



HAL
open science

Couvertures et stratégies vaccinales en France

Justine Montbarbon

► **To cite this version:**

Justine Montbarbon. Couvertures et stratégies vaccinales en France. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01663801

HAL Id: dumas-01663801

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01663801v1>

Submitted on 14 Dec 2017

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.



THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 Novembre 2017

PAR

Mme Montbarbon Justine

Né(e) le 04 Avril 1991 à Briançon (05)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

COUVERTURES ET STRATEGIES VACCINALES EN FRANCE

JURY :

Président : Mr Jean-Marc ROLAIN

Membres : Mr Philippe GAUTRET

Mr Philippe COLSON

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Mr Philippe Colson, mon maitre de thèse pour son aide précieuse et ses conseils avisés.

De même je souhaite remercier les membres du jury : Messieurs Jean-Marc Rolain et Philippe Gautret pour leur présence.

Je souhaiterais remercier les pharmacies qui sont accueillies au cours de mes années d'études et m'ont permis d'être le pharmacien que je suis actuellement. En particulier l'équipe de la pharmacie de la conception où j'ai effectué un stage mon stage de 6^{ème} année : Mme Andreani, Frederique, Patricia, Christelle et Julien, un grand merci !

Une pensée particulière en cette journée pour tous mes amis de la faculté. Ils se reconnaîtront : Sans vous ces années n'auraient pas été les mêmes, je ne garde que les bons souvenirs !

Elodie, tu as toujours été là. Même si tu es parti dans le froid et la grisaille, tu restes un soleil.

Lea, une des meilleurs rencontres de fac, après la fac !

Angélique, la meilleur des collocs, ta cuisine et les soirées télé me manquent je dois bien l'avouer. Au-delà d'une colocataire, c'est une amie sincère que j'ai trouvé.

De plus, je souhaite remercier Deven. Je ne m'étendrais pas mais merci de me supporter au quotidien !

Enfin, j'aimerais remercier ma famille. Je ne pourrais pas citer tout le monde mais j'ai une pensée particulière pour Nicole, Lucien, Martine, Josette, Christian, Jacqueline et bien sûr mes grand-mère Louise et Marcelle.

Je souhaite particulièrement remercier Anne-Marie et Yves qui ont toujours été là et m'ont grandement soutenue durant ma première année. De même pour leur filles Laurence et Murielle.

Christine, j'ai grandi avec toi, j'espère qu'on aura encore de grandes aventures à vivre ensemble et surtout de fantastiques voyages à faire !

Mes parrains, Pierre et Marcel qui ne sont plus là aujourd'hui mais qui m'ont tant apporté. Je ne vous oublis pas.

En bien sûr, mes parents. Sans vous tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir toujours soutenu et de continuer à le faire.

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

Sommaire

Introduction

I Qu'est ce que la vaccination ?

1 principe de la vaccination préventive

2 réponse immunitaire aux vaccins

2.1 Comment les vaccins induisent-ils une réponse immunitaire ?

2.2 Mémoire immunitaire

3 différents types de vaccins

3.1 vaccins vivants atténués

3.2 vaccins inactivés

3.3 vaccins sous unitaires

3.4 classification des vaccins disponibles en France en 2016

4 Le début de la vaccination

4.1 Import de la variolisation en Occident

4.2 Les travaux du docteur Jenner et les débuts de la vaccination

II Historique de la stratégie vaccinale en France

1 La variole, 1^{ère} obligation vaccinale Française(1902)

1.1 Pathologie

1.1.a Agent responsable et tableau clinique

1.1.b transmission et contagiosité

1.2 Mise en place d'une obligation vaccinale

1.3 éradication de la variole et suppression de l'obligation vaccinale (1984)

1.3.a les dernières épidémies de variole en France

1.3.b Plan d'éradication de la variole par l'OMS

1.3.c suppression de l'obligation vaccinale en France

2 1930 à 1960 : Mise en place d'autres obligations vaccinales : contextes historiques et évolution

