



HAL
open science

Vaccination des enfants en affection longue durée. Recommandations et couverture vaccinale, apport potentiel du Carnet de Vaccination Électronique

Camille Audy

► **To cite this version:**

Camille Audy. Vaccination des enfants en affection longue durée. Recommandations et couverture vaccinale, apport potentiel du Carnet de Vaccination Électronique. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01381280

HAL Id: dumas-01381280

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01381280>

Submitted on 14 Oct 2016

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N° 118

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **Camille AUDY**

Née le 14/12/1987 à Clamart

Le 15 Septembre 2016

**Vaccination des enfants en affection longue durée.
Recommandations et couverture vaccinale,
apport potentiel du Carnet de Vaccination Electronique.**

Directeur de Thèse

Monsieur le Dr Jean SARLANGUE

Jury

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU

Président

Monsieur le Professeur Michel DUPON

Rapporteur

Monsieur le Professeur Jean-Louis KOECK

Jury

Monsieur le Docteur Philippe CASTERA

Jury

Madame le Docteur Brigitte LLANAS

Jury

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Responsable de l'Unité de Gastro-entérologie pédiatrique,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

*Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.
Veuillez agréer, Monsieur, mes sincères remerciements et l'expression de ma haute
considération.*

Aux membres du jury,

Au rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Michel DUPON
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.
Je garde un excellent souvenir de mon expérience dans votre service, elle a marqué ma
formation professionnelle.
Veuillez agréer, Monsieur, mes sincères remerciements et l'expression de mon profond
respect.*

A Monsieur le Professeur Jean-Louis KOECK
Professeur agrégé du Val-de-Grâce,
Chef de service de Biologie clinique,
Responsable du Centre de vaccinations internationales,
Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse en lien avec votre projet Mesvaccins.net.
Je suis honorée d'avoir votre avis sur ce travail.
Veuillez accepter, Monsieur, mes sincères remerciements et l'expression de ma haute
considération.*

A Monsieur le Dr Philippe CASTERA
Maitre de Conférences associé de Médecine générale,
Médecin généraliste,
Coordinateur du réseau addictions Gironde – Aquitaine.

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse.
J'ai eu le plaisir d'assister à vos enseignements universitaires, enrichissants pour ma future
pratique de médecine générale.
Veuillez recevoir, Monsieur, mes sincères remerciements et l'expression de mon profond
respect.*

A Madame le Dr Brigitte LLANAS
Praticien hospitalier,
Chef de service de Pédiatrie médicale,
Responsable de l'Unité de Néphrologie pédiatrique,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.
Je suis intéressée par votre point de vue sur ce travail.
Veuillez agréer, Madame, l'expression de ma haute considération.*

Au directeur de thèse,

Monsieur le Dr Jean SARLANGUE
Praticien Hospitalier,
Responsable de l'Unité de Néonatalogie,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

*Vous m'avez fait confiance pour ce travail de thèse, dont le sujet vous tient à coeur.
Je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements et votre patience.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

A ceux qui ont permis ce travail de thèse,

A Emilie PAUQUET, interne en pédiatrie au CHU de Bordeaux, pour son travail sur Agen.
Au Dr Martine FRANC, pédiatre au Centre Hospitalier d'Agen.

Au Dr Clément CASTELLA, au Dr Elisabeth NICAND et au Dr Flavie BURELLE, pour leur aide, leurs conseils et leur expertise.

Au Dr Catherine SARLANGUE pour avoir cru en moi,
Je garde un souvenir mémorable de Charles Perrens, merci pour ton dynamisme et ta rigueur. Merci aux autres drôles de dames de la somatique.

A Thierry, mes parents, à Marcellin et Julien, pour leurs conseils avisés.

A tous ceux qui ont participé à ma formation, médecins, paramédicaux, patients,

De l'envie d'être Docteur il y a 25 ans à aujourd'hui, j'ai rencontré trop de gens pour les citer tous. « Il était une fois la vie », salle d'attente de maman, observatrice, étudiante, aide soignante, lithiase de couloir en séméiologie, externe ici et ailleurs, interne puis médecin ... J'ai grandi avec des rencontres formidables, parfois surprenantes, parfois difficiles. A tous ceux qui ont su partager, encourager... Merci.

A mes « co »,

A Diane canatruche vietnamienne inoubliable.
A Hélène et son Keven (et leur petit trois). A Merry et Marie, aux rires, à Rome.
A ma Poe, à Béné qui me manque...
A Noémie à St Jean, St Seb, Bilbao et sangria. A Gillou et sa délicieuse intempérance.
A Jo et son Ludo, co and co... à Bouffard, à Red Fang, à Istanbul.
A Julie, Hélène, Manu, Leire et tous les autres...
A tous ceux que je ne vois plus mais que je n'oublie pas et à tous ceux que j'oublie parce qu'il y en a.

A mes amis, profanes ou pas...

A ma pétillante Audrey et son Fabien, à votre naturelle simplicité, à Bridou gentil bougon.
A mon explosive Miyie et son Arthur, indispensables.
A Thomas, qui est bien trop loin mais toujours là. A Julie pour nos souvenirs d'enfance.
A Julien pour ton expertise littéraire, pour les soirées Pop corn et Flash Gordon.
A tous les anciens qui comptent toujours, à tous les newbies attachants.

A ma famille,

A mes parents,

Pour votre soutien sans faille malgré ma sensibilité lunatique, mon émotivité envahissante.

Je ne sais que l'écrire : je vous aime.

A toi Dr Sénior, Maman, parce que c'est grâce à toi un peu tout ça, à tes valeurs, à ton indépendance, à cette même sensibilité, délicate qualité.

A toi Papa, parce que tu es toi, mon gentil papa, explorateur, éternel agent secret. Merci pour ton soutien technique et scientifique. Merci pour tout.

A mon grand père,

Un rôleur farceur. A ton charisme, ton caractère, tes histoires, ton histoire...

A ma grand mère,

Parce qu'elle me manque tous les jours. Sa force de caractère, sa tendresse brute, son cœur immense, elle serait fière.

A mon frère, Matthieu,

Pour ta geekitude et ma geekitude. Pour nos chamailleries et notre complicité de petits et grands. Parce que je suis toujours ta petite sœur, mais un peu plus grande.

A son Alice et leur petite fée Morgane,

Ouragans de sourires.

A Electron, *parce qu'il le vaut bien.*

A Thierry,

Parce que tu donnes un sens à tout ça. Pour ta patience calme, ton soutien, ton amour. Je suis loufoque et tu es ma chaussure. Je t'aime.

A tous...

SERMENT D'HIPPOCRATE

« 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 seront 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

REMERCIEMENTS	3
SERMENT D'HIPPOCRATE	7
Liste des Tableaux.....	12
Liste des Figures.....	12
Liste des Abréviations.....	13
I. INTRODUCTION	15
II. RECOMMANDATIONS VACCINALES	17
1. Recommandations générales	17
2. Recommandations particulières	20
2.1. Pré maturité	22
2.2. Enfants immunodéprimés ou aspléniques.....	24
2.2.1. Drépanocytose	25
2.2.2. Traitement immunosuppresseur, corticothérapie	33
2.2.3. Transplantation	35
2.2.4. Chimiothérapies.....	37
2.2.5. Enfants greffés de cellules souches hématopoïétiques	38
2.2.6. VIH	39
2.2.7. Déficit immunitaire congénital	41
2.3. Néphropathies graves, syndromes néphrotiques	42
2.4. Diabète de type 1	46
2.5. Mucoviscidose	47
2.6. Maladies neurologiques	52
2.7. Cardiopathies	53
2.8. Asthme et autres affections respiratoires	54
III. COUVERTURE VACCINALE	57
1. Données de la littérature	57
2. Etude : Matériel et Méthode	59
2.1. Type d'étude	59

2.2.	Population	59
2.3.	Recueil de données - Carnet de Vaccination Electronique	60
2.4.	Analyse des données	61
2.5.	Critères de jugement	61
3.	Etude : Résultats	64
3.1.	Population d'étude	64
3.2.	Résultats généraux	65
3.3.	Drépanocytose.....	67
3.4.	Mucoviscidose	68
3.5.	Néphropathies	70
3.6.	Diabète	72
3.7.	Autres ALD.....	72
3.8.	Données du CVE.....	74
4.	Etude : Discussion	75
4.1.	Méthode et biais	75
4.2.	Résultats	77
4.2.1.	Résultats généraux	77
4.2.2.	Drépanocytose	78
4.2.3.	Mucoviscidose	79
4.2.4.	Néphropathies	80
4.2.5.	Diabète.....	81
4.2.6.	Autres ALD	81
4.2.7.	CVE	82
IV.	APPORT POTENTIEL du CARNET DE VACCINATION ELECTRONIQUE.....	85
1.	Contexte : information et hésitation vaccinale	85
2.	Les registres électroniques de vaccination.....	88
3.	Carnet de Vaccination Electronique	90
3.1.	Préambule	90
3.2.	Critères de Qualité	91
3.3.	Utilisation.....	93
3.4.	Avenir du CVE et politique vaccinale	94
	CONCLUSION	95
	BIBLIOGRAPHIE.....	97

ANNEXES	105
Annexe 1. Evolution des recommandations vaccinales particulières de 1990 à 2014.....	106
Annexe 2. CVE : Identité du patient	109
Annexe 3. CVE : Profil de santé du patient	109
Annexe 4. CVE : Vaccins du patient	111
Annexe 5. Caractéristiques de registres vaccinaux électroniques en Europe, Australie et Canada [4].	112

Liste des Tableaux

Tableau 1. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant né prématuré	23
Tableau 2. Vaccination contre les IIP chez l'enfant drépanocytaire de moins de 2 ans	28
Tableau 3. Vaccination contre les IIP chez l'enfant drépanocytaire de plus de 2 ans	28
Tableau 4. Vaccination contre les IIM chez l'enfant drépanocytaire	30
Tableau 5. Vaccination contre Hib chez l'enfant drépanocytaire	31
Tableau 6. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant drépanocytaire	32
Tableau 7. Vaccination contre les IIP chez l'enfant immunodéprimé	34
Tableau 8. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant atteint de néphropathie	45
Tableau 9. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant diabétique	47
Tableau 10. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant atteint de mucoviscidose	51
Tableau 11. Recommandations vaccinales contre les IIP (2014)	62
Tableau 12. Caractéristiques de la population étudiée	64
Tableau 13. Couverture vaccinale anti grippale par pathologie	66
Tableau 14. Couverture vaccinale des vaccins à recommandation générale des enfants en ALD	66
Tableau 15. Répartition des pathologies rénales	70
Tableau 16. Répartition des autres ALD	73
Tableau 17. Couverture vaccinale des vaccins à recommandation générale chez les « autres ALD »	73
Tableau 18. Données du CVE par pathologie	75

Liste des Figures

Figure 1. Calendrier simplifié des vaccinations 2015. Source InVS [5]	19
Figure 2. Répartition des pathologies dans la population d'étude	65
Figure 3. Couverture anti grippale par pathologie	65
Figure 4. Couverture vaccinale des enfants drépanocytaires (vaccinations particulières)	68
Figure 5. Couverture vaccinale des enfants atteints de mucoviscidose (vaccinations particulières)	69
Figure 6. Couverture vaccinale des enfants atteints de néphropathie (vaccinations particulières)	71

Liste des Abréviations

ALD	Affection Longue Durée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
Ca	Coqueluche
ca	Vaccin à dose réduite d'anatoxine coquelucheuse
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPS	Carte de Professionnel de Santé
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CTV	Comité Technique des Vaccinations
CVE	Carnet de Vaccination Electronique
DMP	Dossier Médical Personnel
DTP	Diphtérie Tétanos Poliomyélite (vaccin)
dTP	Vaccin à dose réduite d'anatoxine diphtérique
GEP	Groupe d'Etude en Préventologie
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
IIM	Infections Invasives à Méningocoque
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IIS	Immunization Information System
IIP	Infections Invasives à Pneumocoque
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ROR	Rougeole, Oreillons, Rubéole (vaccin)
Sd.	Syndrome
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VP23	Vaccin anti pneumococcique non conjugué 23 valent
VPC13	Vaccin anti pneumococcique conjugué 13 valent
VPC7	Vaccin anti pneumococcique conjugué 7 valent
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

I. INTRODUCTION

Depuis plus d'un siècle, beaucoup de progrès ont été réalisés pour protéger et améliorer la santé des populations vis-à-vis des maladies infectieuses: conditions d'hygiène, vaccination... Depuis 60 ans, les vaccinations en France auraient contribué à diviser par 30 la mortalité due à certaines maladies infectieuses. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la vaccination sauve la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde [1]. C'est pourtant une des techniques médicales la plus soumise aux controverses. Dans un contexte d'hésitation vaccinale, maintenir une immunité de groupe doit rester un objectif de santé publique. La vaccination reste une mesure préventive fondamentale à un niveau individuel et collectif.

Les enfants atteints de maladie chronique représentent une cible prioritaire dans la prévention des maladies infectieuses. Plus vulnérables, ils sont à risque de complications sévères qui justifient des recommandations particulières. Ils doivent être vaccinés selon les recommandations, le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie [2]. Malgré une prise en charge spécialisée, le médecin de premier recours a un rôle majeur à jouer dans cette démarche préventive, il est donc important qu'il connaisse les recommandations vaccinales pour ces populations à risque.

Peu d'études évaluent la couverture vaccinale des enfants atteints de maladie chronique, notamment sur leurs recommandations particulières. Les dernières études montrent qu'ils seraient plus à risque de schémas vaccinaux incomplets ou retardés que les enfants en bonne santé [2].

Le Carnet de Vaccination Electronique (CVE) est disponible en France depuis 2011 [3]. Plusieurs pays utilisent déjà des registres électroniques de vaccination. Ces systèmes ont montré leur efficacité pour améliorer la couverture vaccinale et la surveillance épidémiologique dans la population générale [4]. En plus d'un accès à l'historique vaccinal, le CVE dispose d'un système expert d'aide à la décision vaccinale, mis à jour suivant l'évolution des recommandations.

Quelles sont les recommandations particulières pour les enfants atteints de maladie chronique ? Sont ils vaccinés selon leurs recommandations ?

Le CVE pourrait il être un atout pour la prise en charge de ces populations à risque et le suivi des recommandations particulières ?

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la couverture vaccinale des enfants atteints de maladie chronique suivis sur le CHU de Bordeaux et le Centre Hospitalier d'Agen, concernant leurs recommandations particulières.

L'objectif secondaire est de discuter l'apport potentiel du Carnet de Vaccination Electronique pour améliorer la couverture vaccinale des enfants atteints d'une maladie chronique.

Nous rappellerons d'abord les recommandations vaccinales de ces populations à risque.

II. RECOMMANDATIONS VACCINALES

1. Recommandations générales

Le programme élargi de vaccination de l'OMS intéresse les maladies les plus fréquentes et/ou les plus graves, avec une recherche de protection individuelle durable et une protection collective. Plus la proportion de personnes immunisées contre une infection est élevée, moins il y a de risque pour une personne non immunisée de contracter l'infection [1]. C'est l'immunité de groupe.

Les recommandations vaccinales évoluent rapidement. En effet le calendrier vaccinal français est révisé chaque année en fonction des recommandations internationales, de l'évolution pharmacologique et épidémiologique (Annexe 1).

« La politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les conditions nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut conseil de la santé publique » Article L.3111-1 Code de santé Publique (loi du 9 août 2004).

En 2015, le Comité Technique des Vaccinations (CTV), dépendant du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), élabore des recommandations vaccinales en fonction des différentes évolutions : données épidémiologiques, études de rapport bénéfice risque individuels et collectifs, études médico économiques, recommandations et objectifs internationaux. Le calendrier vaccinal, publié par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), résume ces recommandations vaccinales. Il est classé par maladie infectieuse et intègre les recommandations vaccinales générales puis les recommandations vaccinales « particulières », fonction du risque de complication, d'exposition ou de transmission [5].

Les recommandations vaccinales pour la population générale concernent :

- la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTP) (seules vaccinations encore obligatoires)
- la coqueluche (Ca)
- les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b (Hib)
- les infections invasives à pneumocoque (IIP)
- le virus de l'hépatite B (VHB)
- la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR)
- les infections à invasives à méningocoque C (IIM)
- les infections à papillomavirus humain (HPV)
- la tuberculose, le vaccin BCG fait désormais l'objet de recommandations particulières (obligation vaccinale levée en 2007) [6].

Le calendrier vaccinal actuel fait suite aux recommandations vaccinales de 2013. Dans le cadre du programme national d'amélioration de la politique vaccinale, le HCSP y a introduit des modifications importantes permettant de proposer un schéma vaccinal simplifié [7].

Il est le résultat d'une réflexion sur l'amélioration de la politique vaccinale, fondée sur les données épidémiologiques. Il a pour objectif d'optimiser le nombre d'injections nécessaires pour garantir à chaque personne une protection optimale, et d'être plus lisible et plus facile à mémoriser par les professionnels de santé et le public.

Ainsi l'immunisation complète des nourrissons est assurée dès l'âge de 18 mois en cinq rendez-vous vaccinaux (2 mois, 4 mois, 11 mois, 12 mois et entre 16 et 18 mois), et neuf injections. Chez l'enfant, la protection est faite en deux ou trois rendez-vous à 6 ans et 11-13 ans avec deux à quatre injections (Figure 1).

Le schéma de primo-vaccination chez le nourrisson contre DTP, Ca et Hib, de type « 3+1 », a été remplacé par un schéma simplifié « 2+1 » comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois pour ces cinq valences (vaccin combiné).

Les rappels contre VHB et les IIP ont été avancés à l'âge de 11 mois, selon le même schéma de vaccination à l'âge de 2, 4 et 11 mois.

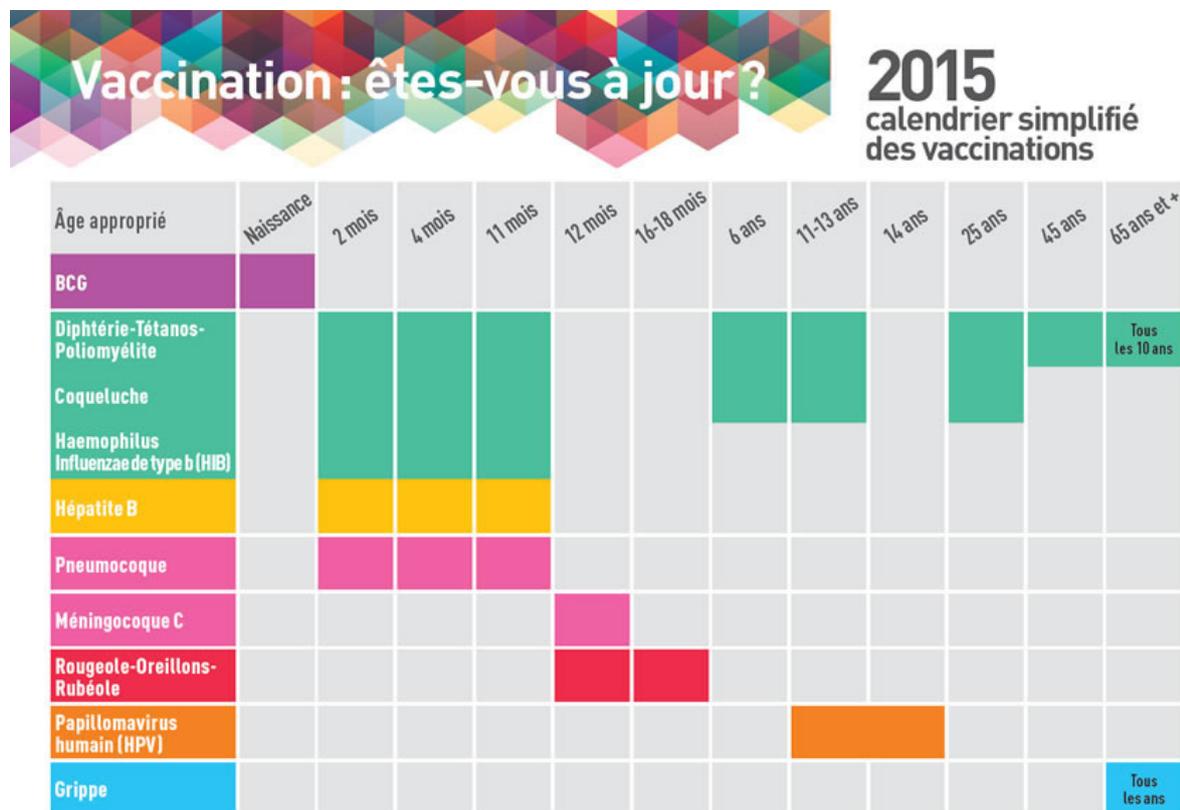
La vaccination contre les IIM de sérogroupe C est recommandée à l'âge de 12 mois en co-administration possible avec la première dose de ROR. Le rappel du ROR a lieu entre 16 et 18 mois.

Le rappel DTP, Ca, a lieu à 6 ans puis entre 11 et 13 ans avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux (vaccin combiné dTPCa).

La co-administration est possible avec la vaccination contre les infections à papillomavirus entre 11 et 14 ans chez la jeune fille.

Les rappels dTP chez l'adulte se font désormais à âge fixe et non plus à des intervalles de temps. Ceux-ci sont recommandés aux âges de 25, 45 et 65 ans ; puis tous les 10 ans du fait de l'immuno-sénescence après 65 ans [7]. Un rappel coquelucheux par le dTPCa est recommandé à 25 ans, et aux adultes en situation de cocooning.

Figure 1. Calendrier simplifié des vaccinations 2015. Source InVS [5].



2. Recommandations particulières

Les enfants atteints de maladie chronique représentent une **cible prioritaire** dans la prévention des maladies infectieuses du fait d'une **incidence élevée**, d'une **morbi-mortalité** importante. Les maladies à prévention vaccinale doivent faire l'objet d'une attention particulière chez ces patients à risque, en respectant les recommandations en vigueur [2].

Nous manquons de chiffres précis sur l'ensemble des maladies chroniques chez l'enfant en France [8].

L'Assurance maladie définit l'Affection Longue Durée (ALD) comme une maladie dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et coûteux, ouvrant droit à la prise en charge à 100 % pour les soins liés à cette pathologie.

En 2013, environ **300 000** enfants de moins de 15 ans étaient reconnus comme atteints d'une ALD par le régime général de l'Assurance Maladie (environ 2,5% de la population de moins de 15 ans) [9] [10]. Ces chiffres ne concernent que les assurés du régime général (88% de la population française).

Dans les causes d'ALD, on retrouve en premier les troubles psycho-comportementaux (23%), puis les affections neurologiques (10%), maladies respiratoires (7,9%), cardiopathies (7,4%), diabète (3,8%), maladies héréditaires métaboliques (2,9%) néphropathies (1,8%), drépanocytose (1,6%), VIH (1,1%), et mucoviscidose (0,8%) [9].

Ces enfants, plus vulnérables vis à vis de certaines maladies infectieuses, sont à risque de complications sévères et de décompensation de leur pathologie sous-jacente au décours de l'infection. Les opportunités vaccinales sont pourtant souvent manquées dans cette population [2]. Il est primordial que les spécialistes et le médecin de premier recours connaissent les recommandations vaccinales particulières.

Les risques potentiels d'une vaccination sont d'une part le risque de maladie vaccinale avec les vaccins vivants chez les patients immunodéprimés, d'autre part celui de l'exacerbation d'une pathologie sous-jacente.

