVac. J Pédiatrie Puériculture. févr 2020;33(1):31-6.
55. Lepage P. Rotavirus Invagination intestinale [Internet]. www.vaxinfo.be. 2014 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vaxinfo.be/spip.php?article1055&lang=fr&retour=1>
56. Conseil supérieur de la santé. Analyse du risque bénéfice de la vaccination contre le rotavirus en Belgique (réaction à une prise de position française récente) [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19103887/Analyse%20du%20risque%20b%20C3%A9n%20C3%A9fice%20de%20la%20vaccination%20contre%20le%20rotavirus%20en%20Belgique%20%28r%20C3%A9action%20C3%A0%20une%20prise%20de%20position%20fran%20C3%A7aise%20r%20C3%A9cente%29%20%28juillet%202015%29%20%28CSS%20.pdf
57. ecdc vaccine scheduler. Rotavirus Infection: Recommended vaccinations [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=-1>
58. Medecine Sorbonne Université. Les neisseria [Internet]. www.chups.jussieu.fr. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.5.html>

59. Ripault, Buisson Valles, Sobaszek. Neisseria meningitidis (infections invasives à méningocoque=IMM) [Internet]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/MENINGOCOQUE.pdf>
60. Santé publique France. Infections invasives à méningocoque [Internet]. www.santepubliquefrance.fr. 2019 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques](http://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques)
61. Santé publique France. Les infections invasives à méningocoques en 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2017>
62. Alonso J-M, Bertherat E, Perea W. Ceinture africaine de la méningite: de la génomique aux stratégies de surveillance, de lutte et de prévention. In Niamey, Niger; 2005. p. 404-8. Disponible sur: <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T99-5-3004-5p.pdf>
63. Schramm F. Neisseria meningitidis [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Neisseria-meningitidis.pdf
64. inrs. Infection invasive à méningocoque. 2016.
65. Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant [Internet]. 6^e éd. Alinéa plus; 2019. 320 p. (ECN.Pilly). Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-148-nb.pdf>
66. Medecine Sorbonne Université. Syndrome méningé [Internet]. www.chups.jussieu.fr. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.5.4.html>

67. Weinberg GA. Méningite bactérienne chez le nourrisson de plus de 3 mois [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2018 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-infections-bact%C3%A9riennes-chez-le-nourrisson-et-l-enfant/m%C3%A9ningite-bact%C3%A9rienne-chez-le-nourrisson-de-plus-de-3-mois>

68. Santé publique France. Infections invasives à méningocoque [Internet]. 2019 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>

69. Leclerc F, Noizet O, Dorkenoo AE. Purpura fulminans [Internet]. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2002. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0205-Reanimation-Vol11-N3-p222_230.pdf

70. carriere JP. Méningites infectieuses et méningoencéphalites chez l'enfant (et l'adulte) [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/pediatrie/96_poly_MENING_INFECT_MENINGOENCEPHALITES_ENFANT_adulte.pdf

71. Sacoun E. Demande d'AMM pour Bexsero ® , un vaccin contre le méningocoque B. /data/revues/09925945/00220452/7_2/ [Internet]. 8 avr 2011 [cité 19 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/286089>

72. BUSINESS B. Novartis obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'UE de Bexsero®, premier vaccin visant à protéger contre la principale cause de méningite en Europe et ses conséquences des fois fatales [Internet]. BFM BUSINESS. BFM BUSINESS; 2013 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://bfmbusiness.bfmtv.com/bourse/novartis-obtient-lautorisation-mise-marche-lue-bexsero-premier-vaccin-visant-a-protoger-contre-principale-cause-meningite-europe-consequences-fois-fatales-429726.html>

73. Mes vaccins.net. Bexsero [Internet]. www.mesvaccins.net. 2019 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/495-bexsero#vaccin_description