2.1 Diphtérie en 1938

2.1.a La pathologie

2.1.b épidémiologie au début du XXème siècle et obligation vaccinale

2.1.c Evolution de l'obligation et perspective

2.2 BCG en 1949

2.2.a La tuberculose

2.2.b Développement du BCG et obligation vaccinale (1949)

2.2.c Suspension de l'obligation (2007)

2.2.d Après la suspension de l'obligation

2.3 Tétanos en 1952

2.3.a Le tétanos

2.3.b Vaccin contre le tétanos et obligation vaccinale en 1952

2.3.c Epidémiologie du Tétanos aujourd'hui

2.4 Poliomyélite en 1964

2.4.a La Poliomyélite

2.4b VPI/VPO

2.4.c Obligation vaccinale en France et dans le monde

3 A partir des années 70 les recommandations prennent le pas sur les obligations

3.1 Années 70 : début de la vaccination contre la grippe

3.1.a Le virus de la grippe et épidémiologie.

3.1.b Les vaccins

3.1.c Recommandations

3.1.d Gestion de la pandémie de 2009 en France

3.2 1986 ROR

3.2.a Rougeole

3.2.b Oreillons

3.2c Rubéole

3.2.d Vaccin trivalent et recommandations

3.3 : 1994 : campagne de vaccination contre l'hépatite B

3.3.a Hépatite B et épidémiologie

3.3.b Campagne de vaccination

3.3.c Recommandations actuelles

3.4 : 2006 : Campagne de vaccination contre le papillomavirus

3.4.a Papillomavirus et cancer du col de l'utérus

3.4.b Vaccins anti HPV

3.4.c Campagne promotionnelle et problèmes de tolérance

4 Calendrier vaccinal 2017

4.1 Vaccins obligatoires et recommandés synthèse

4.1.a vaccins obligatoires pour tous les enfants

4.1.b vaccins recommandés chez tous les enfants

4.1.c recommandations particulières

4.2 Principales modifications du calendrier vaccinal sur les 5 dernières années

4.2.a 2013

4.2.b 2014

4.2.c 2015

4.2.d 2016

4.2.e 2017

4.3 Adaptation en cas de pénurie

4.3.a Vaccins contenant la valence coquelucheuse

4.3.b Vaccins contre l'hépatite A

4.3.c Vaccins contre l'hépatite B

4.3.d Vaccination contre la tuberculose

III Politique vaccinale

1 Elaboration des recommandations

1.1 par qui

1.2 Sur quels critères

1.3 Pour quels objectifs ?

2 Suivi d'un programme de vaccination

2.1 Suivi épidémiologique : ajustement de la politique vaccinale au déplacement vers l'âge adulte

2.1.a Nécessité de la mise en place d'un rappel : exemple de la diphtérie et du ROR

2.1.b Cas de la Coqueluche

2.2 Mesure de la couverture vaccinale

2.2.a Différents types de méthode

2.2.b Résultats

2.2.c Recommandations/obligations : quels impacts ?

3 Quelles sont les raisons du choix de ne pas vacciner?

3.1 Perception du risque infectieux

3.2 Effets secondaires et notion de risque

3.3 Rôle des médias et place d'internet

3.4 Complexité du calendrier vaccinal et négligences

3.5 La vaccination à l'officine : une piste pour l'amélioration de la couverture vaccinale ?

3.6 Projet de loi 2018 : extension de l'obligation vaccinale

Conclusion

Introduction

La vaccination préventive consiste à protéger un individu contre une maladie infectieuse de façon durable en stimulant son système immunitaire. Cette technique, utilisée progressivement en Europe depuis la 2^{ème} moitié du XVIIIème siècle est aujourd'hui considérée comme l'une des plus grandes réussites de la santé publique. De nombreuses maladies infectieuses ont ainsi vu leurs incidences considérablement diminuées. La variole, en est l'exemple parfait. En effet, au XVIIIème siècle, la variole tue en France entre 50 000 et 80 000 personnes par an. Grâce à la mise en place de la vaccination des populations, elle est officiellement éradiquée en 1950. Ainsi, selon l'organisation mondiale de la santé, les vaccinations sauvent la vie de deux millions de personnes chaque année dans le monde.