Sauf cas particuliers, la tolérance de la vaccination est bonne chez ces patients. Les effets secondaires ne sont ni plus fréquents, ni plus sévères, et ne sont pas associés à une péjoration de la maladie de base [11].

L'immunogénicité d'un vaccin – définie par la capacité de l'antigène à induire une réponse immune – est souvent diminuée lors de déficit immunitaire, en particulier lors de maladie chronique rénale ou hépatique. Les taux d'anticorps obtenus sont souvent plus faibles et diminuent plus rapidement que chez les sujets sains. Il peut ainsi s'avérer nécessaire, en fonction du déficit immunitaire, d'augmenter les doses et/ou la fréquence des injections.

Les **vaccins conjugués** sont toujours privilégiés (pneumocoque, méningocoque...). En effet, contrairement aux vaccins protéiques, les antigènes polysidiques non conjugués induisent une réponse thymo-indépendante. Ils ne peuvent pas activer les lymphocytes T auxiliaires et les cellules B et T mémoires. La réponse immune est de courte durée, elle est faible avant deux ans. Les vaccins conjugués, obtenus en assemblant des polysides spécifiques à une protéine porteuse, permettent de produire une réponse plus intense et plus durable, thymo-dépendante.

Le contrôle sérologique est le seul moyen d'estimer l'efficacité de la vaccination et constitue une aide utile à la décision d'administrer ou non des doses supplémentaires. Cependant une réponse sérologique adéquate n'est pas toujours synonyme d'efficacité clinique chez les patients immuno-compromis.

La vaccination de patients présentant une maladie chronique demande donc de déterminer, l'utilité de la vaccination envisagée et si cette vaccination comporte un risque particulier pour le patient, afin d'en déduire le rapport bénéfice-risque.

Le bénéfice potentiel d'une vaccination dépend de l'immunité existante, du risque d'exposition à l'agent pathogène, de la sévérité de l'infection chronique considérée et des capacités du patient à induire des réponses vaccinales protectrices (sa compétence immunitaire).

La **vaccination de l'entourage** constitue également une mesure essentielle de protection des patients immuno-compromis.

2.1. Prématurité

En France, 5 à 8% des naissances sont prématurées (7,3% en 2012) [12], pouvant être à l'origine d'une morbidité pulmonaire, neurologique...

Le grand prématuré (né avant 32 semaines d'aménorrhée) a une sensibilité accrue aux infections bactériennes et virales dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. La prématurité est associée à une diminution des capacités de phagocytose et de bactéricidie, caractéristiques de l'immunité naturelle, mais aussi de coopération avec les cellules de l'immunité adaptative. Du fait de la survenue tardive du transfert transplacentaire des anticorps maternels, le taux d'anticorps sériques des « grands prématurés » est inférieur à celui des nourrissons nés à terme [13].

Plus de 20 % des grands prématurés seront ré-hospitalisés au cours de la première année, majoritairement pour les pathologies infectieuses, au premier rang desquelles les infections respiratoires à virus respiratoire syncytial (VRS), *Bordetella pertussis* et pneumocoque. La prématurité est un facteur de risque de **coqueluche** grave (un tiers des formes graves, 6,6% de mortalité), d'infection invasive à **pneumocoque** (IIP), de méningite à *Haemophilus influenzae b* (Hib) [14].

Certains auteurs ont souligné que l'immunité de groupe semblait insuffisante, avec la persistance de cas de coqueluche chez les nourrissons les plus à risque. Ils estimaient que dans un pays où la perte de confiance vis à vis des vaccins gagne du terrain, il paraissait imprudent de fonder la protection des prématurés sur la seule immunité de groupe. Ils recommandaient alors de conserver un schéma « 3+1 » chez le prématuré [14].

En mai 2015 le HCSP a précisé les recommandations concernant la vaccination de l'enfant prématuré [13]. Il insiste sur le fait que la vaccination doit débiter à 2 mois d'âge chronologique quel que soit le degré de prématurité. Malgré cette immaturité immunologique et une réponse immune post-vaccinale parfois inférieure à celle observée chez les nourrissons nés à terme, le HCSP estime que dans la situation actuelle d'immunité de groupe acquise, il n'y a pas lieu de recommander un schéma vaccinal renforcé pour l'immunisation contre DTPCa et Hib. Il souligne l'importance de mettre en place une protection indirecte contre la

coqueluche par la stratégie du cocooning, seul moyen de prévention pour les nouveau-nés et nourrissons nés prématurés.

Le schéma vaccinal vis-à-vis des **IIP** reste en revanche à « 3+1 » (Tableau 1).

L'enfant prématuré est à risque de complications en cas d'**infection grippale**, notamment respiratoires [15]. La vaccination du prématuré contre la grippe saisonnière se heurte au fait qu'aucune étude d'immunogénéicité n'est disponible chez le prématuré, ni chez l'enfant de moins de 6 mois. En revanche elle est recommandée depuis 2008 pour l'entourage direct d'un nourrisson de moins de 6 mois né prématurément (notamment en cas de séquelles pulmonaires, broncho-dysplasie) [16].

Le virus respiratoire syncytial (VRS) peut être responsable d'infection grave chez les enfants prématurés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin contre le VRS mais une prophylaxie existe par le palivizumab, anticorps monoclonal humanisé. Son efficacité n'est cependant pas prouvée en terme de morbi-mortalité. Il reste indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS chez les enfants nés prématurés, mais la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) estime que la prescription de palivizumab ne doit pas être systématique (amélioration du service médical rendu de niveau IV) [17].

Tableau 1. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant né prématuré

Age chronologique/ Vaccins spécifiques	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	11 mois
Coqueluche + Hib (vaccin combiné)					
IIP					
Grippe	Vaccination de l'entourage			Vaccination annuelle à partir de 6 mois	

2.2. Enfants immunodéprimés ou aspléniques

Les enfants immunodéprimés ou aspléniques sont exposés à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes [18]. La vaccination chez ces patients, présente des particularités qui justifient des recommandations particulières. L'HCSP a émis des recommandations particulières aux personnes immunodéprimées afin de diminuer la morbi-mortalité chez ces patients [18].

Les données disponibles concernant la vaccination des personnes immunodéprimées, sont peu nombreuses, à fortiori chez les enfants. En l'absence de données dans cette population, les recommandations sont basées sur des considérations théoriques et avis d'experts. Les éléments nécessaires à prendre en compte pour établir des recommandations comportent la tolérance du vaccin, son immunogénicité, son efficacité clinique et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente. La tolérance et l'efficacité des vaccins chez les personnes immunodéprimées sont conditionnées par la nature et l'intensité de l'immunodépression. Enfin, on dispose de peu de données concernant l'épidémiologie des infections à prévention vaccinale chez les personnes immunodéprimées ce qui rend difficile l'évaluation de la balance bénéfique/risque du vaccin chez ces patients [18].

La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, la réponse immune dépendant du type mais aussi de l'ancienneté de l'immunodépression.

Le risque de survenue de maladie vaccinale après administration d'un vaccin vivant contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé. Elle est en pratique à évaluer au cas par cas, en confrontant le risque de la vaccination et le risque de la maladie infectieuse à prévenir.

Le risque d'effets indésirables pour les vaccins inertes n'augmente pas à priori dans ce contexte. La diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier dans certains cas de schémas vaccinaux particuliers et d'un contrôle sérologique post vaccinal.

La **vaccination de l'entourage** de ces patients, y compris du personnel soignant, constitue un élément majeur de cette protection [18].

2.2.1. Drépanocytose

- Généralités

La drépanocytose est la cause la plus fréquente d'asplénie fonctionnelle congénitale. Elle concerne 400 naissances annuelles d'enfants homozygotes en France. En 2013, environ 5500 enfants de moins de 15 ans étaient enregistrés au titre de l'ALD 10* auprès du régime général de l'Assurance Maladie [19] [20].

C'est une maladie génétique de l'hémoglobine de transmission autosomique récessive. Elle se définit par la présence d'une hémoglobine anormale HbS. Les drépanocytoses majeures comprennent les drépanocytoses homozygotes SS et les drépanocytoses doubles hétérozygotes (S/C et S/ β -thalassémie).

Les syndromes drépanocytaires majeurs associent trois grandes catégories de manifestations cliniques liées à la polymérisation de l'hémoglobine S : une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë, des phénomènes vaso-occlusifs, une susceptibilité aux infections bactériennes.

Les infections bactériennes sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le jeune enfant drépanocytaire. Cette vulnérabilité est multifactorielle, principalement par asplénie fonctionnelle (infarctissements répétés), mais également par altération de la voie alterne du complément et d'autres facteurs inflammatoires [21].

La rate intervient dans l'immunité innée et adaptative (filtre endothélial, production d'opsonines intervenant dans la phagocytose, maturation des anticorps, réponse T-indépendante dirigée contre les polysides des bactéries encapsulées...).

En cas d'asplénie, la phagocytose des bactéries encapsulées est diminuée exposant à un risque accru d'infections, notamment chez les jeunes enfants qui n'ont pas encore acquis d'immunité spécifique [22].

* ALD 10 : Syndromes drépanocytaires majeurs

Les pneumocoques et les salmonelles sont les bactéries le plus souvent isolées (*Streptococcus pneumoniae* dans 50 à 90 % des cas, *Haemophilus influenzae* dans 10 à 15% puis *Neisseria meningitidis*) [21].

L'incidence élevée des infections bactériennes et leur sévérité justifient les efforts de prévention. L'antibioprophylaxie et la vaccination ont considérablement réduit la morbi-mortalité des enfants drépanocytaires.

L'enfant drépanocytaire doit bénéficier des vaccins du calendrier vaccinal et des vaccins contre la **grippe**, les **IIP**, **IIM**, **Hib**, et **VHB** (risque transfusionnel). Le **BCG** doit être administré systématiquement dès les premiers jours de vie (enfants à risque) [22] (Tableau 6). Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez le sujet asplénique (hors cas particulier). Les vaccinations contre les bactéries encapsulées nécessitent une optimisation pour assurer une protection maximale. L'enfant drépanocytaire répond bien aux stimulations vaccinales, en particulier aux vaccins polysaccharidiques conjugués.

- Infections Invasives à Pneumocoque (IIP)

Tous les patients drépanocytaires doivent être vaccinés contre les **IIP**. Les enfants drépanocytaires sont à haut risque d'IIP avec une mortalité importante malgré des traitements antibiotiques précoces et adaptés.

Avant la généralisation de la vaccination on estimait qu'ils avaient jusqu'à 600 fois plus de risque de développer une IIP, avec un risque de bactériémie 400 fois plus élevé que dans la population générale et une mortalité presque 100 fois supérieure [21] [23].

La vaccination a réduit significativement l'incidence des infections invasives à pneumocoque (diminution de 90,8% des infections chez les nourrissons, 93,4% chez les jeunes enfants de moins de 5 ans) et la mortalité associée. Cependant ces patients restent à haut risque avec une incidence de 150 cas pour 100 000 par an (10 fois supérieure). La mortalité associée aux IIP dans cette population approche 15 à 35% en fonction des pays [21].

En France la vaccination contre les IIP était déjà recommandée en 1990 pour tous les patients aspléniques et drépanocytaires, par le vaccin non conjugué [24].

Les recommandations ont évolué depuis (Annexe 1). Le vaccin conjugué heptavalent a été recommandé en France en 2003 [25].

En 2006 la vaccination a été généralisée à la population générale par le vaccin conjugué, avec chez les populations à risque un rappel dès 2 ans par le vaccin non conjugué 23 valent (VP23) [26].

Le vaccin conjugué 13 valent (VPC13) est recommandé depuis 2010 [27].

Jusqu'en 2000 les recommandations concernaient les sujets drépanocytaires sans précision. De 2000 à 2012 les recommandations ne concernaient que les drépanocytaires homozygotes, en l'absence de données de la littérature. L'HAS préconisait néanmoins la prophylaxie chez les patients SC et Sβ. Désormais les recommandations s'appliquent à tous les syndromes drépanocytaires majeurs (recommandations de 2012 de l'HCSP, reprises en 2014 dans le calendrier vaccinal).

Jusqu'en 2012, chez les enfants de plus de 5 ans seul le vaccin VP23 était recommandé, tous les cinq ans. Plusieurs études ont évalué l'efficacité et l'immunogénicité de la vaccination par le vaccin polysidique non conjugué associé ou non au vaccin conjugué.

Le vaccin VP23 est immunogène chez les patients aspléniques, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à la revaccination pour les patients non répondeurs.

Le vaccin VPC13 est immunogène dans cette population, cependant, le vaccin VP23 administré préalablement altère la réponse au vaccin conjugué VPC13 (phénomène d'hyporéponse).

Actuellement les données publiées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin polysidique par rapport au risque d'hyporéponse. Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin VPC13 et du risque d'hyporéponse induit par le vaccin VP23, une primo vaccination par le vaccin VPC13 est recommandée avant d'élargir la couverture sérotypique par le vaccin VP23 [18] [28].

Ainsi l'HCSP recommande depuis 2012 de vacciner avec **une dose de VPC13**, suivie **d'une dose de VP23, huit semaines plus tard**. La recommandation n'est apparue dans le calendrier vaccinal qu'en 2014.

Pour les enfants avant l'âge de 2 ans, la vaccination par le vaccin VPC13 se fait selon le schéma intensifié « 3+1 », à 2 mois, 3 mois, 4 mois et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin VP23 doit être administrée après l'âge de 2 ans, au moins deux mois après la dernière dose de vaccin VPC13 (Tableau 2) [28].

Les enfants de 2 à 5 ans non vaccinés antérieurement, doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines, suivies d'une dose de vaccin VP23 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin VPC13.

Pour les grands enfants non vaccinés, une dose de vaccin VPC13 doit être réalisée, puis une dose de vaccin VP23, huit semaines plus tard.

Pour les grands enfants préalablement vaccinés par le vaccin VP23, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin VPC13 suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin VP23 (Tableau 3).

A ce jour des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel [18] [28]. Les recommandations sont susceptibles d'évoluer dans les années à venir.

Tableau 2. Vaccination contre les IIP chez l'enfant drépanocytaire de moins de 2 ans

Pneumocoque	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	24 mois
vaccin conjugué 13 valent (VPC13)					
vaccin non conjugué 23 valent (VP23)					au moins 2 mois après le dernier rappel VPC13

Tableau 3. Vaccination contre les IIP chez l'enfant drépanocytaire de plus de 2 ans

Rattrapage	J 0	8 semaines	16 semaines
enfant de 2 à 5 ans non vacciné	VPC13	VPC13	VP23
enfant > 5 ans non vacciné	VPC13	VP23	
enfant > 5 ans antérieurement vacciné par le VP23	VPC13 (au moins 3 ans après la dernière injection de VP23)	VP23	

La vaccination ne couvre pas tous les sérotypes du pneumocoque, avec 91 sérotypes actuellement identifiés.

L'antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V est recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à 5 ans (100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg puis 50 000 UI/kg/jour au-delà sans dépasser 2 millions par jour) [23].

- Infections Invasives à Méningocoque (IIM)

Si les **IIM** sont moins fréquentes que les IIP chez le patient drépanocytaire, elles seraient associées à un risque élevé de mortalité. La littérature est pauvre concernant cette association [21].

La vaccination contre les IIM est recommandée depuis 2003 pour tous les patients aspléniques [25]. Les recommandations vaccinales ont évolué avec le développement de nouveaux vaccins (Annexe 1).

Initialement les recommandations portaient sur la vaccination contre le méningocoque de groupe C, elles se sont étendues au vaccin non conjugué polysidique tétravalent ACYW135 en 2007 pour les patients aspléniques de plus de 2 ans, avec un rappel tous les 3 ans [6] ; puis en 2011 par le vaccin conjugué tétravalent en une injection [29].

La recommandation contre le méningocoque de groupe C est élargie à la population générale depuis 2010 dans une stratégie d'immunité de groupe [27].

Le vaccin contre le méningocoque de groupe B est recommandé depuis 2014 chez les patients aspléniques [18].

Pour les enfants drépanocytaires de moins de 1 an, le vaccin conjugué monovalent C est recommandé avec un schéma comportant deux injections à 2 mois, 4 mois et un rappel à l'âge de 12 mois avec une dose de vaccin conjugué tétravalent ACYW135.

Le vaccin tétravalent conjugué ACYW135 est recommandé à partir de l'âge de 1 ou 2 ans (selon l'AMM). Le schéma comprenait une dose unique en 2011 [30], un rappel 6 mois après est recommandé depuis 2014 [18]. La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances. Il est pour l'instant recommandé de revacciner les sujets à risque avec un vaccin conjugué tétravalent, trois ans après la primo vaccination avant 7 ans, puis tous les cinq ans au delà. Si le sujet a reçu un vaccin non conjugué, un délai de 3 ans minimum est recommandé avant de revacciner avec le vaccin conjugué [18].

Les vaccins tétravalents conjugués sont disponibles à l'hôpital et dans les centres de vaccination depuis 2010 pour MENVEO[®], 2012 pour NIMENRIX[®]. Ils ne sont remboursables en pharmacie de ville que depuis Septembre 2015 pour les sujets ayant des facteurs de risque d'IIM [31].

Il n'existe pas actuellement de données d'immunogénicité du vaccin contre le méningocoque du groupe B dans cette population spécifique. Cependant ce vaccin est recommandé dans cette population depuis 2014 compte tenu du risque d'IMM [5].

Le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM :

- nourrissons de 2 à 5 mois : trois doses de 0,5ml, à 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel entre 12 et 23 mois

- de 6 à 11 mois : deux doses de 0,5ml à deux mois d'intervalle et une dose de rappel au cours de la deuxième année (intervalle minimum de deux mois entre les doses) [5].

- de 12 à 23 mois : deux doses de 0,5ml à deux mois d'intervalle et une dose de rappel avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primo-vaccination et la dose de rappel

- plus de 2 ans: deux doses de 0,5ml à deux mois d'intervalle.

La nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie [5].

Tableau 4. Vaccination contre les IIM chez l'enfant drépanocytaire

Méningocoque	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	12 mois	18 mois	23 mois	≥ 2 ans
Méningocoque monovalent C (MC) et tétravalent (ACWY)	MC		MC		ACWY	Rappel à 6 mois ACWY		Rappel 3 ans après la primo-vaccination puis tous les 5 ans*
Rattrapage ACWY					ACWY avec rappel à 6 mois à partir de 1 an			
Méningocoque B	0,5ml	0,5ml	0,5ml		1 injection de rappel			
Rattrapage Méningocoque B				2 doses 0,5ml à 2 mois d'intervalle, rappel dans la 2e année				2 doses 0,5ml à 2 mois d'intervalle*

* des données supplémentaires sont nécessaires pour recommander les injections de rappel

- Haemophilus influenzae b (Hib)

La vaccination contre les infections invasives à **Hib** est fortement recommandée pour tous les patients aspléniques. Ils ont 2 à 4 fois plus de risque de développer une infection invasive à Hib que la population générale [21]. Les données concernant cette vaccination sont peu nombreuses.

Dans cette population la durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas connue et à ce jour il n'y a pas de recommandation concernant l'administration de rappel.

Pour les enfants avant l'âge de 5 ans il est recommandé d'utiliser le vaccin combiné en schéma intensifié « 3+1 » à 2 mois, 3 mois et 4 mois avec un rappel à 11 mois.

Le rattrapage peut se faire par un vaccin monovalent non combiné entre 6 et 12 mois avec deux doses et un rappel ; après 12 mois et jusqu'à 5 ans avec une seule dose. Au delà de 5 ans, une dose est recommandée par l'HCSP (hors AMM) [18] (Tableau 5).

Tableau 5. Vaccination contre Hib chez l'enfant drépanocytaire

Hib	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	11 mois	12 mois	1 à 5 ans	> 5ans
Hib (vaccin combiné)								
Rattrapage (vaccin monovalent conjugué)				2 doses + 1 rappel			1 dose	1 dose (hors AMM)

- VHB

Du fait du risque transfusionnel, l'enfant drépanocytaire, doit être vacciné contre le **VHB**. Le schéma vaccinal admis comporte trois injections séparées respectivement d'un mois et de six mois. Une publication portant sur 150 enfants drépanocytaires rapporte néanmoins une séroconversion plus faible chez ces enfants (89 % versus 97 % chez les témoins) et propose une injection de rappel si les taux d'anticorps après vaccination sont < 10 UI/ml [22].

- Grippe

La vaccination contre la **grippe saisonnière** est recommandée depuis 1993 [32] en raison du risque accru de survenue d'une infection par une bactérie encapsulée au décours de l'infection grippale et du risque de crise vaso-occlusive. Depuis 2007, la vaccination est recommandée à partir de 6 mois, tous les ans [6]. Lors de la primo-vaccination d'un nourrisson, deux injections d'une demi-dose de vaccin (0,25 ml) à un mois d'intervalle sont nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire suffisante. Lors du rappel annuel, une seule injection semble suffisante. Depuis 2008 il est recommandé de vacciner l'entourage des patients drépanocytaires de moins de 6 mois [16].

- Vaccins vivants

Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez le sujet asplénique concernant les vaccins vivants atténués.

Cependant, l'HCSP fait mention de l'hydroxyurée régulièrement prescrite dans la drépanocytose, du fait de son action hématologique.

Il ne semble pas y avoir de risque accru d'infection ou d'immunodépression liée à la prise au long cours d'hydroxyurée à doses faibles chez les patients drépanocytaires. Les mentions légales du Siklos[®], indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives de la drépanocytose, mentionnent que "le traitement par Siklos[®] et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels". Les vaccins vivants ne sont pas recommandés chez le sujet drépanocytaire traité par hydroxyurée devant le manque de données permettant de garantir la bonne tolérance de l'association vaccin vivant et hydroxyurée. Au cas par cas, l'association ne devra être envisagée que si les bénéfices sont estimés comme étant supérieurs au risque de maladie vaccinale [18].

Tableau 6. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant drépanocytaire

Age/ Vaccinations spécifiques	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	11 mois	12 mois	18 mois	24 mois	2 à 5 ans
Pneumocoque	VPC13	VPC13	VPC13		VPC13			VP23	
Méningocoque C, ACWY	MC		MC			ACWY	ACWY		rappel ACWY
Méningocoque B						1 injection de rappel			
Hib						rattrapage possible			
Grippe	vaccination de l'entourage			vaccination annuelle					

2.2.2. Traitement immunosuppresseur, corticothérapie

Chez des enfants traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, se pose la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination [33].

Il est difficile de prédire l'impact d'un **traitement immunosuppresseur** sur l'immunité vaccinale. Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés.

Le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Le risque d'infection est par contre au moins égal à celui de la population générale, sinon supérieur, avec un risque de poussée de la maladie sous-jacente [18].

Les corticoïdes, agissant à différentes étapes de la réponse immunitaire, entraînent les mêmes risques. La dose et la durée de corticoïdes susceptibles d'induire une immunosuppression chez un sujet par ailleurs non immunodéprimé ne sont pas connues avec précision. Malgré ces incertitudes, des règles d'utilisation ont été proposées tenant compte de la dose, de la durée et de la voie d'administration.

Une corticothérapie systémique supérieure à 2 mg/kg/j ou à 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg pendant plus de 14 jours, contre-indique les vaccins vivants. Ils pourront être réalisés un à trois mois après l'arrêt du traitement en l'absence d'immunodépression préalable ou de traitements immunosuppresseurs associés.

Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

Les patients recevant une corticothérapie discontinuée et/ou des posologies inférieures à 2 mg/kg/j pendant plus de deux semaines peuvent recevoir les vaccins vivants pendant le traitement.

Les corticothérapies substitutives ou les formes locales de corticothérapie ne contre-indiquent pas les vaccins vivants. Les corticothérapies par voie générale d'une durée inférieure à 14 jours ne doivent pas faire modifier le programme de vaccination [18].

Les vaccins recommandés sont ceux du calendrier vaccinal en vigueur excepté les vaccins vivants atténués, contre-indiqués. Les recommandations particulières concernent les vaccinations contre la **grippe** (vaccin inactivé) depuis 1998 [34] et les **IIP** depuis 2003 [25]. Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune, avant la mise en route du traitement immunosuppresseur s'il n'y a pas d'urgence à traiter, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite (quatre semaines avant l'instauration du traitement pour le ROR, six semaines avant pour la varicelle). Les vaccins vivants restent contre indiqués durant toute la durée du traitement et jusqu'à trois mois après la fin du traitement.

D'après une étude Américaine le risque de survenue d'une **IIP** serait multiplié par 4 en présence d'une pathologie chronique sous jacente, par 23 à 48 chez les patients immunodéprimés [35]. La vaccination contre les IIP est essentielle. Elle doit se faire selon le schéma recommandé par l'HCSP pour les patients immunodéprimés (Tableau 7).

La primo vaccination se fait avec un schéma renforcé « 3+1 » avec le vaccin VPC13 suivi de l'administration du vaccin VP23 au delà de 2 ans. Les enfants de 2 à 5 ans non vaccinés antérieurement, doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines, suivies d'une dose de vaccin VP23 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin VPC13. Pour les enfants de plus de 5 ans, une dose de vaccin VPC13 doit être réalisée, puis une dose de vaccin VP23, huit semaines plus tard. A ce jour des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel [18] [28].

Tableau 7. Vaccination contre les IIP chez l'enfant immunodéprimé

Pneumocoque	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	24 mois
vaccin conjugué 13 valent (VPC13)					
vaccin non conjugué 23 valent (VP23)					au moins 2 mois après le dernier rappel VPC13

Rattrapage	J 0	8 semaines	16 semaines
enfant de 2 à 5 ans non vacciné	VPC13	VPC13	VP23
enfant > 5 ans non vacciné	VPC13	VP23	
enfant > 5 ans antérieurement vacciné par le VP23	VPC13 (au moins 3 ans après dernière injection de VP23)	VP23	

2.2.3. Transplantation

Il faut savoir y penser dans les néphropathies, cardiopathies, mucoviscidose.

Tout doit être fait pour que le futur transplanté soit à jour de ses vaccinations selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

La réponse immunitaire déjà diminuée en cas de pathologie rénale ou hépatique chronique sera très faible chez les patients transplantés. Si la vaccination a été pratiquée avant la transplantation, les rappels après transplantations seront plus immunogènes.

De plus les vaccinations doivent être évitées dans un délai de six mois après la transplantation, période au cours de laquelle le degré d'immunodépression est le plus élevé.

L'administration de vaccins vivants doit être envisagée dans le bilan pré greffe dans un délai minimal de quatre semaines avant la greffe, ils sont contre indiqués en post-transplantation.

Le BCG est toujours contre indiqué, avant et après transplantation.

Les **IIP** sont plus fréquentes chez les patients transplantés d'organe solide que dans la population générale. La vaccination contre les IIP est fortement recommandée pour tous les patients transplantés d'organe solide. Elle doit être réalisée si possible avant transplantation selon le schéma recommandé pour les sujets à haut risque d'IIP, immunodéprimés (Tableau 7) [18] [28].

La rougeole est particulièrement sévère chez la personne immunodéprimée avec un risque plus élevé de formes encéphalitiques, en particulier chez le patient transplanté rénal. En l'absence de contre indication, la vaccination est recommandée avant transplantation avec deux doses au total (délai minimal de quatre semaines entre deux injections, de quatre semaines avant transplantation).

La varicelle reste une cause importante d'hospitalisation et de maladie sévère chez les enfants transplantés. Avant transplantation le vaccin peut être administré dès l'âge de 9 mois, il est recommandé depuis 2007 dans cette indication en France [18]. Si la sérologie est négative, deux doses de vaccin sont administrées à au moins un mois d'intervalle et un mois avant la greffe. La vaccination est contre indiquée chez l'enfant transplanté.

La vaccination antigrippale annuelle est fortement recommandée chez tous les patients en attente de greffe et après transplantation d'organe solide ainsi que pour leur **entourage**.

En cas d'infection par le **VHB**, le patient immunodéprimé présente un risque plus élevé de passage à la chronicité et une évolution plus rapide vers la cirrhose et l'hépatocarcinome [18]. Il existe dans certaines situations un risque de transmission par un greffon. L'immunogénicité de la vaccination contre le VHB est fortement diminuée chez le patient transplanté d'organe solide; mais également chez le patient insuffisant rénal ou cirrhotique, avec une baisse rapide du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination. L'immunisation comporte trois doses à 20 µg à 0, 1 et 6 mois. Un mois après la troisième dose les anticorps doivent être dosés. Chez les non répondeurs il est recommandé d'administrer jusqu'à trois doses supplémentaires espacées au moins d'un mois. Chez les répondeurs il est recommandé de doser les anticorps une fois par an et de faire une dose de rappel si le titre d'anticorps est inférieur à 10 UI/l. Un schéma de vaccination accéléré est possible aux jours 0, 7 et 21 et rappel 6 - 12 mois après la transplantation.

La vaccination contre le virus de **l'hépatite A** (VHA) est recommandée à partir de l'âge de 12 mois pour les enfants ayant une maladie chronique du foie, incluant la mucoviscidose. Les patients non immuns doivent être vaccinés contre le VHA le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie hépatique par le schéma vaccinal standard (deux injections à 6-12 mois d'intervalle) en raison d'une faible immunogénicité chez le patient cirrhotique (66% de séroconversion contre 99% chez l'immunocompétant).

Chez les patients transplantés d'organe solide l'incidence des infections à **HPV** est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes avec un risque plus élevé d'évolution tumorale. La vaccination est recommandée dès l'âge de 9 ans chez les jeunes filles en attente de greffe. Elle est également recommandée chez les garçons à partir de 9 ans selon un schéma à trois doses (risque élevé de verrues génitales). La vaccination HPV est recommandée avec un schéma à trois doses en l'absence de données d'immunogénicité chez le transplanté.

2.2.4. Chimiothérapies

Chez les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, le degré d'immunosuppression varie avec l'âge, le type de pathologie maligne et le protocole thérapeutique. Les données sur la persistance du déficit immunitaire après arrêt de la chimiothérapie sont peu nombreuses et concernent essentiellement les patients traités pour leucémies aiguës.

La chimiothérapie induit une déplétion lymphocytaire avec diminution quantitative et qualitative des lymphocytes T CD4 durant toute la durée du traitement et dans les mois qui suivent. Le nombre des lymphocytes B est également diminué avec une diminution des IgM et IgA. Le taux absolu de lymphocytes revient à la normale généralement dans les trois mois qui suivent l'arrêt de la chimiothérapie

Ces anomalies peuvent expliquer la difficulté à maintenir l'immunité acquise par les vaccinations antérieures et l'absence de réponse aux vaccinations en cours de traitement.

Chez ces patients les vaccins contre le **pneumocoque** et la **grippe** sont spécifiquement recommandés.

La vaccination contre les IIP doit se faire par le vaccin conjugué VPC13 selon le schéma adapté à l'âge suivi du vaccin VP23 si l'enfant a plus de 2 ans. Par analogie avec les autres vaccinations, un rappel trois mois après la fin de la chimiothérapie paraîtrait souhaitable [18].

Les vaccins vivants sont contre indiqués en cours de chimiothérapie et jusqu'à six mois après la fin du traitement. Il est recommandé de vacciner l'entourage.

Une dose de rappel doit être administrée pour tous les vaccins recommandés, six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Les données actuelles ne permettent pas de définir la période durant laquelle la vaccination permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale [18].

2.2.5. Enfants greffés de cellules souches hématopoïétiques

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont suivies d'une perte des divers constituants de l'immunité spécifique (lymphocytes T et B) nécessaires à l'induction d'une réponse vaccinale ou au maintien de la mémoire immunitaire vaccinale, induisant un déficit immunitaire prolongé. La reconstitution immunitaire après greffe est généralement lente. Les greffés de CSH ont un défaut de réponse contre les antigènes polysidiques. L'immunité vaccinale contre ces antigènes est plus lente à se reconstituer que celle dirigée contre des pathogènes entiers ou protéiques.

Les greffes de CSH entraînent une diminution/disparition des titres d'anticorps dirigés contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale. Certaines de ces pathologies infectieuses, en particulier celles liées au pneumocoque, à l'*Haemophilus influenzae* b, aux virus de la grippe, de la rougeole, ou de la varicelle, comportent un risque accru de gravité chez ces patients.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant au moins deux ans après la greffe, davantage en cas de réaction du greffon contre l'hôte.

Les vaccinations à réaliser en priorité dans l'année suivant la greffe de CSH sont les vaccinations contre les **IIP**, **Hib** et la **vaccination antigrippale** par le vaccin inactivé. Les autres vaccins recommandés devront être administrés dès que possible.

Les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux, nécessitant l'utilisation de schémas de primo-vaccination. Les schémas sont détaillés dans les recommandations de l'HCSP [18].

2.2.6. VIH

Chez les enfants infectés par le VIH, le déficit immunitaire est défini par le taux de lymphocytes CD4, il est dit sévère si le taux de CD4 est inférieur à 25 % avant 1 an, 20% entre 12 et 35 mois, 15% entre 36 et 59 mois, inférieur à 200/mm³ au delà de 5 ans.

Il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée et/ou lorsque le taux de CD4 est inférieur aux seuils retenus. La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez l'enfant immunocompétent. La stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, sans conséquence clinique à priori. Il est toujours préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et le taux de CD4 supérieur aux seuils définis.

Les vaccins recommandés dans cette population sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur et les vaccinations contre la grippe, les IIP, VHB et HPV.

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de survenue d'**IIP** est supérieur à celui de la population générale (20 fois supérieur) [36]. La mortalité de ces infections reste élevée dans cette population. La vaccination contre les IIP doit se faire selon le schéma recommandé par l'HCSP pour les patients immunodéprimés (Tableau 7) [18] [28].

Le vaccin contre les infections invasives à **Hib** est recommandé en schéma renforcé « 3+1 » avec un rattrapage vaccinal possible jusqu'à 5 ans [30].

La vaccination contre les **IIM** est recommandée par le vaccin conjugué C chez tous les nourrissons âgés de plus de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un schéma à deux doses espacées de six mois [18].

Pour la vaccination contre le **VHB**, le schéma reste à trois doses. Il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs, un à deux mois après la dernière injection. En cas de non réponse (titre d'anticorps < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires doivent être administrées avec un intervalle de un à deux mois entre chaque injection, jusqu'à obtention

d'un titre protecteur (avec un maximum de trois injections supplémentaires). Chez les patients répondeurs, un contrôle sérologique annuel est recommandé.

La prévalence d'infection à **HPV** et des lésions ano-génitales associées est élevée dans cette population, avec un risque majoré de cancer du col de l'utérus et surtout de cancer anal chez l'homme (60 fois supérieur à celui de la population générale). La vaccination HPV est recommandée dès l'âge de 11 ans chez les garçons comme chez les filles infectés par le VIH, avec trois doses du vaccin quadrivalent [18].

La **grippe** n'est pas plus fréquente chez les enfants infectés par le VIH mais elle peut être responsable d'une morbi-mortalité plus importante. La vaccination antigrippale annuelle par est recommandée chez tous les patients infectés par le VIH (vaccin inactivé en cas de déficit immunitaire).

Les vaccins vivants ne sont contre indiqués qu'en cas de déficit immunitaire sévère, à l'exception du BCG, toujours contre indiqué quelque soit le statut immunitaire. Le vaccin contre la varicelle n'est pour l'instant pas recommandé chez l'enfant séropositif en France, il est recommandé au delà de 12 ans chez le patient non immun ayant un taux de CD4 > 200/mm³.

2.2.7. Déficit immunitaire congénital

Les déficits immunitaires héréditaires exposent à un risque accru d'infections graves. On distingue les déficits de l'immunité humorale, de l'immunité cellulaire, et de l'immunité innée.

La vaccination des patients et de **leur entourage** associée aux autres mesures préventives y compris la substitution en immunoglobulines polyvalentes, peuvent contribuer à réduire le risque de survenue d'infections sévères.

Chez les patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire, la décision de vacciner va dépendre de l'analyse du rapport bénéfice risque, fonction du déficit caractérisé.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués en cas de déficit profond de l'immunité cellulaire en raison du risque de maladie vaccinale.

Les vaccins inactivés ou sous unitaires ne sont pas contre indiqués mais leur efficacité est probablement limitée notamment en cas de perfusion substitutive d'immunoglobulines.

Les anticorps acquis passivement peuvent interférer avec la réponse immunitaire induite par certains vaccins. La conséquence peut en être une absence de séroconversion ou une diminution de la réponse immunitaire, principalement pour les vaccins vivants. De ce fait un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant et l'administration d'un produit sanguin (deux semaines si le vaccin est administré en premier, environ trois mois si les immunoglobulines sont administrées en premier) [18].

La **vaccination antigrippale annuelle** par le vaccin inactivé est recommandée quelque soit le type de déficit [30].

2.3. Néphropathies graves, syndromes néphrotiques

- Généralités

Les enfants atteints de néphropathies chroniques ont un risque accru de maladies infectieuses avec des risques de complications infectieuses et rénales [37]. Les infections sont la deuxième cause de morbi-mortalité dans cette population.

La sensibilité aux infections dans les néphropathies est due à plusieurs facteurs altérant l'immunité innée et adaptative: dysimmunité, pertes rénales en facteurs du complément, hypogammaglobulinémie, altération de la fonction phagocytaire et lymphocytaire, dénutrition, effets secondaires des thérapeutiques anti inflammatoires ou cytotoxiques...[38].

La maladie rénale chronique est dominée chez l'enfant par les anomalies du développement des reins et des voies urinaires et le syndrome néphrotique idiopathique.

Le **syndrome néphrotique** idiopathique est la première cause de néphropathie glomérulaire chez l'enfant mais reste une maladie rare avec une incidence de 2 cas pour 100 000 par an et une prévalence de 15 cas pour 100 000 [39].

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie sélective. Le traitement de référence est la corticothérapie avec une sensibilité dans 90% des cas. Les rechutes ou la cortico-dépendance sont fréquentes. Le syndrome néphrotique est associé à une altération de l'immunité cellulaire et humorale: protéinurie massive avec hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie, dysimmunité, traitement immunosuppresseur...

Les infections sont une complication majeure du syndrome néphrotique (péritonites, ostéomyélites, méningites à germes encapsulés). Elle sont associées à des rechutes fréquentes et une cortico-dépendance, avec une morbi-mortalité significative [40].

La prévention vaccinale a une place prépondérante dans la prise en charge des néphropathies de l'enfant.

Dans la plupart des cas, syndromes néphrotiques et traitements immunosuppresseurs mis à part, il n'y a pas de différence significative dans la réponse vaccinale par rapport aux sujets sains. La bonne tolérance des vaccins a été démontrée dans de nombreuses études, sans décompensation de la maladie rénale [38].

Dans le syndrome néphrotique on peut observer une réponse vaccinale diminuée mais surtout moins pérenne que dans la population générale avec une diminution du titre d'anticorps au cours du temps, justifiant d'une surveillance sérologique pour la plupart des vaccins et parfois des doses de rappel.

Les vaccinations seront proposées préférentiellement pendant les périodes de rémission, sans traitement ou à doses faibles de corticothérapie.

Les vaccins recommandés dans cette population sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur et les vaccinations contre le **VHB**, les **IIP** et la **grippe**. Les vaccinations doivent s'envisager le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie rénale pour améliorer l'immunogénicité et dans l'hypothèse d'un futur traitement immunosuppresseur ou d'une transplantation.

La vaccination de l'entourage est également prioritaire.

Les patients présentant un déficit immunitaire, notamment en lien avec un traitement immunosuppresseur, doivent bénéficier des vaccinations selon le schéma précédent.

- Infections Invasives à Pneumocoque

Les enfants atteints de syndrome néphrotique, d'insuffisance rénale (IRC) ou traités par immunosuppresseur ou corticothérapie sont à haut risque **d'IIP**, avec une fréquence élevée de formes graves.

Le vaccin anti pneumococcique est recommandé pour les syndromes néphrotiques en France depuis 1995. Il est recommandé depuis 2013 chez les enfants ayant une insuffisance rénale ou un traitement immunosuppresseur [25] [41].

Pour ces enfants, le schéma vaccinal reste en « 3+1 », avec le vaccin conjugué VPC13 suivi du vaccin VP23 à 24 mois.

Avant 5 ans, les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines puis, au moins huit semaines plus tard, une dose de vaccin VP23.

Chez les enfants de plus de 5 ans atteints de syndrome néphrotique ou sous traitement immunosuppresseur le schéma de rattrapage comprend une dose de VPC13 et une dose de VP23 à huit semaines d'intervalle (Tableau 7) [28].

Chez les enfants atteints de néphropathie grave avec IRC une dose de VP23 est recommandée depuis 2014, sans que la nécessité d'injections de rappels ne soit encore évaluée [5] [28].

- **VHB**

La vaccination contre le **VHB** est fortement recommandée du fait du risque de nécessité de recourir à l'hémodialyse. La réponse vaccinale contre le VHB est diminuée avec une séroconversion plus faible et surtout une diminution rapide du titre d'anticorps après vaccination [37].

Une étude de 2013 sur les enfants atteints de syndrome néphrotique montrait des taux de séroconversion de 63,6% chez les patients corticosensibles, de 35,7% chez les patients ayant un syndrome néphrotique résistant à la corticothérapie. Les auteurs proposaient une double dose de vaccination dans cette population ainsi qu'un suivi sérologique pour des doses de rappels [42].

Le schéma vaccinal comporte trois doses de 20 µg à 0, 1 et 6 mois. Un mois après la troisième dose, un contrôle sérologique est préconisé pour évaluer la réponse vaccinale et la nécessité de doses supplémentaires (jusqu'à trois doses supplémentaires espacées d'au moins un mois). Il est recommandé de doser les anticorps annuellement, des doses de rappels pouvant être nécessaires si le titre d'anticorps passe en dessous du seuil de protection.

- **Vaccins vivants**

Comme indiqué précédemment, le **ROR** et le vaccin contre la **varicelle**, sont contre indiqués chez les patients transplantés ou recevant un traitement immunosuppresseur, incluant la corticothérapie au long cours à plus de 2mg/kg/j.

La vaccination doit être complète le plus précocement possible en l'absence d'immunité. Un contrôle sérologique est recommandé pour évaluer la nécessité de doses supplémentaires.

- **Grippe**

Le vaccin contre la **grippe saisonnière** est également recommandé depuis 2000 en France dans les syndromes néphrotiques et néphropathies graves, devant un risque d'aggravation de la pathologie rénale en cas d'infection [43].

- IIM et eculizumab

La vaccination contre les **IIM** est recommandée depuis 2012 pour les patients atteints de Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) et traités par Soliris® (éculizumab).

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant. Il se lie spécifiquement à la fraction C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément.

Les déficits en fractions du complexe d'attaque membranaire du complément prédisposent à un risque élevé d'IIM.

Le HCSP recommande pour ces patients la vaccination anti méningococcique par le vaccin tétravalent conjugué ACYW135 selon l'AMM [44]. Le vaccin contre le méningocoque de groupe B est également recommandé à partir de l'âge de 2 mois depuis 2014.

Ils doivent également être vaccinés contre les IIP et Hib.

Tous les patients doivent être vaccinés au moins deux semaines avant le début du traitement.

L'efficacité préventive des vaccins anti méningococciques nécessite à la fois la présence d'anticorps bactéricides et de complément. Chez les patients déficitaires en complément, l'efficacité des vaccins peut ne pas être optimale. La vaccination de l'entourage proche par le vaccin tétravalent peut se discuter (hors AMM, non remboursé).

Une antibioprofylaxie est recommandée durant toute la durée du traitement et ce jusqu'à 60 jours après l'arrêt du traitement (pénicilline V) [44].

Tableau 8. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant atteint de néphropathie

Age (M : mois)	2 M	3 M	4 M	6 M	11 M	12 M	24 M	2 à 5 ans	> 5 ans
Vaccinations spécifiques									
IIP	VPC13	VPC13	VPC13		VPC13		VP23	2 doses de VPC13 + 1 dose de VP23 à 8 semaines	- néphropathies graves: 1 dose de VP23 - syndrome néphrotique et traitement immunosuppresseur: 1 dose de VPC13 + 1 dose de VP23 à 8 semaines
VHB						rattrapage 0, 1, 6 mois + suivi sérologique			
Grippe	vaccination de l'entourage			vaccination annuelle					

2.4. Diabète de type 1

La prévalence du diabète de type 1 est d'environ 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en France.

Le risque d'exacerbation par la vaccination est fréquemment évoqué chez les patients ayant une maladie auto-immune. A l'heure actuelle, aucune étude clinique ne fait craindre un risque accru d'exacerbation d'une maladie auto-immune par une vaccination.

Le diabète n'est pas une contre-indication aux vaccinations et les diabétiques doivent être normalement vaccinés. L'impact du diabète sur le système immunitaire reste controversé.

Les études supportent néanmoins le fait que les diabétiques, en particulier en présence de comorbidités cardiaques ou rénales, ont un risque accru de complications, d'hospitalisation et de décès lors d'infection grippale ou pneumococcique [45].

Le vaccin **antigrippal** est recommandé chez l'enfant diabétique. La grippe n'a pas une incidence élevée dans cette population, mais est un facteur de déséquilibre du diabète.

La vaccination antigrippale est recommandée chez les patients diabétiques depuis 1998 sans précision d'âge, spécifiquement chez l'enfant de plus de 6 mois depuis 2007 [6] [34].

La vaccination contre les **IIP** est recommandée dans cette indication depuis 2003, initialement par le vaccin conjugué heptavalent avant 2 ans, avec un rappel par le VP23 à partir de 2 à 5 ans dès 2006 [25] [26].

Le diabète est inclus par l'HCSP dans le groupe des patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous jacente prédisposant à la survenue d'IIP, des études récentes ayant mis en évidence une association entre diabète et risque accru d'infection invasive à pneumocoque (Niveau 2) [28].

Le schéma actuel pour la vaccination chez l'enfant diabétique avant deux ans suit le schéma « 3+1 » par le vaccin VPC13 avec une injection à 2 mois, 4 mois et 11 mois ; suivi d'une injection par le vaccin VP23 à l'âge de 24 mois.

Avant 5 ans, les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines puis, au moins huit semaines plus tard une dose de vaccin VP23.

Au delà de 5 ans, une dose de VP23 est recommandée depuis 2014, sans que la nécessité d'injections de rappels ne soit encore évaluée [5] [28].