74. base-données-publiques.medicament.gouv.fr. Résumé des caractéristiques du produit Bexsero [Internet]. 2020. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147960/anx_147960_fr.pdf
75. Haut conseil de santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero. 2013 oct.
76. Haute autorité de santé. Commission de la transparence avis 25 juin 2014 Bexsero [Internet]. www.has-sante.fr. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20_Ins_Avis2_CT13508.pdf
77. Haute autorité de santé. Recommandations contre les infections invasives à méningocoque B: place du vaccin Bexsero [Internet]. www.has-sante.fr. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_invasives_a_meningocoque_b_feuille_de_route.pdf
78. CSHP. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles du 8 mars 2002 sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C. 2002.
79. CSHP. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C. 2002.
80. Levy C, Bechet S, Cohen R. Introduction d'une vaccination contre le méningocoque B (Bexsero) en France: perception et expérience des médecins quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché. *Arch Pédiatrie*. 17 sept 2015;23(1):27-33.
81. infovac. Enquête infovac sur les infections invasives à méningocoque [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1611-rap-enquete-meningo-031119/file>
82. Mk T, J G, Ae D, F C. Recent Changes of Invasive Meningococcal Disease in France: Arguments to Revise the Vaccination Strategy in View of Those of Other Countries [Internet]. *Human vaccines & immunotherapeutics*. *Hum Vaccin Immunother*; 2020 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209010/>

83. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 16 oct 2017;189(41):E1276-85.
84. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):461-72.
85. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine.* 21 2019;37(9):1209-18.
86. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany J-L, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect.* 2018;76(3):258-69.
87. Public Health England. New study confirms success of MenB vaccine in the UK [Internet]. GOV.UK. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/new-study-confirms-success-of-menb-vaccine-in-the-uk>
88. infovac. Enquête Infovac: vaccination contre les rotavirus [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1575-lien-3-enquete-rota-2018/file>
89. ARS. Projet régional de santé 2018-2027 Etat de santé de la population et état de l'offre de la région Grand Est [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-05/PRS2_Etat_des_lieux_07_RESSOURCES_HUMAINES_SANTE_20170519.pdf
90. Le Breton-Lerouillois G, Rault J-F. La démographie médicale en région Lorraine Situation en 2015. :67.
91. Sardy R, Ecochard R, Lasserre E, Dubois J-P, Floret D, Letrilliart L. Représentations sociales de la vaccination chez les patients et les médecins généralistes : une étude basée sur l'évocation hiérarchisée. *Sante Publique (Bucur).* 2012;Vol. 24(6):547-60.

92. Collange F, Fressard L, Verger P. Vaccinations: attitudes et pratiques des médecins généralistes [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
93. Hs M, M M, Ap K, A L, Tr S, Jm M, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia [Internet]. Vol. 382, The New England journal of medicine. N Engl J Med; 2020 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971677/?from_term=bexsero&from_filter=years.2020-2020&from_pos=3
94. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. N Engl J Med. 23 2020;382(4):309-17.
95. La rédaction. Vaccin méningococcique B Un vaccin peut être immunogène en cas d'épidémie. avr 2014;34(366):251-4.
96. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(6):395-403.
97. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. BMJ. 15 juin 2002;324(7351):1424-5.
98. Agyeman P, Desgrandchamps D, Vaudaux B, Berger C, Diana A, Heininger U, et al. Interpretation of primary care physicians' attitude regarding rotavirus immunisation using diffusion of innovation theories. Vaccine. 30 juill 2009;27(35):4771-5.
99. Çatakli T, Duyan-Çamurdan A, Aksakal-Baran FN, Güven AE, Beyazova U. Attitudes of physicians concerning vaccines not included in the national immunization schedule. Turk J Pediatr. 2018;60(3):290-7.
100. Tapisiz A, Bedir Demirdag T, Cura Yayla BC, Gunes C, Ugraş Dikmen A, Tezer H, et al. Rotavirus infections in children in Turkey: A systematic review. Rev Med Virol. 2019;29(1):e2020.