Cependant la vaccination est à l'heure actuelle un sujet de polémique. Une partie de la population rejette les vaccins et conteste les recommandations de vaccination mises en place par les pouvoirs publics. Il est alors intéressant de comprendre d'où viennent ces recommandations et comment elles sont élaborées et actualisées. Cette thèse a pour but de retracer les évolutions de ces recommandations en France, de la mise en place de la première obligation vaccinale en 1902 jusqu'aux dernières modifications du calendrier vaccinal.

I Qu'est ce que la vaccination?

1 Principe de la vaccination préventive

La pénétration d'un agent potentiellement pathogène (virus, bactérie) dans l'organisme constitue une infection. La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse. A l'inverse, les vaccins thérapeutiques permettent au patient de lutter contre une maladie en cours (un cancer par exemple).

Une vaccination préventive consiste à administrer à un individu en bonne santé une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (ou certains de ses composants). L'objectif est de déclencher une réponse immunitaire permettant ultérieurement d'éviter une infection ou une maladie. La vaccination permet le développement de cellules immunitaires dites "mémoires" capables de reconnaître et de lutter contre l'agent pathogène ciblé lors d'une infection ultérieure.

2 Réponse immunitaire aux vaccins

2.1 Comment les vaccins induisent-ils une réponse immunitaire?

Suite à l'injection de la préparation vaccinale un ensemble de cellules hématopoïétiques (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) reconnaissent les structures répétitives présentes dans les antigènes vaccinaux, à la surface, ou internes aux micro-organismes et les signalent comme étant de nature étrangère.

Les cellules dendritiques prennent alors en charge les antigènes vaccinaux et migrent rapidement vers les ganglions lymphatiques ou la rate où elles vont initier des réponses immunitaires spécifiques. Ce sont les lymphocytes B présents dans la zone marginale qui y sont exposés en premier. Ceux dont les immunoglobulines de surface leur permettent

de se fixer à un antigène sont sélectionnés et activés. Ils se différencient alors en plasmocytes et produisent des immunoglobulines identiques à celles présentes à leur surface. Cette réaction, très rapide, permet la production d'anticorps, essentiellement des IgM quelques jours après l'infection. Les lymphocytes B ainsi sélectionnés peuvent ensuite subir de nombreuses mutations leur permettant par exemple un changement de classe : les lymphocytes B IgM⁺ peuvent ainsi devenir IgG⁺, IgA⁺ ou IgE⁺. Cependant, les plasmocytes ainsi induits dans les ganglions et la rate ne survivent que tant qu'ils reçoivent des signaux leur permettant de résister à l'apoptose. Lorsque ces signaux ne sont plus générés, seuls survivront les plasmocytes capables de gagner d'autres niches de survie telles que la moelle osseuse. La moelle osseuse constitue ainsi le réservoir principal de plasmocytes producteurs d'anticorps IgG de haute affinité. Ces plasmocytes médullaires permettent le maintien des anticorps circulants pendant des années. La persistance de ces plasmocytes n'est cependant pas éternelle et les anticorps induits par la vaccination vont diminuer avec le temps, à moins qu'une exposition antigénique ne réactive l'immunité mémoire.

L'activation des lymphocytes B lors d'une infection correspond à l'immunité acquise humorale. En parallèle se développe aussi une réponse immunitaire acquise dite cellulaire. Ce sont les lymphocytes T qui sont responsables de cette immunité cellulaire .

Les cellules infectées par un virus par exemple ou reconnues comme étrangères à l'organisme sont détruites par un mécanisme complexe. Il existe différents types de lymphocytes T qui agissent à de niveaux différents.

Par exemple, les TCD4⁺ ou lymphocytes auxiliaires régulent et participent à la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires. Les TCD8⁺ ou lymphocytes cytotoxiques détruisent eux directement les cellules infectées.