Tableau 9. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant diabétique

Age/ Vaccinations spécifiques	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	11 mois	24 mois	2 à 5 ans	> 5 ans
Pneumocoque	VPC13	VPC13	VPC13		VPC13	VP23	2 doses VPC13 + 1 dose VP23 à 8 semaines d'intervalle	VP23
Grippe	vaccination de l'entourage			vaccination annuelle				

2.5. Mucoviscidose

- Généralités

La mucoviscidose, de transmission autosomique récessive est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance, dans la population caucasienne. La fréquence est de l'ordre de 1/4 500 naissances [46].

La mucoviscidose est définie par l'association d'une bronchopathie obstructive chronique, d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'une augmentation de la concentration en ion chlorure dans la sueur au-delà de 60 mmol/l. La généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose depuis 2002 permet une prise en charge précoce dès la période néonatale avec un meilleur pronostic à long terme [47].

Au cours de la mucoviscidose, l'atteinte pulmonaire est caractérisée par un état inflammatoire chronique et une colonisation bactérienne précoce, favorisant la survenue d'infections. Une atteinte digestive est très souvent associée, responsable de malabsorption, de troubles du métabolisme glucidique et d'hépatopathie.

L'immunogénicité et la tolérance des vaccins chez les enfants atteints de mucoviscidose ont été peu étudiées. Certaines anomalies de l'immunité cellulaire ou humorale, ainsi que certaines complications (dénutrition, insuffisance hépatocellulaire) pourraient être responsables d'une moindre efficacité mais ne constituent pas une contre indication vaccinale [48].

Outre les vaccins du calendrier vaccinal, les vaccinations contre la **grippe**, les **IIP**, et les **hépatites A et B** sont fortement recommandées chez ces patients. Des études d'évaluation de l'efficacité clinique et immunologique des vaccins dans cette population particulière restent nécessaires. Plusieurs études rapportent des défaillances dans le respect des recommandations chez ces patients [47]. Les évènements intercurrents mineurs ne doivent pas faire retarder une vaccination. L'immunisation précoce est primordiale pour prévenir certaines complications infectieuses graves au décours d'une éventuelle transplantation.

- Infections Invasives à Pneumocoque

Le **pneumocoque** représente la quatrième bactérie la plus isolée dans les prélèvements respiratoires des patients atteints de mucoviscidose après *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* b ; mais il ne semble pas y avoir plus d'infections invasives que dans la population générale. Les complications pulmonaires peuvent néanmoins être graves.

Peu d'études évaluent l'efficacité du vaccin anti pneumococcique dans cette population [49]. Les enfants atteints de mucoviscidose sont considérés à risque d'IIP dans les recommandations depuis 2003 (pathologie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP).

Les recommandations suivent le schéma « 3+1 » par le vaccin VPC13 avec une injection à 2 mois, 4 mois et 11 mois et une injection par le vaccin VP23 à l'âge de 24 mois. Avant 5 ans, les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines puis, au moins huit semaines plus tard, une dose de vaccin VP23.

Au delà de 5 ans une dose de VP23 est recommandée depuis 2014, sans que la nécessité d'injections de rappels ne soit encore évaluée [5][28].

- Hib et grippe

Haemophilus influenzae colonise fréquemment les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose, la vaccination a montré son efficacité dans la prévention des infections invasives en population générale, il n'y a pas d'étude pour cette population spécifique [48].

La grippe participe à la détérioration de la fonction respiratoire chez ses patients, en favorisant les exacerbations et la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*. Le vaccin antigrippal est recommandé dans les pathologies respiratoires chroniques depuis 1996 [50], la précision concernant la mucoviscidose apparaît en 2000 [51]. La vaccination est recommandée chez le nourrisson dès l'âge de 6 mois. Avant cet âge, la prévention doit se faire par la vaccination de l'entourage familial.

- VHB et VHA

Les enfants atteints de mucoviscidose ont une atteinte hépatique dans un peu plus de 30% des cas avec une cirrhose biliaire symptomatique dans 5% des cas avant l'âge de 15 ans [52]. L'atteinte hépatique augmente avec l'âge, les lésions initialement focales sont liées à l'insuffisance pancréatique exocrine. La fibrose périportale progresse pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobulaire avec hypertension portale. L'atteinte hépatique constitue un facteur pronostique et expose à des complications hépatiques sévères notamment en cas d'infection par les virus hépatotropes. Elle concernerait 2% des décès [53].

Les infections par **VHB et VHA** sont associées à une mortalité accrue chez les enfants ayant une hépatopathie chronique [54]. Dans une étude rétrospective du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) l'hépatite A était associée à une mortalité de 4,6% chez les patients atteints d'hépatopathie chronique, 23 fois plus que dans la population générale [55].

La vaccination contre VHB est indiquée pour les enfants atteints de mucoviscidose avec trois injections (à 2 mois, 4 mois, 11 mois).

La vaccination contre VHA est recommandée spécifiquement dans cette population depuis 2009 en France, à partir de 1 an, avec deux injections (à 0 et 6 mois) [56] [57]. Elle est indispensable chez les enfants voyageant dans les pays à risque. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie.

La réponse vaccinale est plus faible qu'en population générale avec une baisse rapide du taux d'anticorps après vaccination [54]. Ainsi, le HCSP recommande une surveillance sérologique pour VHB et VHA pour proposer des injections de rappel en cas de baisse des anticorps en dessous du seuil de protection [18].

- Vaccins vivants

Les vaccins vivants ne sont pas contre indiqués dans cette population.

La rougeole peut se compliquer de pneumopathies graves chez les patients atteints de mucoviscidose. La vaccination complète doit être systématique et précoce, elle est contre indiquée chez le patient transplanté.

La varicelle peut se compliquer d'une atteinte pulmonaire chez l'enfant atteint de mucoviscidose, elle peut être responsable d'une morbi-mortalité importante après transplantation. Si les recommandations ne sont pas clairement établies, la littérature française évoque la vaccination contre la varicelle dès 1 an [58].

La vaccination contre la varicelle est indiquée avant transplantation.

- Développement vaccinal

Certaines infections fréquemment associées à une altération de la fonction respiratoire dans la mucoviscidose font l'objet d'un développement vaccinal : infection à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, VRS.

La colonisation et les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* sont très fréquentes et leur traitement est rendu difficile par l'apparition de résistances aux antibiotiques. Les résultats concernant l'efficacité d'un vaccin conjugué polyvalent sont pour l'instant controversés [59].

La prévalence de *Staphylococcus aureus* est en augmentation dans cette population ainsi que celle des Staphylocoques résistants à la méticilline (SARM). Plusieurs développements vaccinaux sont en cours.

Les infections à VRS peuvent contribuer à aggraver la fonction respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose ; il n'existe pas encore de vaccin disponible. Le palivizumab n'est pas recommandé dans cette population.

Tableau 10. Synthèse des recommandations particulières chez l'enfant atteint de mucoviscidose

Age/ Vaccinations spécifiques	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois	11 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Pneumocoque	VPC13	VPC13	VPC13		VPC13			VP23
Hib								
VHA (2009)								suivi sérologique
VHB						rattrapage 0, 1, 6 mois + suivi sérologique pour doses de rappel		
Grippe	vaccination de l'entourage			vaccination annuelle				

2.6. Maladies neurologiques

Les maladies neurologiques représentent, après les troubles psychiatriques, la première raison de prise en charge « affection longue durée » chez l'enfant [9].

Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les enfants atteints de pathologies neurologiques ou neuromusculaires, ils doivent donc être vaccinés selon le calendrier vaccinal en vigueur et contre la grippe saisonnière.

Avant l'avènement des vaccins coquelucheux acellulaires, des manifestations survenues après l'administration des vaccins coquelucheux à germe entier avaient entraîné de nombreuses contre-indications neurologiques. Les contre-indications de la vaccination anticoquelucheuse ont été révisées lors de l'AMM du vaccin hexavalent. Il n'en persiste qu'une seule: encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les sept jours suivant une vaccination par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

Les phacomatoses, les séquelles de méningites, les encéphalopathies d'origines diverses ne constituent donc plus des contre-indications.

Il n'y a par ailleurs pas de risque de décompensation neurologique lors de l'administration du ROR. La rougeole est par contre à risque d'encéphalite (1 cas pour 1000 rougeoles).

Il est conseillé de prescrire des traitements antipyrétiques préventifs pour réduire l'intensité des états fébriles post-vaccinaux, dans les quarante-huit heures après l'injection pour les vaccins anti coquelucheux, six à douze jours pour le ROR.

La vaccination contre la **grippe** est fortement recommandée. Il existe un risque de décompensation et de complications en cas d'infection grippale, notamment dans les troubles neuro-cognitifs, médullaires, dans l'épilepsie ou les troubles neuromusculaires. Plusieurs études ont montré que les maladies neurologiques chez l'enfant sont associées à des taux plus élevés de détresse respiratoire et de décès lors de l'infection grippale.

Aux USA de 2004 à 2012, un tiers des décès liés à la grippe chez l'enfant sont survenus chez des enfants ayant des troubles neurologiques, 43% durant la pandémie grippale H1N1 de 2009. Pour autant, la couverture vaccinale anti grippale chez ces patients reste faible.

La vaccination anti grippale est recommandée depuis 2008 pour l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois atteints de maladie neurologique ou neuromusculaire. Elle est recommandée dans cette population au delà de 6 mois depuis 2011 [29]

2.7. Cardiopathies

Les cardiopathies représentent la cinquième cause d'affection longue durée chez l'enfant [19]. Il n'y a pas de contre-indication vaccinale, ni à priori de problème d'efficacité vaccinale chez ces patients, qui doivent être vaccinés selon les recommandations d'usage. Sont spécifiquement recommandées la vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale.

Les infections des voies respiratoires sont responsables d'une morbi-mortalité importante avec un risque de décompensation cardiaque, peu d'études évaluent cependant cette association [15].

Si les études montrent que les pathologies cardiovasculaires chroniques comportent un risque relatif plus élevé d'IIP, elles ne permettent pas de distinguer si seules les pathologies cardiaques sévères constituent un facteur de risque ou si l'ensemble des pathologies cardiaques sont associées à un risque accru d'IIP.

Les recommandations françaises actuelles incluent l'insuffisance cardiaque et les cardiopathies congénitales cyanogènes chez l'enfant dans les groupes à risque d'IIP (Grade B) [28]. Le schéma actuel suit les recommandations de 2013 de l'HCSP concernant les populations à risque d'IIP non immunodéprimées: primo vaccination par le vaccin VPC13 selon le schéma « 3+1 », suivie d'une injection par le vaccin VP23 à l'âge de 24 mois.

Avant 5 ans, les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir deux doses de vaccin VPC 13 espacées de huit semaines puis, au moins huit semaines plus tard, une dose de vaccin VP 23.

Au delà de 5 ans une dose de VP23 est recommandée depuis 2014, sans que la nécessité d'injections de rappels ne soit encore évaluée [5] [28].

La vaccination **antigrippale** est recommandée dans les cardiopathies sévères depuis 1998 [34].

En cas de cardiopathie congénitale grave, l'infection à VRS est une cause d'insuffisance respiratoire. L'HAS et la Société Française de Cardiologie ne recommandent le palivizumab qu'aux enfants à risque de complications respiratoires élevées en cas d'infection à VRS (cardiopathies complexes, hémodynamiquement significatives) [60].

2.8. Asthme et autres affections respiratoires

Les maladies respiratoires chroniques chez l'enfant sont associées à un risque significatif de complications liées aux infections respiratoires et notamment à la grippe: pneumopathie sévère, détresse respiratoire, décès. Les enfants les plus à risques de complications grippales sont les enfants asthmatiques, atteints de mucoviscidose, ou de maladies respiratoires liées à la prématurité. Une pathologie respiratoire chronique constitue également un facteur de risque d'IIP [28].

L'asthme est une maladie chronique fréquente de l'enfant, avec une prévalence d'environ 12% [61]. Les vaccinations usuelles sont recommandées avec respect des contre-indications citées précédemment en cas de corticothérapie systémique à dose immunosuppressive.

La vaccination **antigrippale** est recommandée depuis 1996 dans les pathologies respiratoires chroniques, asthme inclus [50]. Le virus de la grippe peut être à l'origine d'exacerbations et responsable de 2 à 4 fois plus d'hospitalisations que chez l'enfant sain, avec un risque non négligeable de pneumopathie, de détresse respiratoire. Certaines études ont montré une réduction significative de l'utilisation de corticoïdes, du taux d'exacerbation et de complications respiratoires avec la vaccination antigrippale chez l'enfant asthmatique. La vaccination semble par ailleurs bien tolérée et efficace, que le patient soit ou non sous corticothérapie systémique, sans augmentation des exacerbations.

L'asthme est également un facteur de risque d'IIP, un enfant asthmatique aurait 2 fois plus de risque d'infection pneumococcique qu'un enfant sain [62]. Des études récentes mettent en évidence le rôle de l'asthme sévère en tant que facteur de risque indépendant de survenue d'IIP chez l'enfant. Plusieurs études suggèrent une efficacité du VP23 chez les patients atteints de pathologie respiratoire (Niveau 2). Il n'existe pas de résultats spécifiques pour les patients asthmatiques.

Les enfants atteints d'un asthme sévère nécessitant un traitement continu par corticothérapie sont considérés par l'HCSP comme des personnes à risque qui doivent bénéficier d'une prévention anti pneumococcique efficace (Grade B) [28].

Le schéma suit les recommandations de l'HCSP pour les patients à risque, non immunodéprimés: vaccin VPC13 selon le schéma « 3+1 » ; suivi d'une injection par le vaccin VP23 à l'âge de 24 mois.

Avant 5 ans, les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir deux doses de vaccin VPC13 espacées de huit semaines puis, au moins huit semaines plus tard, une dose de vaccin VP23.

Au delà de 5 ans une dose de vaccin VP23 est recommandée depuis 2014, sans que la nécessité d'injections de rappels ne soit encore évaluée [5] [28].

III. COUVERTURE VACCINALE

1. Données de la littérature

Les enfants atteints de maladie chronique représentent une cible prioritaire dans la prévention des maladies infectieuses. Il sont pourtant plus à risque de vaccinations retardées ou incomplètes que la population générale... [2].

Peu d'études évaluent la couverture vaccinale des enfants atteints de maladie chronique. La plupart des études concernent la **vaccination antigrippale**.

Une étude française évaluait la couverture vaccinale antigrippale de 239 enfants en ALD pour la saison 2003-2004, à 43,7% [63].

En 2006, une étude italienne montrait une plus faible couverture antigrippale (26,3%) chez les enfants atteints de maladie chronique [33].

Les meilleurs taux de vaccinations contre la grippe ont été observés dans les populations atteintes de mucoviscidose (79,9% dans une étude française de 2008), alors que dans l'asthme une étude française faisait état d'une couverture vaccinale de 15,7% [58] [63].

Une étude américaine rétrospective de 2005 à 2008 sur des enfants en phase terminale de leur maladie rénale révélait que seulement 32% d'entre eux étaient vaccinés contre la grippe saisonnière, 13% seulement contre le pneumocoque [37].

En 2012 **Pandolfi et al.** montraient une faible couverture vaccinale et un retard dans les vaccinations générales et spécifiques chez les **enfants atteints de maladie chronique en Italie** [2]. Les recommandations Italiennes sont superposables aux nôtres [64].

Dans cette étude multicentrique, 275 enfants ont été recrutés parmi lesquels des enfants atteints de diabète de type 1, mucoviscidose, VIH, pathologies neurologiques ou trisomie 21. La couverture vaccinale pour les vaccinations de routine à 2 ans était en dessous de 90% pour chaque vaccin, 62% pour le ROR, 28,7% pour le pneumocoque, 11,5% pour le méningocoque, et de moins de 60% contre la grippe avec une meilleure couverture dans la mucoviscidose (91,2%), une faible couverture pour les atteintes neurologiques (26,8%).

Les enfants atteints de diabète de type 1 étaient les moins bien vaccinés, toutes vaccinations confondues.

Une étude française de 2015 évaluant la couverture vaccinale des enfants atteints de **mucoviscidose**, retrouvait une faible couverture vaccinale dans cette population pour les recommandations générales et spécifiques. A 1 an, 85% des enfants étaient vaccinés pour les 6 valences recommandées (DTPCa, Hib, VHB) contre 95% en population générale.

La couverture était seulement de 76% à 14 ans.

Pour le pneumocoque, 80% étaient vaccinés à 1 an, 54% avaient reçu l'injection du vaccin 23 valent à 2 ans. Concernant l'hépatite B, 59% des patients avaient une vaccination complète et seulement 13% étaient vaccinés pour l'hépatite A (15,8% à 2 ans, 18,7% à 6 ans, 24% à 14 ans). Seulement 3% avaient reçu les deux injections contre la varicelle [58].

Si l'hésitation dans la vaccination est un phénomène reconnu dans la population générale, ce serait plutôt un défaut d'information pour les populations à risque qui expliquerait le retard vaccinal. Il s'agit soit d'opportunités manquées, soit d'une mauvaise évaluation des contre indications de la part des soignants qui craignent une exacerbation de la pathologie sous-jacente [65]. La **méconnaissance des recommandations particulières** est le principal facteur d'erreur vaccinale. Il existe par ailleurs une mauvaise **perception du risque** par les médecins chez ces patients.

D'autres facteurs évoqués sont la **multiplicité des intervenants**, une coordination des soins imparfaite, et la divergence d'opinions des différents spécialistes impliqués dans la prise en charge, avec un manque de consensus dans la décision vaccinale [2].

En effet, la prise en charge spécialisée des enfants atteints de maladie chronique est souvent complexe et multidisciplinaire, et peut parfois manquer d'une vision globale.

Le médecin généraliste, est souvent très en marge de la prise en charge, avec une communication ville-hôpital que l'on sait insuffisante. Il ne sait pas et/ou n'ose pas prendre en charge la vaccination de ces patients suivis par une équipe spécialisée.

Tous ces facteurs sont des freins à une prise en charge préventive optimale alors que la vaccination devrait être prioritaire.

Quelques observations relevées par les pédiatres infectiologues au CHU de Bordeaux, suggèrent que les enfants atteints de maladie chronique ont une faible couverture pour les vaccins faisant l'objet de recommandations particulières.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la couverture vaccinale des enfants en affection longue durée, suivis sur le CHU de Bordeaux et l'Hôpital d'Agen, concernant leurs recommandations particulières.

L'objectif secondaire est de discuter de l'apport potentiel du carnet de vaccination électronique pour améliorer la couverture vaccinale des enfants atteints d'une maladie chronique.

2. Etude : Matériel et Méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée dans deux centres hospitaliers, l'Hôpital pédiatrique du CHU de Bordeaux et le Centre Hospitalier d'Agen, entre Janvier 2014 et Avril 2016.

2.2. Population

Chaque centre a recruté consécutivement les enfants de moins de 18 ans atteints d'une pathologie chronique, munis de leur carnet de santé. Nous avons ciblé en priorité les enfants atteints des pathologies suivantes : diabète de type 1, néphropathies (dont syndromes néphrotiques), drépanocytose, mucoviscidose.

Le choix de ces pathologies a été guidé par leur morbi-mortalité, la spécificité de leurs recommandations vaccinales et la fréquence des consultations en centre spécialisé.

Les critères d'inclusion étaient : consentement des parents, enfants de moins de 18 ans atteints d'une affection longue durée (ALD), et disposant d'un carnet de santé permettant de vérifier leur statut vaccinal.

2.3. Recueil de données - Carnet de Vaccination Electronique

Les investigateurs ont été une interne de pédiatrie et des externes en pharmacie affectés à l'unité de néonatalogie du CHU de Bordeaux.

Après avoir fourni aux parents une note d'information et recueilli leur consentement verbal, chaque investigateur a créé un Carnet de Vaccination Electronique (CVE).

Le CVE est un logiciel d'aide à la prise en charge vaccinale, basé sur un système expert prenant en compte les recommandations vaccinales françaises. Il est associé au site Mesvaccins.net. Le carnet de vaccination est partagé entre le patient et le professionnel de santé de son choix. Il comprend un portail public et un portail professionnel.

On peut y renseigner l'identité du patient, son profil de santé (antécédents et environnement), et les vaccins reçus. Le CVE délivre une expertise sur le statut vaccinal du patient en fonction de son profil de santé (le « diagnostic vaccinal »).

Le site était présenté et expliqué aux parents. Deux lettres d'information étaient délivrées, l'une à leur attention, l'autre à l'attention du médecin traitant avec un code d'accès au portail professionnel.

A chaque création de CVE, un e-mail de récupération était envoyé aux parents pour avoir accès à leur CVE et créer leur mot de passe.

L'investigateur renseignait l'identité du patient (nom, prénom, date et lieu de naissance, code postal, adresse e-mail) et le profil de santé (antécédents, pathologie chronique) (Annexe 2 et 3). Il renseignait ensuite les vaccins reçus pour chaque patient, à partir des données du carnet de santé (Annexe 4). Une case devait être cochée si tous les vaccins reçus étaient renseignés.

2.4. Analyse des données

Nous avons analysé les données rétrospectivement, à partir des données du CVE pour les patients du CHU et des données pré-analysées pour les patients d'Agen.

Toutes les données étaient colligées dans un tableur Excel.

Nous avons classé les patients par pathologie: mucoviscidose, drépanocytose, diabète de type 1, néphropathies, et autres ALD.

Nous avons analysé manuellement la couverture vaccinale en fonction des recommandations particulières à chaque pathologie.

Nous avons pris en compte les **recommandations en date au moment de l'inclusion**.

Nous avons évalué le statut vaccinal en fonction de l'âge et du sexe au moment de l'inclusion.

Nous n'avons pas considéré l'âge du diagnostic.

Nous avons considéré les résultats significatifs pour un seuil $p < 0,05$.

Les intervalles de confiance ont été calculés selon la méthode de Wilson avec un intervalle de confiance de 95% (IC 95%). Les proportions ont été comparées par le test du Chi-2 ou le test de Fisher pour les petits effectifs.

2.5. Critères de jugement

Lors de l'analyse nous avons différencié les schémas à jour et non à jour. Les schémas incomplets et les schémas erronés étaient considérés comme non à jour.

Pour les patients relevant de la **vaccination antigrippale**, nous avons considéré les enfants à jour s'ils avaient reçu au moins une dose de vaccin antigrippal la saison hivernale précédant l'inclusion.

Pour les patients relevant de la **vaccination anti-pneumococcique**, nous avons retenu les critères suivants :

- enfants de moins de 2 ans : schéma vaccinal renforcé « 3+1 » de VPC13.
- enfants de 2 à 5 ans :
 - schéma « 3+1 » de VPC avant un an et une dose de VP23 après 2 ans
 - ou au moins deux doses de VPC13 en rattrapage et une dose de VP23 à 8 semaines entre 2 et 5 ans.
- enfants de plus de 5 ans à risque d'IIP :
 - groupe 1: **immunodéprimés**, incluant les drépanocytoses majeures et syndromes néphrotiques (sd.) :
 - inclus avant avril 2014 : au moins une dose de VP23
 - inclus après avril 2014 : une dose de VP23 de moins de 3 ans ou une dose de VPC13 suivie d'une dose de VP23, 8 semaines plus tard (Tableau 11).
 - groupe 2: **non immunodéprimés** (pathologies respiratoires, néphropathies graves, diabète): au moins une dose de VP23 si inclus après avril 2014.