101. Carlioz C, Mons F, Wissart S, Leveque C, Marret S, Pinquier D. Réhospitalisations du prématuré et impact des maladies à prévention spécifique. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2008;15(5):933-4.
102. Fau C, Billaud G, Pinchinat S, Lina B, Kaplon J, Pothier P, et al. Épidémiologie et impact de la gastroentérite aiguë à rotavirus dans les crèches municipales de la ville de Lyon – saison 2004–2005. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2008;15(7):1183-92.
103. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet J-P, et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. août 2003;78(2):291-5.
104. HCSP. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 nov [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>
105. Huet F, Chouchane M, Cremillieux C, Aubert M, Caulin E, Pothier P, et al. Étude épidémiologique prospective de la gastroentérite à rotavirus en Europe (étude REVEAL). Résultats de la zone d'étude française. </data/revues/0929693X/00150004/08001127/> [Internet]. 28 avr 2008 [cité 1 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/152195>
106. O'Leary ST, Parashar UD, Crane LA, Allison MA, Stokley S, Beaty BL, et al. Adoption of Rotavirus Vaccine by U.S. Physicians. *Am J Prev Med*. janv 2013;44(1):56-62.
107. Lamrani A, Tubert-Bitter P, Hill C, Escolano S. A benefit–risk analysis of rotavirus vaccination, France, 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 14 déc 2017 [cité 1 mai 2020];22(50). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5743099/>
108. La rédaction. Vaccin oral Rotarix^o : des erreurs de voie d'administration [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57535/0/NewsDetails.aspx>
109. La rédaction. Rotarix: pret à l'emploi mais toujours un aspect de seringue. sept 2012;32(347):663.

110. ANSM. Vaccins contre les rotavirus (RotaTeq et Rotarix) et rappel sur la prise en charge de l'invagination intestinale aiguë du nourrisson [Internet]. 2015 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invagination-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information>
111. Martinez L, Tugaut B, Raineri F, Arnould B, Seyler D, Arnould P, et al. L'engagement des médecins généralistes français dans la vaccination : l'étude DIVA (Déterminants des Intentions de Vaccination). *Sante Publique (Bucur)*. 22 avr 2016;Vol. 28(1):19-32.
112. Sundseth H, Maguire P. Les femmes et la vaccination dans l'UE [Internet]. *Eurohealth*. 2017 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://eurohealth.ie/women-and-vaccination-in-the-eu-french/>

7. ANNEXES

Pratiques et avis des généralistes de Lorraine sur 2 vaccins

Bonjour, j'ai réalisé pour ma thèse de médecine générale un questionnaire. Son objectif est de connaître les pratiques et avis des généralistes de Lorraine concernant l'usage des vaccins contre la gastro entérite à rotavirus et contre la méningite à méningocoque B.

1) Age :

- <30 ans 30-34 ans 35-39 ans 40-44 ans 45-49 ans 50-54 ans
 55-59 ans >60 ans

2) Sexe :

- Femme Homme

3) Année d'installation :

- <1980 1981-1990 1991-2000 2001-2010 2011-2020

4) Département d'installation

- 54 55 57 88

5) Mode d'exercice

- Cabinet seul Cabinet de groupe MSP

6) Lieu d'exercice

Rural Semi-rural Urbain

7) Avez-vous une activité de PMI ?

Oui Non

8) Effectuez-vous régulièrement des suivis et vaccinations de nourrissons ?

Oui Non

Vaccin anti-méningococcique B

1) Vaccinez-vous contre le méningocoque B ?

Oui Non

2) Connaissez-vous le vaccin Bexsero® ?