Tableau 11. Recommandations vaccinales contre les IIP (2014)

Enfants de moins de 2 ans à risque d'IIP	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IIP	Enfants de plus de 5 ans à risque d'IIP	
VPC13 à 2 mois, 3 mois, 4 mois et 11 mois (« 3+1 »)	VP23 à 24 mois	1 : Immunodéprimés , aspléniques, sd. néphrotique : non vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le VP23 : VPC13 puis VP23 (S8)	2 : Risque élevé d'IIP sauf immunodépression (diabète, pathologie respiratoire, néphropathie grave avec IRC) : VP23 : 1 dose
	Si non vaccinés : 2 doses de VPC13 (S0, S8) puis 1 dose de VP23 (S16)		

Les enfants diabétiques, devaient être à jour des vaccins contre les IIP (groupe 2) et la grippe.

Les patients atteints de néphropathie chronique, devaient être à jour des vaccinations contre la grippe, le VHB et les IIP selon leur niveau de risque (groupe 2 pour les néphropathies graves avec IRC, groupe 1 pour les syndromes néphrotiques).

Les enfants drépanocytaires devaient être à jour des vaccinations contre la grippe, les IIP (groupe 1), les IIM, le BCG (une dose), le VHB (trois doses) et Hib.

Pour les **IIM** les critères retenus étaient :

- enfants de moins de 1 an : au moins deux doses de vaccin monovalent C à 2 mois d'intervalle.
- enfants de plus de 2 ans : une dose de vaccin conjugué ACWY135 (ou non conjugué si le dernier rappel datait de moins de 3 ans)
- enfants inclus après avril 2014 : devaient avoir débuté la vaccination contre le méningocoque B selon l'AMM.

Pour la vaccination contre Hib ils devaient avoir reçu quatre doses avant 1 an ou une dose en rattrapage au delà.

Les patients atteints de mucoviscidose devaient être à jour des vaccinations contre la grippe, VHA (deux doses), VHB (trois doses), les IIP (groupe 2) et Hib.

Pour la vaccination contre Hib ils devaient avoir reçu trois doses avant 1 an ou une dose de rattrapage au delà.

L'analyse des patients classés en « autre ALD » s'est faite suivant les recommandations particulières à chaque pathologie lorsque l'analyse était possible.

Pour l'objectif secondaire de l'étude, nous avons comparé notre analyse manuelle à l'expertise du CVE selon le profil de santé concerné, lorsque les données étaient disponibles. L'expertise était considérée comme exacte s'il y avait concordance entre les deux analyses.

3. Etude : Résultats

3.1. Population d'étude

Nous avons recruté 151 patients, 12 patients ont été exclus de l'analyse (7 patients n'étaient pas inscrits en affection longue durée, 5 patients ont été perdus de vue).

Au total, **139** patients ont été inclus dans l'analyse, dont 69% au CHU.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 12.

La population étudiée était composée de 55% de garçons, avec un sexe ratio de 1,24.

L'âge moyen était de 8,34 ans, (1^{er} quartile : 4,29 ans, médiane : 8,91 ans, 3^e quartile : 12 ans).

L'âge minimum était de 4 mois, l'âge maximum de 17 ans et 11 mois.

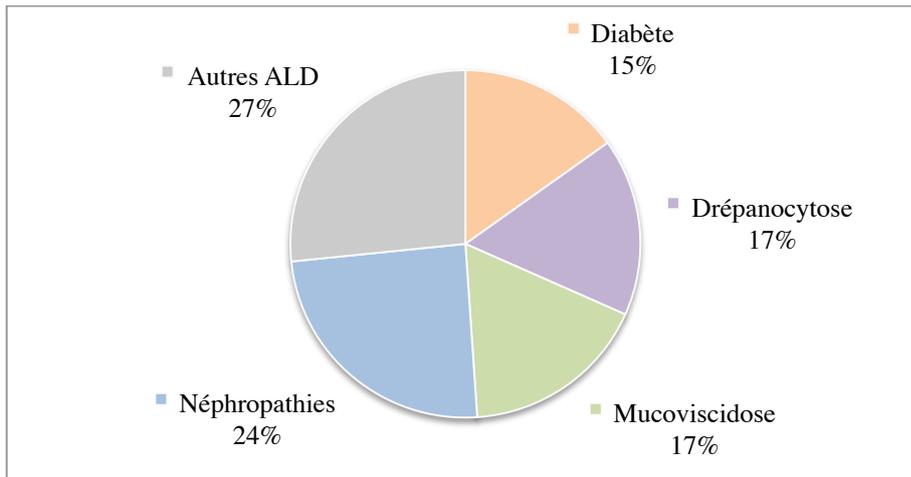
Les pathologies se répartissaient en 15,1% de diabètes, 16,5% de drépanocytoses, 17,3% de mucoviscidoses, 24,5% de néphropathies dont 12,2% de syndrome néphrotiques, 26,6% d'autres ALD (Figure 2).

Pour l'analyse de la couverture vaccinale, des données étaient manquantes pour 10 patients.

Tableau 12. Caractéristiques de la population étudiée

	Autres ALD	Diabète	Drépanocytose	Mucoviscidose	Néphropathies	Total
Filles, n (%)	15 (40,5)	9 (42,9)	10 (43,5)	14 (58,3)	14 (41,2)	62 (44,6)
Garçons, n (%)	22 (59,5)	12 (57,1)	13 (56,5)	10 (41,7)	20 (58,8)	77 (55,4)
Agen, n (%)	26 (70,3)	11 (52,4)	1 (4,3)	1 (4,2)	4 (11,8)	43 (30,9)
CHU, n (%)	11 (29,7)	10 (47,6)	22 (95,7)	23 (95,8)	30 (88,2)	96 (69,1)
Age moyen, moy (SD)	5,79 (3,94)	8,71 (3,86)	8,64 (4,99)	7,73 (4,28)	11,11 (4,21)	8,34 (4,60)
Total, n (%)	37 (26,6)	21 (15,1)	23 (16,5)	24 (17,3)	34 (24,5)	139

Figure 2. Répartition des pathologies dans la population d'étude



3.2. Résultats généraux

Sur l'ensemble de la population étudiée, seulement **2 patients** étaient à **jour de tous les vaccins** faisant l'objet de recommandations particulières compte tenu de leur âge et de leur pathologie.

La **couverture antigrippale** était de **24,6%** (IC 95% : 18,0-32,7) pour l'ensemble de la population.

Les couvertures vaccinales par pathologie sont résumées dans la Figure 3.

Parmi les patients non vaccinés pour la saison concernée, 29,2% (IC 95% : 22,1-37,6) n'avaient jamais reçu de vaccin antigrippal même dans les saisons précédentes.

Figure 3. Couverture anti grippale par pathologie

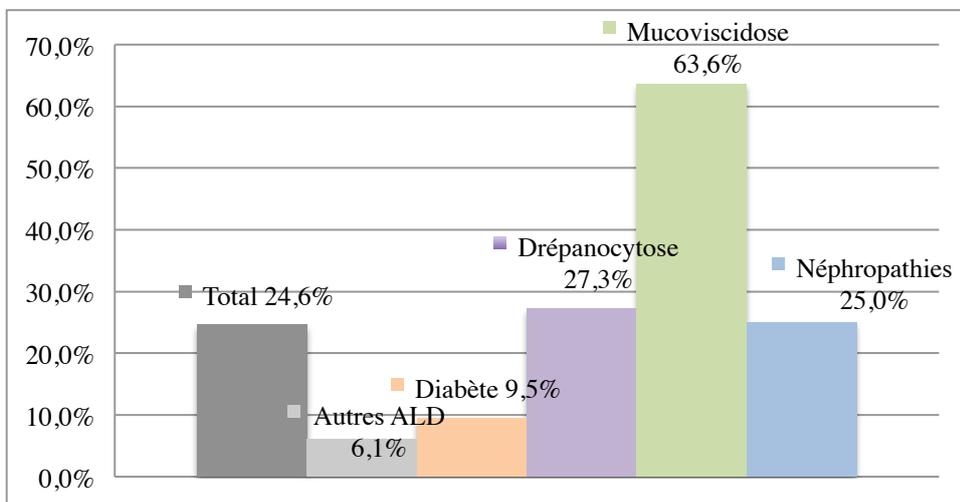


Tableau 13. Couverture vaccinale anti grippale par pathologie

	Autres ALD			Diabète			Drépanocytose		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Grippe	2/33	6,1%	(1,7-19,6)	2/21	9,5%	(26,5-28,9)	6/22	27,3%	(13,1-48,1)

	Mucoviscidose			Néphropathies			Total		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Grippe	14/22	63,6%	(42,9-80,3)	8/32	25,0%	(13,2-42,1)	32/130	24,6%	(18,0-32,7)

La couverture vaccinale pour les recommandations générales dans l'ensemble de la population étudiée est résumée dans le Tableau 14.

La couverture globale pour le DTTPCa était de 86,3%, pour le ROR de 78,6%, pour le VHB de 71,2%, pour les **IIM de groupe C** de **56,5%**, toutes pathologies confondues. Sur 12 patientes concernées par la vaccination anti HPV, 6 étaient vaccinées.

Tableau 14. Couverture vaccinale des vaccins à recommandation générale des enfants en ALD

	n	%	(IC 95)	≤ 2 ans	2- 6 ans	6-13 ans	>13 ans
ROR	103/131	78,6%	(70,8-84,8)	33,3%	87,1%	85,1%	66,7%
DTTPCa	120/139	86,3%	(79,6-91,1)	82,4%	100,0%	83,6%	79,2%
Hib	122/138	88,4%	(82-92,7)	58,8%	90,3%	94,0%	91,3%
VHB	99/139	71,2%	(63,2-78,1)	70,6%	90,3%	62,7%	70,8%
IIM C	78/138	56,5%	(48,2-64,5)	9,1%	51,6%	50,7%	52,2%

3.3. Drépanocytose

Nous avons inclus 23 patients atteints de drépanocytose, 22 patients étaient suivis au CHU et inclus après les recommandations de 2014.

L'âge moyen était de 8,64 ans, il y avait 56,5% de garçons (sexe ratio : 1,30), 2 patients étaient nés à l'étranger.

Parmi les 23 patients, 15 étaient de génotype SS (65,2%), 7 patients étaient de génotype SC (30,4%), 1 patient était de génotype inconnu.

Aucun patient drépanocytaire n'avait eu la totalité des vaccins recommandés.

La **couverture antigrippale** était de **27,3%** (IC 95% : 13,1-48,1), 36,4% des patients n'avaient jamais été vaccinés contre la grippe.

Pour la **vaccination contre les IIP**, des données étaient manquantes pour 1 patient. Sur les 22 patients analysés, seulement 9 étaient à jour, soit **40,9%** (IC 95% : 23,3-61,3). Parmi eux, 1 patient avait reçu le nouveau schéma vaccinal avec le vaccin VPC13 suivi du VP23, 7 patients avaient eu un VP23 il y a moins de 3 ans, 1 patient avait moins de 2 ans et était à jour du VPC13. Les 13 autres patients n'étaient pas à jour même en ne tenant compte que des anciennes recommandations : 6 patients avaient reçu le VP23 trop précocement (avant 2 ans) et n'étaient pas à jour du VPC, 2 patients de plus de 2 ans n'avaient jamais reçu de VP23, 1 patient de 5 ans avait eu une dose de VP23 sans VPC préalable, 1 patient de moins de 2 ans n'était pas à jour du VPC13, 3 patients de plus de 5 ans avaient eu un VP23 il y a plus de 5 ans.

Pour les **IIM**, la couverture vaccinale pour le **méningocoque C** était de **65,2%** (IC 95% : 44,9-81,2). Par contre, aucun patient n'était à jour vis-à-vis des autres sérotypes de méningocoque : aucun n'avait reçu de vaccin ACWY, 1 patient avait eu un vaccin non conjugué A-C et aucun n'avait reçu de vaccin contre le méningocoque B.

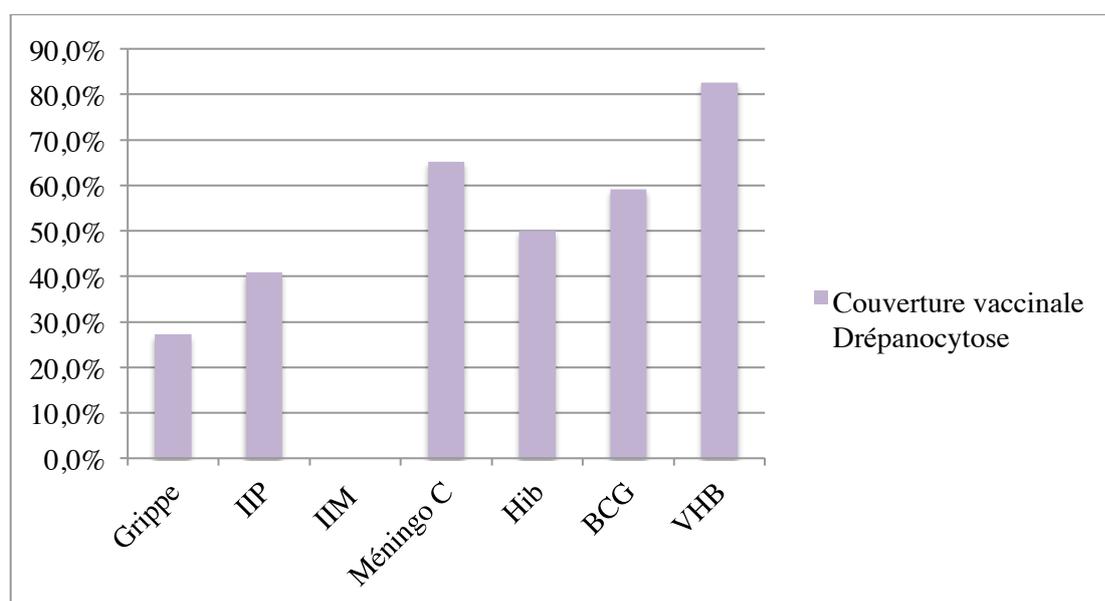
Pour la vaccination contre **Hib**, 90,9% (IC 95% : 72,2-97,5) des patients étaient vaccinés, mais seulement **50,0%** (IC 95% : 30,72-69,28) avaient un schéma complet. Sur les 9 patients ayant un schéma incomplet, 4 avaient moins de 5 ans.

La couverture vaccinale pour le **BCG** était de 59,1 % (IC 95% : 38,7-76,7), 75% des patients nés avant 2007 et 40% des patients nés après.

La couverture vaccinale pour le **VHB** était de 82,6% (IC 95% : 62,9-93), 3 patients avaient un schéma incomplet.

La couverture vaccinale pour les autres vaccins de recommandation générale était de 91,3% (IC 95% : 73,2-97,6) pour DTPCa et de 68,2% (IC 95% : 47,3-83,6) pour le ROR.

Figure 4. Couverture vaccinale des enfants drépanocytaires (vaccinations particulières)



3.4. Mucoviscidose

Nous avons inclus 24 patients atteints de mucoviscidose, dont 23 suivis au CHU et inclus après les recommandations de 2014. L'âge moyen était de 7,73 ans, il y avait 58,3% de filles (sexe ratio : 0,71). Des données étaient manquantes pour 1 patient.

Un seul patient, 4,3% (IC 95 % : 0,01-21,0), était à jour de toutes les recommandations particulières concernant la mucoviscidose.

La couverture de **vaccination antigrippale** était de **63,6%** (IC 95% : 42,9-80,3), un seul patient n'avait jamais été vacciné.

Pour la vaccination contre les **IIP**, **21,7%** (IC 95% : 9,7-41,9) des patients étaient à jour. Sur les 18 patients non à jour, 7 avaient une couverture vaccinale conforme aux anciennes recommandations, 2 patients n'avaient jamais été vaccinés par un vaccin conjugué ou non conjugué.

La couverture vaccinale pour l'**Hib** était de **91,7%** (IC 95 % : 74,1-97,7).

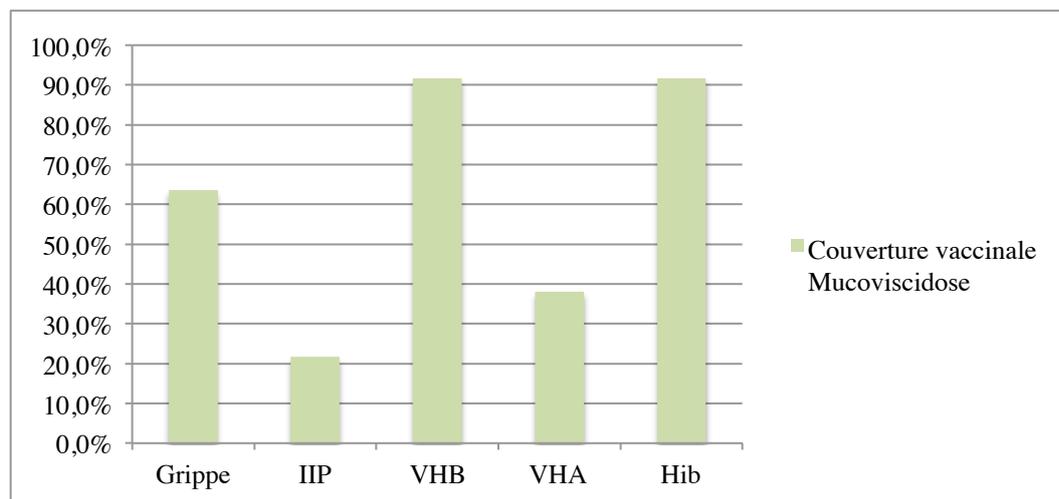
Concernant les hépatites, **91,7%** (IC 95 % : 74,1-97,7) des patients étaient à jour du vaccin contre le **VHB**, 2 patients avaient un schéma incomplet.

Pour le **VHA**, la couverture vaccinale était de **38,1%** (IC 95% : 20,7-59,1), 1 patient avait un schéma incomplet.

Pour les vaccins faisant l'objet de recommandations générales la couverture pour le DTPCa était de 83,3% (IC 95% : 64,1-93,3), de 86,4% (IC 95% : 66,7-95,2) pour le ROR, et de 72,7% (IC 95% 51,8-86,8) pour le méningocoque C.

Sur les 8 patients éligibles à la vaccination contre la **varicelle**, 1 patient était vacciné avec 2 doses, 1 patient avait reçu 1 seule dose de vaccin.

Figure 5. Couverture vaccinale des enfants atteints de mucoviscidose (vaccinations particulières)



3.5. Néphropathies

Nous avons inclus 34 patients atteints de néphropathie, 30 au CHU, 4 sur Agen.

L'âge moyen était de 11,11 ans, il y avait 58,8% de garçons (sexe ratio : 1,43).

Le détail des pathologies rénales est résumé dans le Tableau 15.

L'échantillon comprenait **17 syndromes néphrotiques** (50%), dont 1 patient insuffisant rénal chronique et 2 patientes greffées rénales, 4 autres patients étaient atteints d'insuffisance rénale chronique. Des données étaient manquantes pour 2 patients.

La couverture de la vaccination **antigrippale** était de **25%** (IC 95% : 13,2-42,1) toutes néphropathies confondues, elle était de 47,1% (IC 95 % : 26,2-69,0) pour les syndromes néphrotiques.

Tableau 15. Répartition des pathologies rénales

Syndrome néphrotique	17
IRC	5
Greffe	2
SHU	1
Néphrocalcinose	1
Néphropathie kystique	3
Pseudo hypoaldostéronisme	2
Syndrome de Bartter	1
Syndrome Nail Patella	1
Syndrome de Prune Belly	1
Diabète insipide néphrogénique	2
Tubulopathie	1
Total	34

Pour la vaccination contre les **IIP**, 1 seul syndrome néphrotique sur les 15 analysés était à jour suivant les nouvelles recommandations ; 1 patient de plus de 5 ans avait eu une dose de VPC13 sans rappel par le VP23, 5 mois avant l'inclusion. Sur les 13 patients restants, 3 patients n'avaient jamais été vaccinés, 6 patients n'avaient jamais eu de VP23, 4 patients étaient à jour selon l'ancienne recommandation.

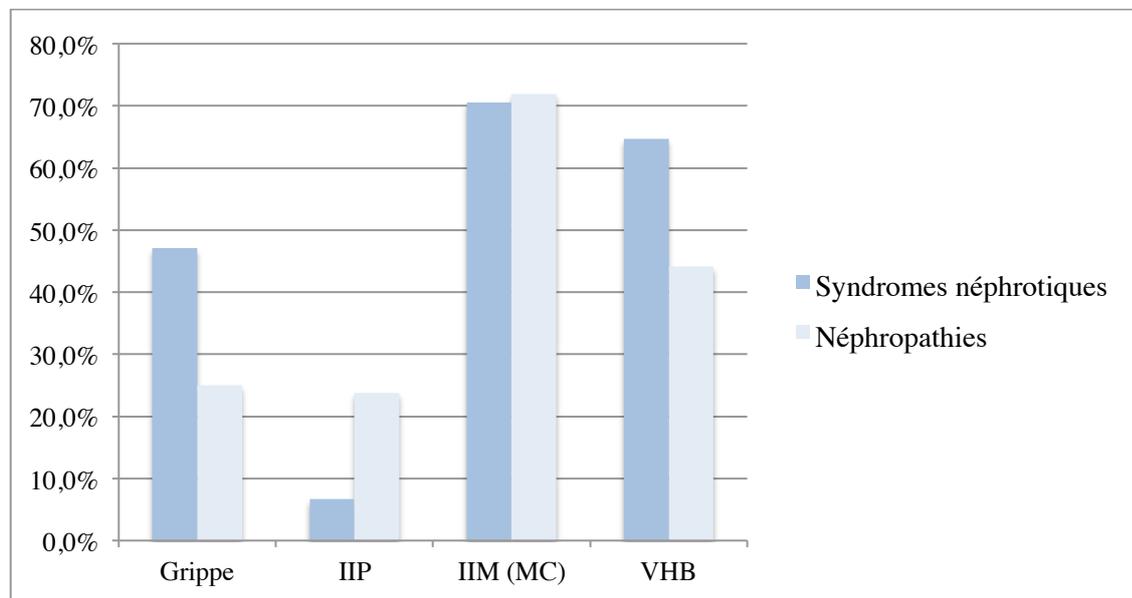
Chez les patients en insuffisance rénale chronique, 3 patients sur 5 étaient à jour du VP23.

La couverture vaccinale contre le **méningocoque C** était de 70,6% (IC 95% : 46,9-86,7) pour les patients atteints de syndrome néphrotique, de 71,9% (IC 95% : 54,6-84,4) toutes néphropathies confondues.

La couverture vaccinale pour le **VHB** était de 44,12% (IC 95% : 28,9-60,5) toutes néphropathies confondues, de 64,7% (IC 95% : 41,3-82,7) pour les syndromes néphrotiques.

La couverture vaccinale pour les autres vaccins faisant l'objet de recommandations générale était de 85,3% (IC 95% : 69,9-93,5) pour DTPCa et Hib, de 75% (IC 57,9-86,5) pour le ROR.

Figure 6. Couverture vaccinale des enfants atteints de néphropathie (vaccinations particulières)



Les patientes greffées étaient toutes les deux à jour de leur vaccination antigrippale. Une était à jour du vaccin contre les IIM de groupe C. Aucune n'était à jour de la vaccination contre les IIP et une patiente n'avait jamais été vaccinée. L'une d'elles n'était pas à jour du rappel dTPCa et les deux n'avaient eu qu'une seule injection de ROR. Elles n'étaient pas à jour du vaccin contre le VHB. Elles étaient toutes les deux à jour de la vaccination anti HPV et avaient toutes les deux un antécédent de varicelle.

3.6. Diabète

Nous avons inclus 21 patients diabétiques de type 1, dont 10 patients au CHU, inclus après 2014, 11 patients sur Agen. L'âge moyen était de 8,71 ans, il y avait 57,1% de garçons (sexe ratio : 1,33). Des données étaient manquantes pour 3 patients.

La couverture **antigrippale** était de **9,5%** (IC 95% : 2,6-28,9) avec seulement 2 patients vaccinés pour la saison concernée, 4 patients n'avaient jamais été vaccinés.

Pour les **IIP**, 8 patients n'étaient pas concernés par les nouvelles recommandations, des données étaient manquantes pour 3 patients. Sur les 10 patients restants aucun n'avait été vacciné par le VP23. Cependant 83,3% des patients étaient à jour des anciennes recommandations concernant le vaccin conjugué.

La couverture vaccinale pour l'ensemble des vaccins faisant l'objet de recommandations générales était de 85,7% (IC 95% : 65,4-95) pour le DTCa Polio, 90,5% (IC 95% : 71,1-97,3) pour le ROR, 42,9% (IC 95% : 24,5-63,9) pour le VHB, et seulement de 33,3% (IC 95% : 17,2-54,6) pour le méningocoque C.

3.7. Autres ALD

Nous avons inclus 37 patients dans le groupe « Autres ALD », 26 patients sur Agen, 11 patients au CHU. L'âge moyen était de 5,79 ans, il y avait 59,5% de garçons (sexe ratio : 1,47).

Les pathologies sont détaillées dans le Tableau 16.

Parmi les 37 patients il y avait 9 pathologies neurologiques (24,3%), 5 pathologies respiratoires (13,5%) dont 2 patients nés prématurés, 6 hémopathies (16,2%).

Un seul patient était à jour des recommandations particulières.

La couverture vaccinale **antigrippale** était de 6,1% (IC 95 % : 1,7-19,6) pour la saison concernée, avec 2 patients à jour, 8 patients jamais vaccinés.

Parmi les pathologies respiratoires, un seul patient sur 5 était à jour.

Sur 6 patients présentant une pathologie hématologique aucun patient n'était à jour.

Sur les 9 patients ayant une pathologie neurologique aucun patient n'était à jour.

Pour les IIP, 1 patient atteint de pathologie respiratoire sur 5 était à jour. Sur 3 patients nés prématurés aucun patient n'était à jour.

Pour les autres vaccinations les couvertures vaccinales sont résumées dans le Tableau 17.

Tableau 16. Répartition des autres ALD

Respiratoires	5	Autres	14
Asthme	2	Deficit IGA	2
Déficit alpha-1-antitrypsine	2	Hypogammaglobulinémie	1
DDB	1	Hyperplasie surrénales	1
Prématurité	3	Coarctation aorte	1
Neurologiques	9	Maladie Coeliaque	1
AVC	1	Maladie de Crohn	1
Encéphalopathie	8	Maladie de Still	2
Hémopathies	6	Maladie Hirshprung	1
Hémophilie A	1	Mucopolysaccharidose	2
LAL	3	Pierre Robin	1
LAM1	1	Polyradiculonévrite	1
Lymphome de Burkitt	1	Syndrome polymalformatif	1
		VHC	1
		Total	37

Tableau 17. Couverture vaccinale des vaccins à recommandation générale chez les « autres ALD »

IIM (MC)	17/35	48,6%	(33,0-64,4)
VHB	25/37	67,6%	(51,5-80,4)
Hib	34/35	97,1%	(85,5-99,5)
DTPCa	32/37	86,5%	72,0-94,1)
ROR	26/34	76,5%	(60,0-87,6)

3.8. Données du CVE

Les données du CVE sont résumées dans le Tableau 18. Nous avons des données manquantes pour les 43 patients inclus sur Agen.

Concernant l'e-mail de récupération qui permet « d'activer » son compte et son CVE, le carnet avait été activé par 24 patients, soit 25% (IC 95% : 17,4-34,5).

Sur 96 patients, 84 profils de santé avaient été correctement renseignés par l'investigateur pour la pathologie concernée, soit 87,5%.

Pour les patients dont le profil de santé était correctement renseigné, le diagnostic du système expert n'a été exact que dans 35,4% des cas (IC 95% : 25,9-46,2).

Pour les patients drépanocytaires le diagnostic n'était exact que pour 4 patients sur 20. L'erreur de diagnostic était liée au profil de santé : lorsque seul le critère drépanocytose était renseigné, le système expert ne considérait pas le patient comme à haut risque d'IIP ou d'IIM et n'intégrait pas ces vaccinations dans son diagnostic. Par contre lorsque l'item « asplénie » était renseigné en plus du critère « drépanocytose », le diagnostic était juste à la fois pour les IIP et les IIM.

Pour les patients atteints de syndrome néphrotique, le diagnostic était exact dans 8 cas sur 14. Il était exact, lorsque le patient n'avait pas reçu de VP23 ou moins de trois doses de vaccin anti pneumococcique. Par contre le système expert n'intégrait pas la recommandation si le patient avait eu au moins trois doses de vaccin dont un VP23, quelle que soit la date du dernier rappel, le considérant à tort comme « à jour ».

Pour les patients diabétiques, atteints de mucoviscidose, d'asthme sévère ou d'IRC, le diagnostic était erroné concernant la recommandation de 2014. Si le patient avait plus de 5 ans et avait été vacciné antérieurement par le VPC7 ou VPC13, le système expert ne demandait pas de revacciner par le VP23. Si le patient avait plus de 5 ans mais n'avait jamais été vacciné, le diagnostic était exact et demandait une vaccination par le VP23.

Le diagnostic était exact dans 2 cas sur 10 pour les diabétiques, 5 cas pour 22 pour les patients atteints de mucoviscidose.

Tableau 18. Données du CVE par pathologie

	Autres ALD	Diabète	Drépanocytose	Mucoviscidose	Néphropathies	Sd. néphrotique	Total		
							n	%	IC 95%
DM	26	11	1	1	4	3	43	30,9%	
Profil Santé	6/11	10/10	21/22	24/24	23/30	14/15	84/96	87,5%	(79,4-92,7)
Diagnostic exact	3/6	2/10	4/20	5/22	15/24	8/14	29/82	35,4%	(25,9-46,2)
Evolutivité	1/11	6/10	4/22	9/23	4/30	3/15	24/96	25,0%	(17,4-34,5)

4. Etude : Discussion

4.1. Méthode et biais

Peu d'études évaluent la couverture vaccinale des enfants en ALD, concernant leurs recommandations particulières.

Nous avons mené une étude descriptive transversale préliminaire, pour fournir un **instantané de la couverture vaccinale** d'enfants en ALD sur le CHU et le Centre Hospitalier d'Agen.

La puissance de notre étude est limitée par la taille de l'échantillon, plus petit que dans les études existantes sur le sujet. Nous n'avons pas connaissance du nombre de patients en ALD ayant consulté durant cette période d'inclusion, la représentativité peut être soumise à caution. Si l'étude a été réalisée sur deux centres, la plupart des pathologies ciblées étaient suivies sur le CHU. Nous savons par ailleurs que la couverture vaccinale en Aquitaine est inférieure à la moyenne nationale [66].

Les résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la population cible.

Initialement, il était prévu une période d'inclusion plus courte: de Janvier à Mars 2014 sur Agen et d'Avril 2014 à Juin 2015 sur le CHU. Cette période a été étendue devant les difficultés d'inclusion et les quotas imposés par la méthode de sélection.

Les difficultés d'inclusion des patients étaient liées à plusieurs paramètres qui peuvent être révélateurs d'un biais de sélection.

Au CHU, les investigateurs n'étaient pas médecins consultants et sélectionnaient les patients en amont de la consultation en fonction de la pathologie selon la méthode des quotas.

Ce paramètre a pu influencer sur le premier critère d'exclusion qui était le refus des parents (investigateur non connu, dans un temps court avant la consultation).

Le refus des parents a pu également être influencé par le support de recueil électronique, pour les parents n'utilisant pas les nouvelles technologies.

Enfin la présentation des carnets de santé « papier » était inconstante. Ce critère d'inclusion était nécessaire pour avoir accès à un historique vaccinal. Il exclut néanmoins les patients ne présentant pas leur carnet, peut-être plus à risque de retards vaccinaux.

Il aurait été intéressant de recueillir le nombre total de patients recrutés, avec le nombre de refus et le nombre de patients n'ayant pas leur carnet de santé.

Intégrer les médecins consultants aurait peut-être pu limiter ces difficultés, avec la création d'un CVE à chaque consultation.

Nous n'avons sélectionné que certaines pathologies. Le choix de ces pathologies a été guidé par la spécificité de leurs recommandations vaccinales.

Nous n'avons pas évoqué les cancers solides et chimiothérapies, les hémopathies, ni les déficits immunitaires acquis ou congénitaux... Ces pathologies pourraient faire l'objet d'études ciblées.

Plusieurs éléments peuvent constituer un biais d'information dans cette étude : fiabilité du carnet de santé, méthode de recueil, analyse rétrospective des données.

Pour l'analyse de la couverture vaccinale nous avons des données manquantes pour 10 patients.

Par ailleurs certaines données n'étaient pas systématiquement colligées dans le profil de santé électronique (traitements en cours, environnement), limitant parfois l'analyse.

Pour l'analyse, la période d'inclusion a compliqué la mise en place des critères de vaccination du fait de l'évolution des calendriers vaccinaux. Ceci reflète la difficulté pour les professionnels de santé de suivre l'évolution des recommandations.

Contrairement à l'étude Italienne de 2012, nous n'avons pas regardé les retards ni les délais de vaccination, l'âge du diagnostic n'étant pas connu [2].

4.2. Résultats

4.2.1. Résultats généraux

L'âge moyen des patients dans notre étude était de 8,34 ans, la moitié des patients avait moins de 9 ans, 75% des patients avaient moins de 12 ans. Les patients étaient en majorité des garçons. Les caractéristiques des patients dans notre étude sont semblables à celles des études de couvertures vaccinales dans ces populations [2] [67] [58].

Notre étude montre une couverture vaccinale globale très faible concernant les recommandations particulières, pour l'ensemble des catégories étudiées.

La **couverture antigrippale** dans notre étude était très faible pour la saison concernée (24,6%) et plus d'un quart des patients n'avaient jamais été vaccinés. Nos résultats sont plus faibles que dans les études antérieures. La couverture vaccinale était de 43,7% en région parisienne pour la saison 2003-2004 chez les patients en ALD [63]. Elle était de 58,7% dans l'étude de Pandolfi et al. en 2012 [2].

Les pathologies étudiées dans ces études diffèrent, pouvant expliquer ces résultats. Néanmoins on observe une baisse de la couverture vaccinale contre la grippe en France depuis 2009-2010, avec une couverture plus faible en Aquitaine. En 2012-2013 la couverture vaccinale des patients en ALD de moins de 65 ans était de 39,1%. En Aquitaine ces taux variaient de 29,2% à Agen à 33,5% dans les Landes [66].

La vaccination antigrippale étant annuelle, les vaccinations ont pu ne pas être systématiquement renseignées dans le carnet de santé si celui ci était oublié le jour de la vaccination. Ce facteur a pu nous faire sous-estimer la couverture vaccinale. Cependant le carnet de santé était un critère d'inclusion dans la plupart des études.

Notre étude montrait une couverture plus importante pour les patients atteints de mucoviscidose (63,6%) et une couverture plus basse pour les patients en « autre ALD » (6,1%) et diabétiques (9,5%). Si les résultats ne sont pas significatifs ($p > 0,05$), ils sont concordants avec les données de la littérature [2].

Comme dans la population générale, les couvertures vaccinales pour les vaccins de routine restaient insuffisantes, avec un peu de moins de 80% pour le ROR, et moins de 90% pour DTPCaHib toutes classes d'âge confondues. Les études antérieures retrouvent des couvertures vaccinales plus faibles pour les vaccinations de routines chez les enfants atteints de maladies chroniques [2].

4.2.2. Drépanocytose

Notre étude montre une vaccination très insuffisante chez les patients drépanocytaires pour leurs recommandations particulières.

La **couverture antigrippale** était très faible (27,3%) avec plus d'un tiers des patients jamais vaccinés. Il y a 10 ans, une étude parisienne retrouvait des taux plus élevés avec une couverture à 55,5% en 2003-2004 [63].

Les **IIIP** sont responsables d'une morbi-mortalité très importante chez ces patients, elles font l'objet de recommandations précises. Pourtant, seulement 9 patients sur 22 étaient à jour de leur vaccination. Ces résultats ne semblent pas être liés simplement à l'édition de nouvelles recommandations. En effet, sur les 13 autres patients, aucun n'était à jour des anciennes recommandations, 2 patients de plus de 2 ans n'avaient jamais eu de VP23 et 6 patients l'avaient reçu avant l'âge de 2 ans (recommandations de 2006).

La vaccination contre les **IIIM** de groupe C est recommandée depuis 2003 chez les patients drépanocytaires et depuis 2010 dans la population générale. Pourtant la couverture vaccinale n'était que de 65,2% dans notre étude.

Aucun patient n'avait reçu de vaccin contre le méningocoque B, mais la recommandation était très récente au moment de l'étude.

Aucun patient n'avait reçu de vaccin quadrivalent, qui est recommandé depuis 2011 sous sa forme conjuguée. Le coût du vaccin n'est pas un argument suffisant pour expliquer ce résultat, car si le remboursement est récent en officine de ville (septembre 2015), les vaccins étaient disponibles en milieu hospitalier.

La proportion de patients vaccinés contre **Hib** était élevée (90,9%) mais seulement la moitié des patients avaient reçu un schéma renforcé « 3+1 » comme préconisé.

La couverture vaccinale contre **VHB** était par contre élevée à plus de 80% contrastant avec la couverture en population générale.

Nous manquons des éléments environnementaux pour interpréter la faible couverture vaccinale par le **BCG** (59,1%). La couverture était sous maximale pour les patients nés avant 2007, et seulement de 40% pour les patients nés après l'abrogation vaccinale.

4.2.3. Mucoviscidose

La vaccination est également insuffisante pour les patients atteints de mucoviscidose dans notre étude.

La grippe est liée à une morbidité importante dans la mucoviscidose avec un risque de décompensation pulmonaire important [15]. Les recommandations sont clairement établies pour la mucoviscidose depuis 2000.

La **couverture vaccinale antigrippale**, bien qu'insuffisante, était la plus élevée parmi la population globale. La plupart des études font également état d'une vaccination plus élevée chez les patients atteints de mucoviscidose que dans les autres pathologies en ALD [2]. Si l'étude Italienne de Pandolfi et al. retrouvait des taux élevés de vaccination (supérieurs à 90%), la couverture vaccinale semble plus faible en France [15]. Dans notre étude 63,6% de patients étaient vaccinés. Un seul patient n'avait jamais été vacciné. L'étude de Masson et al. (2015) sur la couverture vaccinale des enfants atteints de mucoviscidose, retrouvait un taux similaire (66,1%) [58].

Si la couverture contre **Hib** était satisfaisante dans notre étude, selon les nouvelles recommandations, seulement 21,7% étaient à jour de la vaccination contre les **IIP**. Les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques sont pourtant considérés comme à risque d'IIP dans les recommandations avec des décompensations respiratoires graves.

Si l'évolution des recommandations explique en partie ces résultats, seulement 50% des patients étaient à jour selon les anciennes recommandations et 2 patients n'avaient jamais été vaccinés.

La prévention des **hépatites** est recommandée dans la mucoviscidose, 30% des enfants atteints de mucoviscidose ayant une atteinte hépatique. Les vaccinations contre l'hépatite B et A sont recommandées pour les patients ayant une maladie chronique du foie depuis 2006, et spécifiquement dans la mucoviscidose depuis 2009.

La vaccination contre VHB était élevée dans notre étude avec 91,7% des enfants vaccinés, ce qui contraste avec l'étude de Masson et al. qui retrouvait une couverture inférieure à 60%.

En revanche la couverture vaccinale contre VHA était aussi faible que dans l'étude parisienne avec seulement 38,1% de patients vaccinés, pour une recommandation datant de plus de 5 ans [58].

Les recommandations contre la varicelle ne sont pas clairement établies en France, les dernières recommandations de 2014 se prononcent en faveur de la vaccination, du fait du risque de pneumonie. Les effectifs de notre étude ne nous permettent pas de conclure (8 patients concernés avec 1 patient à jour).

4.2.4. Néphropathies

Les enfants atteints de néphropathies chroniques ont un risque accru de maladies infectieuses mais il n'y a pas de données sur la couverture vaccinale de ces patients dans la littérature (hors dialyse et transplantation). Nous manquons d'information pour une analyse correcte de l'ensemble des néphropathies (traitements en cours, stade de la maladie rénale...).

Pour autant, la **couverture antigrippale** était faible pour l'ensemble des néphropathies avec un quart des patients vaccinés.

Elle restait insuffisante dans les syndromes néphrotiques (47,1%).

Les syndromes néphrotiques sont considérés à haut risque d'**IIP**. Les recommandations sont précises, pourtant 1 seul patient sur 15 était à jour des nouvelles recommandations, 5 patients n'avaient jamais eu de VP23 et 3 patients n'avaient jamais vaccinés.

4.2.5. Diabète

Le vaccination contre la **grippe** est recommandée dans le diabète de type 1 depuis 1998. La couverture vaccinale était particulièrement faible dans notre étude avec seulement 2 patients sur 21 à jour pour la saison concernée, 4 patients jamais vaccinés (9,5%). Les études antérieures retrouvent des taux plus élevés sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative. L'étude parisienne de 2006, aux effectifs semblables, retrouvait une couverture de 44,4%[63]. L'étude de Pandolfi et al. en 2012 retrouvait une couverture vaccinale de 57,4% [2].

Pour les **IIP**, la majorité des patients étaient à jour des anciennes recommandations pour le vaccin conjugué. Aucun des patients concernés par les nouvelles recommandations n'était à jour du VP23. Ces résultats traduisent une méconnaissance de l'évolution des recommandations vaccinales.

Si les couvertures vaccinales contre ROR et DTPCa restaient correctes, les couvertures contre VHB et les IIM de groupe C sont basses dans cette population (respectivement de 42,9% et 33,3%).

4.2.6. Autres ALD

Nous manquons d'informations concernant les complications et les traitements des différentes pathologies classées en « autres ALD » pour une analyse complète.

La couverture vaccinale antigrippale était particulièrement faible (6,1%). S'il est difficile d'extrapoler les résultats, aucun des patients atteints de pathologie neurologique n'avait reçu de vaccin anti grippal. La littérature fait état d'une couverture vaccinale très faible chez ces patients [2].

4.2.7. CVE

Le taux de récupération du CVE était plutôt faible (25%) mais correspond au taux de 30% observé par le Groupe d'Etude en Préventologie (GEP) pour Mesvaccins.net.

Ce taux aurait pu être amélioré lors de l'inclusion des patients si nous avions eu un temps dédié plus important à l'explication du support et si nous avions renvoyé un mail de récupération à distance de l'inclusion.

Nous avons choisi de comparer notre analyse manuelle et l'expertise du CVE à posteriori, pour apporter un argument à la discussion sur son apport potentiel dans la vaccination des enfants en ALD.

Nous avons un certain nombre de données manquantes puisque ces données n'avaient pas été analysées dans la population d'Agen.

Tout d'abord le profil de santé n'était pas toujours correctement renseigné malgré le protocole d'étude. La pathologie n'a été renseignée que dans 87,5% des cas. Les traitements n'étaient jamais renseignés.

Si cet élément peut constituer un biais pour l'analyse il reflète une problématique pratique. Dans sa thèse sur l'apport du CVE en médecine générale, Hanèche F. rapportait que seulement 44,7% des profils de santé étaient renseignés dans son étude [68]. Elle expliquait ces résultats par des oublis, un manque de temps ou la triple saisie des données par le médecin généraliste (sur le carnet de santé, le CVE et le logiciel métier).

Hors, un profil de santé non renseigné altère l'interprétation des historiques vaccinaux.

Nous avons considéré que les carnets étaient complets dans notre étude puisqu'ils devaient être remplis exhaustivement à partir du carnet de santé. Cependant la case « tous les vaccins ont-ils été enregistrés ? » n'était pas systématiquement cochée dans le CVE. Dans la thèse d'Hanèche F., seulement 2 CVE sur 5 avaient une réponse cochée.

De même, lors de la saisie des vaccins, l'investigateur oubliait fréquemment de préciser quand il s'agissait d'un rappel.

Tous ces paramètres peuvent expliquer des différences de statuts vaccinaux avec l'analyse logicielle. Enfin, même si nous avons exclu de l'analyse les expertises qui pouvaient différer avec l'expertise à la date d'inclusion du fait de l'âge, l'analyse rétrospective a pu être une source d'erreur.

Pour les profils de santé renseignés, l'expertise logicielle ne concordait que dans 35% des cas avec notre analyse manuelle.

Pour les patients drépanocytaires, le logiciel ne faisait pas le lien entre drépanocytose et asplénie. Il ne considérait pas le patient drépanocytaire à risque d'IIP et d'IIM et considérait à tort le patient comme bien vacciné lorsqu'il ne l'était pas.

Dans le profil de santé, les deux pathologies sont situées dans deux catégories différentes du menu déroulant. La drépanocytose se situe dans la catégorie « Hématologie », l'asplénie (ablation ou non fonctionnement de la rate) dans la catégorie « Splénectomie ».

La disposition et l'intitulé des deux catégories n'incitent pas à renseigner les deux champs, le logiciel devrait établir un lien automatique entre drépanocytose et asplénie fonctionnelle.

Les erreurs pour les IIP dans les syndromes néphrotiques semblaient liées aux nombres de doses reçues par le patient, quel que soit le type de vaccin.

Pour les patients à risque d'IIP non immunodéprimés, les nouvelles recommandations incluent de revacciner les enfants de plus de 5 ans par un vaccin non conjugué VP23. Le système expert ne demandait à vacciner les patients de plus de 5 ans par le VP23 que s'ils n'avaient jamais été vaccinés contre le pneumocoque. Il n'intégrait pas la recommandation s'ils avaient reçu un vaccin conjugué antérieurement.

Ces erreurs d'algorithme décisionnel ont été signalées pendant l'étude à des membres du GEP et devraient être corrigées pour permettre aux médecins de se référer au système expert pour ces pathologies particulières.

IV. APPORT POTENTIEL du

CARNET DE VACCINATION ELECTRONIQUE

1. Contexte : information et hésitation vaccinale

Ces dernières années la population émet de plus en plus de réserve face à la vaccination. Le concept de « vaccine hesitancy » est apparu dans la littérature pour décrire l'attitude de préoccupation ou de doute sur l'intérêt ou la sécurité de la vaccination. Ce phénomène va au delà du refus vaccinal. Les déterminants de ce comportement sont multiples et complexes.

Les vaccins ont contribué à faire reculer voire disparaître certaines maladies infectieuses graves. La population occidentale ne connaît plus ces maladies et leurs conséquences. Des épidémies ont ainsi marqué les pays développés ces dernières années. Cependant l'hésitation vaccinale n'est pas une exclusivité occidentale, et la défiance envers les vaccins est aussi ancienne que la vaccination [69].

En 2005, 90 % des français avaient une opinion favorable de la vaccination, contre 61,5 % en 2010, et 79% en 2014 selon l'INPES. Seuls 2 % des personnes interrogées se déclaraient défavorables à toutes les vaccinations en 2014 [70].