Oui Non

3) Quels sont vos freins à la vaccination ? (Plusieurs réponses possibles)

**question pour les médecins qui ne vaccinent pas mais connaissent le vaccin*

Absence de remboursement

N'est pas au calendrier vaccinal français

Le prix du vaccin

- Le calendrier vaccinal des enfants est déjà bien chargé
- L'immunité au long cours n'est pas connue
- Absence d'efficacité sur le portage rhino-pharyngé
- Peur du refus des parents
- Pathologie peu fréquente
- Pathologie non grave
- Autre :

Epidémiologie

L'incidence des méningites la plus élevée est avant 1 an (9,4/100 000) et le méningocoque B est 3 fois plus fréquent que le méningocoque C

Bexsero®

- Vaccin contre la méningite B
- Nécessite 3 injections
- Non remboursé sauf populations à risque (asplénie, etc.) 82 euros et quelques
- Inscrit au calendrier vaccinal du Royaume Uni depuis 2015 avec diminution de moitié des méningites et septicémies un an après son introduction
- Récentes études montrant persistance des anticorps 3 ans après la vaccination
- Avis Haut Conseil : absence de données sur immunité au long cours, absence d'efficacité sur le portage rhino-pharyngé
- Neisvac® : situation similaire, AMM en 2002, recommandé chez tous les nourrissons seulement 7 ans après du fait des mêmes freins que pour le Bexsero®

Après la section 6

Rubrique 7 sur 17

Gastro enterite à rotavirus

A propos du vaccin contre le rotavirus

Gastroentérite à rotavirus

1) A propos du vaccin contre le rotavirus :

- Une majorité de pays, y compris en Europe recommandent la vaccination
- Le vaccin n'est recommandé que dans une minorité de pays européens
- Le vaccin a déjà été recommandé en France
- Ne sait pas

Vaccin antirotavirus

La GEA à rotavirus est responsable de 14 000 hospitalisations pour déshydratation aigue par an et de 7 à 17 décès par an. De nombreux pays en Europe et dans le monde ont introduit la vaccination

2) Préconisez-vous le vaccin contre le rotavirus à vos patients ?

- Oui Non Dans certaines situations seulement

3) Lesquelles ? (Plusieurs réponses possible)

*Pour les médecins qui ne vaccinent que dans certaines situations

- Prématuration
- Allaitement artificiel
- Mode de garde : crèche/collectivité
- Niveau social élevé
- Autre :

4) Avec quel vaccin ?

Rotarix® Rotateq®

4) Connaissez-vous les vaccins Rotarix® et Rotateq® ?

*Pour les médecins qui ne vaccinent pas

Oui Non

5) Quels sont vos freins à la vaccination ? (Plusieurs réponses possible)

*Pour les médecins qui connaissent les vaccins mais ne vaccinent pas

Prix du vaccin

Effets secondaires

N'est pas recommandé

Calendrier vaccinal déjà bien chargé

Peur du refus des parents

Peu de GEA graves

Aucun frein

Mode d'administration

Balance bénéfique/risque défavorable

Pathologie peu fréquente

Pathologie non grave

Autre :

6) Connaissez-vous la complication la plus grave potentielle des vaccins Rotarix® et Rotateq® ?

* Pour les médecins qui connaissent ces vaccins

Oui Non

7) Quelle est-elle ?

.....

Invagination intestinale aigüe

Triade clinique :

-douleurs abdominales paroxystique (accompagnée d'hypotonie et de pâleur),

-vomissements/ refus alimentaires

-rectorragie (tardives) => risque de 1/100 000, maximal dans les 7 jours

Epidémiologie

Les GEA à rotavirus sont responsables en France de 14 000 hospitalisation et de 7 à 17 décès par an. De nombreux pays, y compris européens recommandent la vaccination

Rotarix® et Rotateq®

-Vaccins oraux, vivants atténués.

-Respectivement 2 et 3 doses espacées de 4 semaines, à partir de 6 semaines de vie

-Non remboursé (prix conseillé : 60 euros et 45 euros respectivement).

-Rotavirus : cause la plus fréquente de diarrhées avec déshydratation

- Diminution de 80% aux USA depuis la vaccination systématique contre le Rotavirus
- Estimation HAS : Efficacité entre 85 et 98% de ces deux vaccins selon les saisons.
- Avis du Haut Conseil : initialement favorable en 2012 en connaissant risque de 1/100 000 d'invagination
- Avis secondairement défavorable du fait de deux décès par invagination avec prise en charge tardive
- Avis du Conseil Supérieur Belge : rapport bénéfice risque clairement en faveur de la vaccination

Opinion

1) Pensez-vous qu'il serait judicieux d'inscrire ces vaccins au calendrier vaccinal français ?