Si la couverture vaccinale reste satisfaisante en France, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a rapporté une diminution récente de la couverture vaccinale chez les nourrissons. Entre les premiers semestres 2014 et 2015, l'InVS a observé une baisse de l'activité de vaccination du nourrisson de près de 5 % [71]. Cette diminution s'expliquerait en partie par les tensions d'approvisionnement mais surtout par une augmentation de l'hésitation vaccinale. L'InVS a jugé ces résultats préoccupants, avec un risque de diminution de la **protection collective** de la population pédiatrique.

Une récente réflexion a été menée sur le bien fondé de l'obligation vaccinale. La distinction entre vaccins obligatoires et recommandés est source d'incompréhension dans le contexte épidémiologique actuel. Les vaccins recommandés, pourtant prioritaires, sont parfois

considérés comme facultatifs. Les autres pays européens n'ayant pas d'obligation vaccinale, n'ont pas une couverture vaccinale plus faible [72].

D'après une revue de la littérature, un des facteurs majeur intervenant dans l'hésitation vaccinale occidentale serait la perte de confiance envers le système et les acteurs de santé, les institutions, et les firmes pharmaceutiques [73]. Depuis une vingtaine d'années, en plus des diverses crises sanitaires, plusieurs controverses ont contribué à augmenter l'hésitation vaccinale :

- Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques dans les années 90
- ROR et autisme
- Pandémie grippale AH1N1 de 2009-2010
- Adjuvants aluminiques et myofasciite à macrophages
- Vaccin HPV et maladies auto immunes
- Tensions d'approvisionnements, qui accentuent la méfiance du public et les difficultés des médecins à suivre le calendrier vaccinal.

Actuellement les données de la littérature sont rassurantes et ne permettent pas de remettre en cause le bénéfice/risque de ces vaccinations ou la sécurité des adjuvants aluminiques [74] [75] [76].

Plusieurs auteurs dénoncent un **manque d'information** et de **connaissances** sur la vaccination, alors que les supports médiatiques se multiplient. Internet, les forums, les réseaux sociaux (Facebook, Twitter...) sont des vecteurs essentiels pour les messages des opposants à la vaccination. Sur les réseaux sociaux, 20% des conversations concernent la santé [77]. Les messages anti-vaccinaux se diffusent rapidement, en utilisant des arguments intuitifs et spéculatifs. L'information qui génère de l'émotion, a plus d'impact que les arguments statistiques et scientifiques [78].

Dans les premiers résultats des moteurs de recherche, les sites des opposants à la vaccination ont des noms de domaine proches des sites en conformité avec le HONcode. Ainsi la Ligue Nationale pour la Liberté des Vaccins a pour nom de domaine infovaccin.fr, très proche du site infovac.fr [79] [80].

L'OMS a créé un Réseau pour la Sécurité Vaccinale, pour recenser les sites évalués sur la base de critères de bonnes pratiques en matière d'information (crédibilité et contenu) [81].

Les **médecins généralistes** jouent un rôle essentiel dans la vaccination de la population. Ce sont les premiers prescripteurs de vaccins en France (90%) [82]. Plusieurs études ont montré l'influence de leurs recommandations sur les comportements vaccinaux de leurs patients [82] [83]. En effet la majorité des patients ont confiance en leur médecin traitant, qui reste une source essentielle d'information [83]. Pourtant, les médecins généralistes sont souvent peu informés sur les actualités vaccinales (recommandations, tensions d'approvisionnement...).

D'après une étude de 2015, la majorité des médecins généralistes sont favorables à la vaccination (97%) [84]. Pourtant un quart d'entre eux émettent des doutes à l'égard des risques et de l'utilité des vaccins. S'ils font pour la plupart confiance aux sources officielles, un tiers d'entre eux préfèrent se fier à leur propre jugement plutôt qu'aux recommandations officielles. Ce scepticisme est susceptible de contribuer à l'insuffisance de certaines couvertures vaccinales.

Les praticiens évoquent par ailleurs des recommandations complexes, des modifications trop fréquentes [82]. Ils méconnaissent parfois les **recommandations pour les populations ciblées**, craignent les effets indésirables des vaccins.

Une grande partie des généralistes ne se sentent pas en confiance pour informer leurs patients sur l'innocuité des vaccins et des adjuvants, traduisant un **manque de connaissances sur la vaccination** [84].

Le programme national de vaccination a été établi pour promouvoir la vaccination [85]. L'amélioration de la communication auprès de la population et des professionnels de santé en est un des objectifs. Le médecin généraliste, par son influence et son rôle pivot dans la vaccination, doit être une cible prioritaire.

Le programme national de vaccination prévoit d'intégrer de nouveaux outils, comme la **dématérialisation des données du carnet de santé**, des **outils de communication et d'information** à destination des patients et des professionnels de santé. Les trois quart des professionnels de santé estimerait utile l'intégration d'un carnet de vaccination électronique à leur logiciel professionnel [84].

2. Les registres électroniques de vaccination

La technologie offre aujourd'hui de nouvelles opportunités pour améliorer la couverture vaccinale. En France en 2013, 75% des ménages ont un accès à internet [86], 70% des médecins généralistes sont informatisés selon la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Les programmes d'e-santé se multiplient : télémédecine, objets connectés, applications mobiles, réseaux sociaux. La santé connectée offre de nombreuses possibilités pour la médecine préventive [77]. Il semble nécessaire de moderniser l'usage du carnet de vaccination, de l'adapter à la médecine actuelle.

La plupart des pays utilisent un support papier pour les données vaccinales. En France il n'y a aucun support officiel chez l'adulte. Chez le grand enfant, l'expérience montre que le carnet de santé fait souvent défaut en consultation. Cette limite logistique a un impact direct sur la stratégie vaccinale : accès aux données de santé, fiabilité et mise à jour des informations, traçabilité [87].

Plusieurs pays ont développé des **registres électroniques de vaccination** (Immunization Information Systems IIS) [88]. Ces systèmes informatiques collectent et centralisent les données vaccinales personnelles à un niveau régional ou national. Leur utilisation est encore loin d'être universelle. La mise en place de tels systèmes soulève des enjeux techniques, économiques, politiques et éthiques.

En Europe, le Danemark, l'Islande, Malte, la Norvège et les Pays Bas ont un système national opérationnel, six autres pays sont dotés de dispositifs régionaux (Annexe 6). Au Canada, il existe des systèmes régionaux depuis 1998, intégrés à un dispositif national depuis 2004. Aux Etats Unis, la CDC (Center for Disease Control and prevention) travaille avec des registres de santé électronique. Tous les états utilisaient un IIS en 2011. A un autre niveau, un registre international a été développé pour faciliter la surveillance des programmes vaccinaux : the Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID), développé par l'OMS et Le Fond des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) [4] [89].

Pour être efficaces, ces registres de vaccination nécessitent plusieurs critères de qualité :

- des informations complètes sur le statut vaccinal
- un système sécurisé pour préserver la confidentialité des données de santé.
- des données épidémiologiques à jour et fiables pour avoir un dénominateur exploitable dans la surveillance épidémiologique
- un système flexible, permettant de s'adapter en temps réel aux recommandations vaccinales en constante évolution

Leur utilisation peut être un atout pour un grand nombre de problématiques liées à la vaccination : historique vaccinal, suivi des recommandations, suivi épidémiologique, amélioration de la communication et de l'information vaccinale...

Les pays utilisant de tels systèmes ont montré leur impact sur la couverture vaccinale et la surveillance épidémiologique [90].

Ces outils permettent de délivrer une information adaptée, actualisée pour les patients et les professionnels de santé. C'est une voie de communication privilégiée pour les messages vaccinaux ciblés et les campagnes de vaccination.

En plus d'un accès à l'historique vaccinal, la plupart des IIS permettent une **aide à la décision clinique** pour les professionnels de santé, en suggérant un schéma de vaccination approprié en fonction de l'âge, de l'historique vaccinal ou du profil de santé. Ils intègrent les changements fréquents de recommandations vaccinales, rappellent les prochaines échéances vaccinales, et surtout les vaccinations ciblées pour les populations à risque.

Les systèmes permettant des messages de rappels automatiques ont montré leur impact sur la couverture vaccinale, particulièrement pour les messages SMS (Short Message Service) [91].

Enfin ces outils pourraient améliorer le suivi de l'efficacité et de la sécurité des vaccins par la traçabilité des doses. Cette fonctionnalité est déjà en place en Espagne et au Canada, où la traçabilité des vaccins est assurée par l'utilisation d'un code barre permettant d'enregistrer les informations du vaccin (identification du produit, numéro de lot, date de péremption).

3. Carnet de Vaccination Electronique

3.1. Préambule

En France, l'article 3 de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie prévoit qu'« afin de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins (...), chaque bénéficiaire de l'assurance maladie dispose d'un "dossier médical personnel" (DMP), constitué de l'ensemble des données de santé à caractère personnel, recueillies ou produites à l'occasion des activités de prévention, de diagnostic ou de soins..., et notamment des informations qui permettent le suivi des actes et des prestations de soins». Le DMP est dans l'idée, un dossier médical unique, informatisé, déposé auprès d'un hébergeur de données de santé agréé ; il est gratuit et est à disposition de tout bénéficiaire de l'assurance maladie. Les logiciels du DMP devaient être compatibles avec les logiciels professionnels existants pour faciliter la transmission des données et limiter la double saisie.

Cependant pour plusieurs raisons, le DMP n'est toujours pas en place. Le rapport du ministère de la santé en 2007 souligne que la priorité a été donnée d'emblée à la dimension technique sans qu'une réflexion sur son contenu et son usage ait été réellement menée [92].

La plupart des logiciels médicaux permettent une surveillance vaccinale partielle en cabinet libéral, par enregistrement de l'historique vaccinal. Ces systèmes sont non seulement inaccessibles pour le patient ou tout autre praticien, mais ils n'intègrent surtout aucune expertise de diagnostic vaccinal.

Les sources scientifiques fiables ne manquent pas mais leur diffusion auprès des médecins généralistes et du public est insuffisante. La demande d'une aide à la décision vaccinale personnalisée, intégrée au dossier patient informatisé, est exprimée par les médecins généralistes [84].

En 2008, le Professeur Jean-Louis Koeck, médecin des armées et représentant du service de santé des armées au sein du Comité Technique des Vaccinations, a remarqué un décalage existant entre les recommandations vaccinales nationales et leur application, avec des couvertures vaccinales souvent en deçà des objectifs de santé publique.

L'association « Groupe d'Etudes en Préventologie » (GEP), créée en 2009, propose depuis octobre 2011, l'utilisation d'un **Carnet de Vaccination Electronique** intégrant un système

expert d'aide à la décision vaccinale, prenant en compte à la fois les caractéristiques individuelles des personnes et l'historique vaccinal (nature, dose et propriétés des antigènes administrés, dates des administrations, intervalles entre les administrations, âge lors de l'administration).

Le CVE est disponible sur le site internet via MesVaccins.net. Il est disponible en application Smartphone depuis novembre 2012 [3].

3.2. Critères de Qualité

- Sécurité :

C'est une plate-forme d'information, de communication et d'expertise sur les vaccins, accessible à travers deux interfaces, grand public et professionnels de santé.

Les données des carnets de vaccination électroniques sont réparties entre deux serveurs :

- le serveur public contient les données anonymes renseignées par le patient
- le serveur professionnel contient des données nominatives renseignées par les professionnels de santé ; son accès est restreint et sécurisé via la carte professionnelle CPS et les certificats d'identification Java, SSL X509.

L'hébergement du CVE est assuré par un tiers agréé, la société IDS, qui a obtenu l'agrément hébergeur de données de santé le 12 février 2010 par le ministère de la santé. Il a reçu l'agrément de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), notifié par la décision n° 2011-194.

Ce système est indépendant vis à vis de l'industrie pharmaceutique, des organisations représentantes des professionnels de santé et des éditeurs de logiciels médicaux, il respecte la charte HONcode des sites web de santé.

Son expertise est fondée sur les recommandations ou les obligations vaccinales publiées par les autorités sanitaires. Il n'y a aucune exploitation commerciale de l'analyse des données de santé, les données anonymisées sont fournies sans contrepartie financière aux agences gouvernementales et autorités sanitaires (notamment l'InVS pour les données de couverture vaccinale et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé pour les données de pharmacovigilance) [3].

- Information vaccinale:

Ce carnet de vaccination, dématérialisé, permet de répertorier tous les vaccins administrés à une personne. Le CVE est accessible sur internet gratuitement par tout patient, qui peut le partager avec les professionnels de santé de son choix. L'accès professionnel est libre seulement pour les médecins libéraux de certaines régions.

- Données épidémiologiques :

Il intègre un système expert mis à jour en continu dans le but de produire des données factuelles permettant d'améliorer la politique vaccinale par les autorités sanitaires : évaluation de la couverture vaccinale, respect des bonnes pratiques vaccinales, renforcement de la pharmacovigilance et de la sécurité vaccinale.

- Flexibilité:

Le **système expert** du CVE a pour objectif d'aider à la décision vaccinale et l'application des recommandations. Il prend en compte les recommandations actualisées, le profil de santé et l'historique vaccinal. Ce système pourrait être intéressant pour les patients atteints de maladie chronique, adaptant les recommandations à la situation à risque de manière individuelle. Afin de rendre l'expertise vaccinale la plus complète possible, les renseignements du profil santé du patient sont indispensables.

Il est par ailleurs possible de programmer un rappel personnalisé d'échéances vaccinales, par e-mail ou SMS, adapté à chaque situation individuelle.

Il permettrait en outre d'améliorer la formation continue des professionnels de santé, avec des textes de référence intégrés dans la base de données, actualisés. Les dernières actualités sont envoyées par e-mail.

3.3. Utilisation

Le système expert de MesVaccins.net est reconnu par les institutions de santé, il est appuyé par la Haute Autorité de Santé depuis 2010, l'INPES, et par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). L'OMS a référencé les outils de détermination des recommandations vaccinales du GEP.

Actuellement environ 7000 professionnels de santé sont abonnés et utilisateurs de Mesvaccins.net. Au cours du dernier trimestre 2014, environ 4000 visiteurs consultaient le site Mesvaccins.net chaque jour.

Le CVE est en accès libre pour les médecins libéraux de la région Aquitaine, PACA et Corse. La gratuité et l'intégration du CVE aux logiciels métiers permettraient d'augmenter le nombre d'utilisateurs en médecine libérale.

Une thèse bordelaise de 2014 a évalué l'intérêt du carnet de vaccination électronique pour aider les médecins généralistes à appliquer les recommandations vaccinales [68].

L'étude concluait à une bonne adhésion au site de la part des professionnels de santé qui placent leurs attentes prioritairement sur l'accès à l'historique vaccinal et l'aide du logiciel expert à la personnalisation des recommandations.

La personnalisation des recommandations a été utile dans près de 50% des cas au moment de la création du CVE, bien que le profil de santé ait été souvent mal renseigné dans l'étude. L'outil a été jugé globalement utile pour 82% des médecins sondés, bien que son impact sur la couverture vaccinale ait été jugé plus faiblement (76%).

Les principaux points positifs du CVE qui ressortaient de l'étude étaient : l'accès à l'historique vaccinal des patients, l'obtention de recommandations personnalisées mises à jour en temps réel, l'envoi de rappels automatiques aux patients, la responsabilisation des patients, la présence d'informations et de conseils aux voyageurs.

Il était évalué comme un outil d'aide à la décision, une source d'information sur les nouveautés en matière de vaccinations.

La fréquence d'utilisation du site a été limitée par la nécessité de se connecter et de multiplier les interfaces de navigation, et par le critère temps. La double, voire triple saisie

d'informations était également un facteur limitant. L'intégration au logiciel métier était donc suggérée dans cette étude pour faciliter son utilisation et son expansion.

3.4. Avenir du CVE et politique vaccinale

L'API (Application Programming Interface) MesVaccins.net permet à tout éditeur de logiciel d'intégrer les fonctionnalités du CVE (enregistrement des vaccins, saisie du profil de santé, expertise de l'état vaccinal, calculs des dates de rappel). Le but étant l'intégration du CVE dans l'outil métier des professionnels de santé, pour faciliter son utilisation et limiter la saisie des données. Le GEP s'est engagé auprès de l'Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé (Asip Santé) à verser les données dans le DMP, s'il se met en place. Ceci permettrait une gestion directe de la vaccination par le système expert de MesVaccins.net, à travers l'interface du DMP.

Le HCSP, dans le programme national d'amélioration de la politique vaccinale, a identifié le CVE comme un projet prometteur [93]. Les données collectées sur le site permettraient aux autorités sanitaires de mesurer en continu la couverture vaccinale et d'effectuer des campagnes de vaccination ciblées. Les équivalents européens ou nord américains du CVE ont montré une amélioration de la couverture vaccinale dans la population générale [90].

Dans son intervention de Janvier 2016, la Ministre de la santé, Marisol Touraine, réaffirme la nécessité de favoriser l'information vaccinale. Elle résume les propositions de Sandrine Hurel dans son rapport sur la politique vaccinale [94] [95].

Parmi plusieurs propositions, elle évoque « un site internet dédié à la vaccination » qui sera mis en place par la nouvelle Agence Nationale de Santé Publique (ANSP)*. Elle décrit les travaux de mise en œuvre du carnet de vaccination électronique compatible avec le dossier médical, pour que les professionnels de santé puissent bénéficier d'une information accessible et actualisée quant au statut vaccinal de leur patient. Elle évoque également le rôle central du médecin traitant et l'importance d'une meilleure communication sur les recommandations

* Depuis mai 2016, l'InVS, l'INPES, et l'Eprus, sont regroupés dans l'Agence Nationale de Santé Publique.

En Juin 2016 le CTV dépendant de l'HCSP disparaît pour laisser la place à un nouveau comité rattaché à l'HAS.

(bulletin trimestriel adressé par la Direction général de la Santé). Le CVE de MesVaccins.net a été retenu sur appel d'offres pour être expérimenté dans plusieurs régions [3].

CONCLUSION

La vaccination reste une action préventive essentielle, collective et individuelle. Les questionnements sur l'efficacité et la sécurité vaccinale sont justifiés, notamment chez les patients vulnérables. Pour pouvoir y répondre, il est nécessaire d'améliorer l'information auprès du public et des professionnels de santé.

La formation initiale et continue des professionnels de santé sur la vaccination est insuffisante. L'application des recommandations vaccinales est complexe avec des évolutions rapides, des recommandations particulières nombreuses.

Chez les enfants atteints de maladie chronique la prévention des maladies infectieuses doit être une priorité.

Sans que nous puissions extrapoler les résultats, notre étude montre une couverture vaccinale faible dans la population étudiée d'enfants en ALD. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer les facteurs influant sur la décision vaccinale. Est-ce lié à une méconnaissance des recommandations, une mauvaise perception des risques? La multiplicité des intervenants a-t-elle un impact sur la vaccination de ces patients ?

Malgré des consultations et hospitalisations très fréquentes, les opportunités vaccinales sont souvent manquées chez ces patients. La vaccination, mesure préventive simple et peu coûteuse, devient secondaire dans une prise en charge spécialisée et complexe.

Si les pédiatres doivent connaître et appliquer les recommandations vaccinales, le rôle du médecin généraliste est peut-être à redéfinir en sa qualité de coordinateur de soins. En lien avec l'équipe spécialisée, il pourrait avoir une place essentielle dans la prévention vaccinale.

Cela nécessite de favoriser la formation continue sur la vaccination, d'améliorer la communication entre les différents professionnels de santé, d'avoir accès à un historique vaccinal fiable et accessible.

On pourrait également envisager une consultation dédiée à la vaccination, intégrée dans le parcours de soins hospitalier du patient, avec information, création d'un carnet de vaccination électronique, mise à jour des vaccins...

A l'ère numérique, l'utilisation d'un carnet de vaccination électronique est une bonne alternative au carnet de santé souvent oublié, pour conserver un historique vaccinal fiable et accessible. Ce seul fait pourrait contribuer à améliorer la couverture vaccinale.

La politique vaccinale actuelle met l'accent sur l'information et la communication.

Le carnet de vaccination électronique intégré à un site d'information vaccinale est promu pour favoriser la vaccination. Le site Mesvaccins.net regroupe les critères de sécurité, d'information, et de flexibilité, avec des recommandations adaptées au profil de santé.

Des ajustements du système expert sont encore à prévoir pour améliorer l'analyse des recommandations particulières, mais cet outil pourrait être une aide effective dans la prise en charge vaccinale. Ces systèmes ont montré leur impact pour la couverture vaccinale en population générale dans d'autres pays. Ils offrent des perspectives intéressantes pour les populations à risque, notamment pour les enfants atteints de maladies chroniques.

Notre étude ne permet pas d'évaluer l'impact du CVE sur la couverture vaccinale de ces patients, des études prospectives complémentaires sont nécessaires.

Le CVE apparaît néanmoins prometteur pour la vaccination des enfants atteints de maladies chroniques. Il nécessite encore des améliorations et une plus large diffusion pour l'intégrer à la pratique médicale courante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations. Guide des vaccinations. Saint-Denis: Inpes, 2012. coll. Varia: 488 p.
2. Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, Ciofi degli Atti ML, Gesualdo F, Romano M, et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine*. 20 juill 2012;30(34):5172-8.
3. MesVaccins.net [Internet]. [Consulté le 8 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/>
4. Pebody R. Vaccine registers-experiences from Europe and elsewhere. *Euro Surveill*. 2012;17(17).
5. InVS. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 [Internet]. 2015 [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
6. InVS. Calendrier vaccinal 2007 - Avis du Haut conseil de la santé publique. BEH n°31-32 [Internet]. 2007 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/
7. InVS. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH. 19 avr 2013;(14-15).
8. Rapport sur le parcours de soins des enfants atteints de maladie chronique [Internet]. [Consulté le 3 mai 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Parcours_de_soins_des_enfants_atteints_de_maladies_chroniques.pdf
9. Assurance Maladie. Prévalence - Affections de Longue durée [Internet]. [Consulté le 7 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2013.php>
10. Insee. Population - Bilan démographique [Internet]. [Consulté le 7 avr 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1429
11. Aubert C, Vaudaux B, Bart P-A. Recommandations de vaccination pour les patients atteints de maladie chronique. *Rev Med Suisse*. 2010;(245):798-803.
12. DRESS. L'état de santé de la population en France - Édition 2015 [Internet]. 2015

[Consulté le 7 avr 2015]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/letat-de-sante-de-la-population-en-france-edition-2015/>

13. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations vaccinales pour les enfants nés prématurés [Internet]. 2015 mai [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=507>
14. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Vie le Sage F, Dommergues MA, et al. [Is the new vaccination schedule recommended in France adapted to premature babies?]. *Arch Pediatr*. sept 2014;21(9):1062-70.
15. Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines*. mai 2013;1(1):21-31.
16. InVS. Calendrier vaccinal 2008 - Avis du Haut conseil de la santé publique. BEH n°16-17 [Internet]. 2008 [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/index.htm
17. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 19 décembre 2007-SYNAGIS [Internet]. 2007 [Consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf
18. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. 2014 déc [Consulté le 12 juill 2015]. (Avis et Rapports). Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
19. Assurance Maladie. Fréquence des ALD au 31/12/2013 [Internet]. 2015 [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2013.php>
20. Haute Autorité de Santé. Affection longue durée - Syndromes dépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [Internet]. 2010 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf
21. Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 27 mai 2015;
22. Reinert P, Cohen R. Drepanocytose quels vaccins et quand? *JLE*. 2008;11(1):32-4.
23. Adamkiewicz TV, Sarnaik S, Buchanan GR, Iyer RV, Miller ST, Pegelow CH, et al. Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *J Pediatr*. oct 2003;143(4):438-44.
24. InVS. BEH n°5 1990. Le nouveau calendrier vaccinal. [Internet]. 1990 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/beh/1990/9005/index.html>
25. Institut de veille sanitaire. Calendrier vaccinal 2003 Avis du Conseil supérieur d'hygiène

- publique de France, 17 janvier 2003- BEH n°6 [Internet]. 2003 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2003/06/beh_06_2003.pdf
26. InVS. Calendrier vaccinal 2006 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. BEH n°29-30 [Internet]. 2006 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/
 27. InVS. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010. BEH n°14-15 [Internet]. 2010 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/
 28. Haut Conseil de la Santé Publique. Infections invasives à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les personnes à risque [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 avr [Consulté le 23 févr 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>
 29. InVS. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH n°10-11 [Internet]. 2011 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/
 30. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations [Internet]. [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>
 31. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de la transparence: MENVEO et NIMENRIX, vaccins méningococciques A, C, W135 et Y conjugués. 2015.
 32. Le calendrier vaccinal. BEH. 11 janv 1993;(1):1-2.
 33. Esposito S, Marchisio P, Droghetti R, Lambertini L, Faelli N, Bosis S, et al. Influenza vaccination coverage among children with high-risk medical conditions. *Vaccine*. 12 juin 2006;24(24):5251-5.
 34. Calendrier vaccinal 1998. BEH. avril 1998;(15):61-2.
 35. Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AL, Pelton SI. Vaccination, Underlying Comorbidities, and Risk of Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 1 mars 2015;135(3):495-503.
 36. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 1 août 2005;192(3):377-86.
 37. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. août 2012;27(8):1257-63.
 38. Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. *Vaccine*. 20 nov 2014;32(49):6601-6.
 39. Orphanet [Internet]. [Consulté le 3 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>

40. Wu HM, Tang J-L, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003964.
41. InVS | BEH n°2 (10 janvier 1995). Calendrier vaccinal 1995. Prévalence des chorioretinites toxoplasmiques [Internet]. [Consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/beh/1995/02/index.htm>
42. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* nov 2013;28(11):2125-30.
43. Institut de Veille Sanitaire. Calendrier vaccinal 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* juillet 2000;(27):115-6.
44. Haut Conseil de la Santé Publique. Personnes traitées par Soliris® : actualisation des recommandations de vaccination et d'antibioprophylaxie [Internet]. Paris; 2014 juill [Consulté le 5 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>
45. American Association of Diabetes Educators. Vaccination practices for hepatitis B, influenza, and pneumococcal disease for people with diabetes. *Diabetes Educ.* févr 2014;40(1):122-4.
46. Mucoviscidose [Internet]. [Consulté le 3 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>
47. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. [National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis]. *Arch Pediatr.* juin 2014;21(6):654-62.
48. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. [Vaccination of cystic fibrosis patients]. *Arch Pediatr.* mai 2012;19 Suppl 1:S36-9.
49. Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [Consulté le 1 mars 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008865.pub3>
50. Calendrier vaccinal 1996-1997. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [Internet]. Août 1996 [Consulté le 23 févr 2016];(35). Disponible sur: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/Beh/1996/35/35.pdf>
51. InVS. Calendrier Vaccinal 2000- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 12 mai 2000- BEH [Internet]. 2002 [Consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2002/06/beh_06_2002.pdf
52. Kobelska-Dubiël N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41.
53. Debray D. Cystic fibrosis associated with liver disease. *Arch Pediatr.* mai 2012;19 Suppl 1:S23-6.

54. Shapiro AJ, Esther CR, Leigh MW, Dellon EP. Vaccine induced Hepatitis A and B protection in children at risk for cystic fibrosis associated liver disease. *Vaccine*. 30 janv 2013;31(6):906-11.
55. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoop C, Lang AB, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. mai 2005;4(2):77-87.
56. Debray D. [Cystic fibrosis associated with liver disease]. *Arch Pediatr*. mai 2012;19 Suppl 1:S23-6.
57. InVS. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009. BEH n°16-17 [Internet]. 2009 [Consulté le 29 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm
58. Masson A, Launay O, Delaisi B, Bassinet L, Remus N, Lebourgeois M, et al. Vaccine coverage in CF children: A French multicenter study. *J Cyst Fibros*. 15 mai 2015;
59. Johansen HK, Gøtzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [Consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001399.pub3>
60. Société française de Cardiologie. Recommandation pour la Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. (introduction) [Internet]. [Consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: <http://sfcadio.fr/recommandation-pour-la-prevention-des-infections-a-vrs-introduction>
61. InVS. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France [Internet]. 2015 [Consulté le 2 août 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
62. Shea KM, Lash TL, Antonsen S, Jick SS, Sørensen HT. Population-based study of the association between asthma and pneumococcal disease in children. *Clin Epidemiol*. 2015;7:325-34.
63. Weil-Olivier C, Angoulvant F, Chevallier B, De Montalembert M, Gaudelus J, Quinet B, et al. [Influenza vaccination coverage rate in children with underlying chronic disorders in 7 French pediatric wards]. *Arch Pediatr*. oct 2006;13(10):1287-93.
64. Vaccine Schedule [Internet]. [Consulté le 8 juin 2016]. Disponible sur: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
65. Daley MF, Beaty BL, Barrow J, Pearson K, Crane LA, Berman S, et al. Missed opportunities for influenza vaccination in children with chronic medical conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. oct 2005;159(10):986-91.
66. InVS. La couverture vaccinale en Aquitaine. *BVS*. Juin 2014;(17).
67. Weil-Olivier C, Angoulvant F, Chevallier B, De Montalembert M, Gaudelus J, Quinet B, et al. Couverture vaccinale vis-à-vis de la grippe chez les enfants de la région parisienne

- atteints d'une affection de longue durée. Arch Pediatr. oct 2006;13(10):1287-93.
68. Haneche F. Intérêt d'un carnet de vaccination électronique intégrant un système expert pour aider les médecins généralistes à appliquer les recommandations vaccinales: étude pilote en Gironde et dans les Landes [Thèse d'exercice]. [2014-...., France]: Université de Bordeaux; 2014.
 69. Torny D, Verger P, Schwarzinger M, Bensoussan J-L. Vaccins pourquoi font-ils peur? Science et santé. mars 2015;Grand Angle(24):22-33.
 70. INPES. La vaccination [Internet]. inpes.sante.fr. [Consulté le 5 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/index.asp>
 71. InVS. Diminution de la couverture vaccinale du nourrisson au premier semestre 2015 [Internet]. [Consulté le 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Actualites/Actualites/Diminution-de-la-couverture-vaccinale-du-nourrisson-au-premier-semestre-2015>
 72. Haut Conseil de la Santé Publique. Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale [Internet]. Paris; 2014 mars [Consulté le 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
 73. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: a critical review. Soc Sci Med. juill 2014;112:1-11.
 74. ANSM. Vaccins contre le virus de l' hépatite B (VHB) [Internet]. [Consulté le 7 déc 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/(offset)/3)
 75. ANSM. Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes [Internet]. [Consulté le 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>
 76. Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccins [Internet]. Paris; 2013 juill [Consulté le 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
 77. Massol P, Sédès X. e-Santé: évolution ou révolution. Egora. Juin- 6 Juillet 2014;NTIC et e-SANTE(24):17-31.
 78. Refus vaccinal. La Revue du Praticien Médecine Générale. Avril 2015;29(940).
 79. Ligue Nationale Pour la Liberté des Vaccinations, [Internet]. [Consulté le 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.infovaccin.fr/>
 80. InfoVac [Internet]. [Consulté le 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.infovac.fr/>
 81. Les programmes de vaccination sont de plus en plus confrontés aux hésitations de la population [Internet]. Genève; 2015 [Consulté le 5 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/vaccine-hesitancy/fr/>

82. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. - PubMed - NCBI [Internet]. [Consulté le 8 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425696>
83. Mergler MJ, Omer SB, Pan WKY, Navar-Boggan AM, Orenstein W, Marcuse EK, et al. Association of vaccine-related attitudes and beliefs between parents and health care providers. *Vaccine*. 23 sept 2013;31(41):4591-5.
84. DRESS. Vaccinations: attitudes et pratiques des médecins généralistes. Etudes et Résultats [Internet]. mars 2015 [Consulté le 8 janv 2016];(910). Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
85. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Le Programme national d'amélioration de la politique vaccinale [Internet]. 2012 oct [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-national-d-amelioration-de-la-politique-vaccinale.html>
86. Gombault V. L'internet de plus en plus prisé, l'internaute de plus en plus mobile. *INSEE Première*. Juin 2013;(1452).
87. Tozzi AE, Gesualdo F, D'Ambrosio A, Pandolfi E, Agricola E, Lopalco P. Can Digital Tools Be Used for Improving Immunization Programs? *Front Public Health*. 2016;4:36.
88. Heidebrecht CL, Kwong JC, Finkelstein M, Quan SD, Pereira JA, Quach S, et al. Electronic immunization data collection systems: application of an evaluation framework. *BMC Med Inform Decis Mak*. 14 janv 2014;14:5.
89. CISID [Internet]. [Consulté le 25 avr 2016]. Disponible sur: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=388453>
90. Stockwell MS, Fiks AG. Utilizing health information technology to improve vaccine communication and coverage. *Hum Vaccin Immunother*. août 2013;9(8):1802-11.
91. Jacobson Vann JC, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003941.
92. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Le rapport sur le dossier médical personnel (DMP) [Internet]. 2007 nov [Consulté le 2 août 2015]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/le-rapport-sur-le-dossier-medical-personnel-dmp.html>
93. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Le Programme national d'amélioration de la politique vaccinale [Internet]. 2012 oct [Consulté le 27 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-national-d-amelioration-de-la-politique-vaccinale.html>
94. Intervention de Marisol Touraine Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Présentation du plan d'action «pour une rénovation de la politique vaccinale en France» [Internet]. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016

[Consulté le 8 avr 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/160112_-_intervention_mt_-_plan_vaccination.pdf

95. Hurel S. Rapport sur la politique vaccinale [Internet]. 2016 janv [Consulté le 8 avr 2016]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_

ANNEXES

Annexe 1. Evolution des recommandations vaccinales particulières de 1990 à 2015

BEH	Grippe	Pneumocoque	Méningocoque	Autres	Recommandations générales
1990	Insuffisance cardiaque et Insuffisance respiratoire	VPNC Splénectomisés, Drépanocytaires tous les 5 ans			DTPCa (M2,M3, M4, M15-18) Rappel DTP (6 ans, 11-13 ans,16-21ans) BCG ROR (M12, 6 ans)
1993	idem + Drépanocytaires				Hib (M2, M4, M15-18)
1995		Splénectomisés, drépanocytaires, Syndrome néphrotique , Brèche ostéoméningée, Insuffisance rénale , tous les 5 ans			VHB (M2, M3, M4)
1998	Insuffisance respiratoire et rénale, Affection broncho-pulmonaire ou cardiovasculaire, Drépanocytose, Diabète, Immunodépression				Rappel coqueluche à 11-13 ans
2000	Affections broncho-pulmonaires (mucoviscidose , dysplasie, asthme) Cardiopathies congénitales graves, Néphropathies chroniques graves , Insuffisance cardiaque grave, Syndrome néphrotique , Drépanocytose homozygote et double hétérozygote, Diabète, Déficit immunitaire, Traitement prolongé par acide acétylsalicylique	Risque élevé d'IPP: Splénectomie, Drépanocytose homozygote, Insuffisance respiratoire ou cardiaque, Syndrome néphrotique, Insuffisance rénale, ATCD IIP VPNC tous les 5ans		Hépatite B si risque transfusionnel (Insuffisance rénale, dialysés, greffe...)	ROR rappel 3 à 6 ans
2003		- VPC7 Chez l'enfant: Drépanocytose SS, Asplénie, VIH , Déficit immunitaire (ID), Insuffisance rénale ou Syndrome néphrotique, Traitement immunosupresseur, Cardiopathie cyanogène, Pneumopathie chronique , Diabète , brèche ostéoméningée - Chez l'adulte à risque élevé d'IIP (syndrome néphrotique, asplénie, ID): VP23 tous les 5ans	Méningocoque C vaccin conjugué si déficit en fraction terminale du complément, asplénie		

BEH	Grippe	Pneumocoque	Méningocoque	Autres	Recommandations générales
2006		<p>VPC7 M2, M3, M4, M12</p> <p>-2 à 5 ans risque élevé d'IPP : 2 doses de VPC7 à 2 mois d'intervalle + VP23 2 mois après</p> <p>- > 5 ans: Drépanocytose SS, Asplénie, Insuffisance respiratoire ou cardiaque Syndrome néphrotique VP23 tous les 5 ans</p>		<p>Hépatite A chez les porteurs d'une maladie chronique du foie</p>	<p>Pneumocoque généralisé VPC7 (M2, M3, M4, M12) ROR (M12 rappel M13-24) Coqueluche rappel 11-13 ans 16-18 ans + cocooning</p>
2007	idem, à partir de 6 mois		<p>Méningocoque C : M2, M4, M24, si > 1an une injection, si > 2ans tétravalent ACWY</p>	<p>VHA idem</p> <p>Varicelle: candidats à une greffe</p>	<p>Levée de l'obligation vaccinale du BCG</p> <p>HPV 14 ans 3 doses</p> <p>Varicelle > 12 ans séronégatif</p>
2008	idem + entourage familial nourrisson < 6 mois en ALD + prématurité, séquelles pulmonaires, cardiopathie, déficit immunitaire, pathologie neurologique ou neuromusculaire				
2009		<p>maintien du schéma 3+1 dans la population à risque et à haut risque</p>	<p>Méningocoque tétravalent tous les 3 ans à partir de 2 ans</p>	<p>VHA: mucoviscidose</p>	<p>Pneumocoque VPC7 schéma 2+1</p>
2010		<p>VPC13 population à risque schéma 3+1</p> <p>-2 doses de rattrapage avant 2 ans - de 2 à 5 ans risque IIP: 2 doses de VPC13 + 1 dose VP23 à 8 sem</p> <p>- > 5 ans sujets à haut risque : VP23 1 dose tous les 5ans (+VIH)</p>	<p>Idem, généralisation population générale</p>		<p>Méningocoque C une dose à 1an</p>

BEH	Grippe	Pneumocoque	Méningocoque	Autres	Recommandations générales
2011	Enfants > 6 mois: affection broncho-pulmonaire en ALD ou non, Insuffisance respiratoire quelque soit la cause, mucoviscidose, cardiopathie grave, formes graves affections neuro ou musculaire, néphropathies graves, syndrome néphrotique, DNID, DID, drépanocytose, déficit immun, + entourage avant 6 mois		Vaccin tétravalent conjugué ACWY135 à partir de 2 ans (à plus de 3 ans du vaccin non conjugué)		
2012	idem vaccin vivant atténué voie nasale 2 à 17 ans sauf immunodépression				
2013		Recommandations 2012 de l'HCSP: - Si à risque élevé IPP > 5 ans (Immunodépression, asplénie dont drépanocytose majeure, syndrome néphrotique, implant, brèche OM): 1 dose de 13V puis 1 dose VP23 si dernier VP23 > 3ans -A risque sauf Immunodépression: 1 dose VP23			DTPCa (M2,M4 M11, 6ans) dtPca 11-13 ans Hib (M2, M4, M11) VHB (M2, M4, M11) VPC13 (M2,M4,M11) Méningocoque M12 ROR (M12, M16-18) HPV 11-13ans 3doses,
2014*		Recommandations BEH 2014: - Si à risque élevé IPP > 5 ans: ((Immunodépression, asplénie dont drépanocytose majeure syndrome néphrotique, implant, brèche OM): 1 dose de 13V puis 1 dose de VP23 à 8 semaines si dernier VP23 > 3ans - A risque sauf Immunodépression: 1 dose VP23	Méningocoque B selon l'AMM à partir de 2 mois : traitement anti C5A, déficit en properdine, asplénie: ACWY135 à partir de 1 ou 2 ans		HPV 2 doses de 11 à 13 ans, 3 doses au delà VHB 2 doses de 11 à 15 ans

* Recommandations similaires en 2015

Annexe 2. CVE : Identité du patient

Création nouveau carnet	
* Nom :	<input type="text"/> ?
Nom de naissance :	<input type="text"/> ?
* Prénom :	<input type="text"/>
* Sexe :	<input type="radio"/> masculin <input type="radio"/> féminin
* Date de naissance :	<input type="text"/> Ex : 25/07/1961
* Pays de naissance :	<input type="text" value="France"/>
* Département de naissance :	<input type="text"/> ?
* Commune de naissance :	<input type="text"/>
* Code postal du lieu de résidence :	<input type="text"/> ? Aide
Les champs marqués d'un * sont obligatoires.	
<i>Votre patient souhaite-t-il accéder à son carnet sur MesVaccins.net ?</i>	
<input type="radio"/> Oui <input checked="" type="radio"/> Non	

Annexe 3. CVE : Profil de santé du patient

Vaccins reçus	Profil santé	Diagnostic	Identité du patient
Prise en compte des recommandations vaccinales 2016 et du nouvel avis concernant la vaccination contre les papillomavirus des hommes (2 mai 2016)			
<p>Ne cochez un item que si votre patient est concerné, sinon continuez à faire défiler le questionnaire... Et pensez à promener la souris sur les ? !</p> <p>Important : le profil santé ne sera visible que des professionnels de santé munis d'un dispositif d'authentification (carte de professionnel de santé ou certificat X509).</p>			
<ul style="list-style-type: none">+ Antécédents de maladies infectieuses ?+ Informations générales+ Lieu de résidence ?+ Entourage+ Conditions de vie+ Affection chronique+ Traitements en cours+ Urgence ! (morsure, blessure, contact avec une personne atteinte d'une maladie infectieuse...)+ Examens complémentaires ?+ Refus de vaccination			

Annexe 3. CVE : Profil de santé du patient

- Affection chronique

- Pneumologie
- Cardiologie
- DIABETE-Maladie des glandes endocrines ou métabolique** ?
- Affections HEPATIQUES (hépatites...)
- Uro-néphrologie
- Atteinte neurologique ou neuro-musculaire
- ORL
- Transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ?
- Infection à VIH
- Déficit de l'immunité ?
- Hématologie
- Splénectomie ?
- Trouble de l'hémostase ou de la coagulation - Risque de saignement ?
- Maladie INFLAMMATOIRE ou AUTO-IMMUNE ?
- Cancer

- Traitements en cours

- Corticothérapie prolongée ou à forte dose ?
- Traitement immunosuppresseur ?
- Traitement par Soliris® (Eculizumab) ?
- Chimiothérapie pour tumeur solide (cancer) ?
- Biothérapie (traitement de maladies inflammatoires ou auto-immunes) ?
- Chimiothérapie pour hémopathie maligne (leucémie) ?

+ Urgence ! (morsure, blessure, contact avec une personne atteinte d'une maladie infectieuse...)

+ Examens complémentaires ?

+ Refus de vaccination

Enregistrer

Je valide ce profil santé : il a été complété avec les données recueillies lors de l'interrogatoire du titulaire de ce carnet ou de son représentant légal. ?

Annexe 4. CVE : Vaccins du patient

Vaccins reçus Profil santé Diagnostic Identité du patient

Ajouter une vaccination

Date de l'acte* : ⓘ ? (Format jj/mm/aaaa : indiquez la date où le vaccin a **réellement** été effectué)

Nom du vaccin* : ?
 Inclure les vaccins non disponibles à la date de l'acte Inclure tous les vaccins (Étrangers, circonstances exceptionnelles...)

Numéro de lot : ? Il s'agit d'un rappel ?

Site d'injection :

Voie d'administration :

Validation :
 saisie non validée
 J'ai réalisé cet acte et je le valide
 Je valide cet acte sur présentation d'un certificat ou du carnet de vaccination

+ Commentaire

Vaccins reçus Profil santé Diagnostic Identité du patient

+ vaccin + vaccins imprimer

Tous les vaccins du carnet de santé ont-ils été ajoutés ?

Oui
 Non

Enregistrer

Vaccins réalisés Affichage chronologique

Date de l'acte	Vaccin utilisé	Protège contre	Lot	
20/06/2008 1 mois 3 jours	VACCIN BCG SSI <small>notice</small>	Tuberculose		✓ ✎
21/07/2008 2 mois 4 jours	PREVENAR <small>notice</small>	Pneumocoque		✓ ✎
21/07/2008 2 mois 4 jours	Infanrix hexa <small>notice</small>	Diphtérie, Tétanos, Polio, Coq., H. influenzae b, Hép B		✓ ✎

Annexe 5. Caractéristiques de registres vaccinaux électroniques en Europe, Australie et Canada [4]

Country	Register name	Start date	Level of information available	Description of register	Use
Danemark	Danish vaccination register	2000	National	Covers programme vaccinations in children (planned for all vaccinations in children and adults) Based on unique civil registration number and national population register	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall (planned) • Vaccine coverage • Vaccine effectiveness • Vaccine safety • Patient access to vaccine record (planned) • Patient research
England	Child Health Information Systems (CHISs) ^b	Mid -1980s	Local	Covers population up to 18 years ^a of age based on birth health registration Computerised clinical record systems for child health prevention programmes	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine coverage • Vaccine safety • Vaccine effectiveness • Outbreak investigation and response • Child health screening
Italy	Computerised immunisation register	Not available	Local	Regional-level computerised systems (15/21 regions)	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine supply • Vaccine coverage • Management of the high-risk group target
the Netherlands	Præventis	2005	National and subnational	Covers all children and adolescents Linked to population register Continuously updated (birth, death, change of address)	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine supply • Vaccine coverage and vaccine status at individual child level • Additional research (on vaccine safety, vaccine effectiveness, acceptance of the national immunisation programme, etc.) • Other mother-child prevention programmes
Norway	SYSVAK	1995	National	Covers all children and adult vaccinations since 2011 Unique personal identification number Vaccination entered once in the Electronic Patient Record system and transferred automatically to SYSVAK	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccine coverage • Vaccine safety • Vaccine effectiveness • Research • Link to other data systems • Healthcare personnel access to vaccine records • Access to vaccine record
Spain – Murcia	Computerised vaccinations register	1991	Regional	All children and adults Uses population register and is updated (deaths, change of address) real-time Vaccine barcode use	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine coverage • Linked to other public health programmes
Spain – Navarre	Computerised medical record	2000–2004	Regional	Covers all the residents and all vaccines for children and adults Represents a subsection of the computerised medical record	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine coverage • Vaccine effectiveness
Australia	Australian Childhood Immunisation Register	1996	National	Covers all the residents and all the Vaccines for children and adults. Represents a subsection of the Computerised medical record	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine coverage (including risk groups) • Vaccine safety • Payments to parents and vaccination providers
	National Human Papillomavirus Vaccination Register	2008	National	Covers details on HPV vaccinations given to eligible females	<ul style="list-style-type: none"> • Call-recall system • Vaccine coverage • Potential to link with a disease register of cervical cancer screening
Canada	Various depending on province/territory	Various	Various (regional/ local to provincial/ territorial) depending on specific system	Provincial level computerised system (6/13 provinces) Creating and adopting national standards, Promoting interoperability between registries, Developing vaccine barcode use	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccine coverage (as part of an integrated public health surveillance system in some provinces/territories)