-Pour le Rotarix®/Rotateq® (contre la GEA à rotavirus)

Oui Non Ne se prononce pas

-Pour le Bexsero®(contre méningite à méningocoque B)

Oui Non Ne se prononce pas

2) Pensez-vous être suffisamment formé(e) ?

-Pour le Rotarix®/Rotateq®

Oui Non

-Pour le Bexsero®

Oui Non

.

Calendrier vaccinal français proposé par Infovac

2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16 mois	24 mois	6 ans	11 ans	12 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
BCG (En fonction des facteurs de risques définis par le calendrier vaccinal)														
Hexavalent		Hexavalent		Hexavalent				DTCaP	dTcaP		dTcaP	dTP	dTP	dTP
Prevenar13®		Prevenar13®		Prevenar13®										
			Meningo C		Meningo C	→ Rattrapage								
					ROR	ROR	→ Rattrapage							
									Gardasil9® Fille	Gardasil9® Fille				
					Hépatite B → Rattrapage									
													Grippe saisonnière	
									Gardasil 9® garçons*	Gardasil 9® garçons*				
Rotavirus	Rotavirus													
	Bexsero®		Bexsero®		Bexsero®									
						Varicelle	Varicelle							
											Men ACYW**			

Figure 27: Calendrier vaccinal Infovac

Source : R Cohen et al. 18/12/2019

RESUME

Introduction : Le vaccin Bexsero® et les vaccins Rotarix® et Rotateq® ne sont pas recommandés en population générale par la HAS, mais le sont cependant par de nombreuses sociétés savantes pédiatriques. Nous avons voulu évaluer les pratiques et avis des généralistes de Lorraine à propos de ces vaccins.

Matériels et méthodes : Un questionnaire a été élaboré en ligne et diffusé en avril 2020 aux médecins généralistes de Lorraine via le mailing de la Femage, le bouche à oreille et par les CDOM de la Moselle, de la Meuse et de la Meurthe-et-Moselle.

Résultats : 352 médecins ont répondu au questionnaire : 30,4% installés dans le 54, 8,8% dans le 55, 36,4% dans le 57 et 24,4% dans le 88. 3,7% avaient une activité de PMI. 40,3% des médecins interrogés vaccinaient contre le méningocoque B. Chez ceux qui ne vaccinaient pas, les freins principaux évoqués étaient l'absence de remboursement (70%), l'absence d'inscription au calendrier vaccinal (85,7%) et le prix du vaccin (40,7%). Pour les vaccins Rotarix® et Rotateq®, 60,2% des médecins ne les préconisaient pas et 32,7% les proposaient dans certaines situations seulement, qui étaient principalement la prématurité (82,9%) et le mode de garde (53,2%). Les principaux freins évoqués étaient le prix du vaccin (34,9%) et l'absence de recommandation (48,9%). 60,5% des médecins pensent qu'il serait judicieux d'inscrire le Bexsero® au calendrier vaccinal, contre seulement 21,9% des médecins pour les vaccins Rotarix® et Rotatex®.

Conclusion : Cette étude a montré que les médecins connaissent ces vaccins qui, pour le moment, ne sont pas beaucoup prescrits. Ils sont pour environ 2/3 en faveur d'une inscription au calendrier vaccinal pour le Bexsero®, mais il existe plus de réserves en ce qui concerne les vaccins Rotarix® et Rotateq®.

TITRE EN ANGLAIS : General practitioners' practices and opinion about Bexsero® vaccine and Rotavirus® and Rotateq® vaccines

THÈSE : MÉDECINE GENERALE – ANNÉE 2020

MOTS-CLES : Vaccin, Pratiques, avis, Rotavirus, Meningocoque, Généraliste, Vaccine, Practises, Opinion, Meningococcus, General Practitioner

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