2.2 Mémoire immunitaire

Les lymphocytes B mémoire sont induits dans les centres germinatifs. Ils ont subi les processus de mutations et de sélection permettant à leurs immunoglobulines de surface d'augmenter leur affinité pour l'antigène. Au cours de ces différenciations, les

lymphocytes B mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extra-folliculaires des ganglions et de la rate. Ces lymphocytes mémoires constituent un réseau de cellules compétentes, spécifiques de l'antigène les ayant initialement activées. Ces cellules mémoires ne produisent pas d'anticorps mais restent dans les zones ganglionnaires dans lesquelles arrivent les antigènes. Elles sont ensuite capables de se différencier rapidement (quelques jours) en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité. Il faut souligner que cette différenciation des lymphocytes B mémoires est relativement lente. Un délai de plusieurs mois est ainsi nécessaire pour que la réexposition antigénique induise des réponses mémoires dites secondaires.

3 Les différents types de vaccins Launay et al 2015

3.1 Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants inactivés sont composés d'agents pathogènes vivants, mais dont la virulence a été atténuée par une mise en culture particulière. Leur immunogénicité, c'est à dire leur potentiel à entraîner une réponse immunitaire est excellente. Cependant, ces vaccins présentent un risque infectieux. Ils sont donc déconseillés chez les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes.

Il n'est pas toujours possible d'atténuer la virulence d'un agent pathogène tout en préservant ses propriétés immunogènes. Ainsi, ce principe ne peut être décliné pour tous les agents pathogènes contre lesquels l'on voudrait développer un vaccin.

3.2 Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont composés d'agents pathogènes entiers qui ont été tués par la chaleur ou par des traitements chimiques. Ces vaccins ne présentent aucun risque infectieux mais ils sont souvent responsables de réactions importantes (fièvre, rougeur et gonflement au point d'injection, douleurs musculaires et articulaires).

3.3 Vaccins sous-unitaires

Ces vaccins sont conçus à partir de fragments d'agents pathogènes purifiés nécessaires ou suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. Certains vaccins sous-unitaires contiennent des anatoxines. Ce sont des toxines d'origine bactérienne traitées chimiquement ou par la chaleur pour ne plus être toxiques. C'est le cas des vaccins contre le tétanos et la diphtérie.

Ces vaccins sous-unitaires ne présentent pas de risque infectieux et sont en général mieux tolérés que les vaccins inactivés. Cependant, leur immunogénicité est parfois faible et ils nécessitent alors plusieurs rappels.

3.4 Tableau 1 : Classification des vaccins disponibles en France en 2016 ^{Anonymous 2016 a}

Vaccins	Vivants atténués	Non vivants		
		Inactivés	Fractions antigéniques	
		Entiers	Polyosidiques	Protéiques
Viraux	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre jaune - Oreillons - Gastro-entérite_à rotavirus - Rougeole - Rubéole - Varicelle - Zona 	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalite à tiques - Encéphalite japonaise - Hépatite A - Poliomyélite (inj) - Rage 		<ul style="list-style-type: none"> - Grippe (inj) - Hépatite B² - Infections à HPV²
Bactériens	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose 	<ul style="list-style-type: none"> - Choléra - Leptospirose 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections à <i>Haemophilus influenzae</i> B¹ - Infections à méningocoques (monovalent C¹, bivalent AC, tétravalent ACYW135¹) - Infections à pneumocoque (13-valent¹, 23-valent) - Typhoïde 	<ul style="list-style-type: none"> - Choléra² - Coqueluche acellulaire - Diphtérie - Infections à méningocoque B² - Tétanos

¹ Vaccins polyosidiques conjugués à une protéine porteuse

² Vaccins recombinants

Inj. : injectable

4 Naissance de la vaccination

4.1 Import de la variolisation en Occident

La variole a vraisemblablement été la première cible de la vaccination. On ne sait pas avec certitude si la variolisation est apparue au Moyen-Orient ou en Chine, mais il s'agit d'une pratique ancienne, probablement née de l'observation que l'on souffre rarement deux fois de la variole. Il existe des témoignages de cette pratique en Chine dès le XVIIIème siècle. En Circassie, (au nord du Caucase, sur la côte de la mer noire) l'inoculation était réalisée afin de protéger la beauté des filles destinées à peupler les harems des riches Constantinoplois.

Des témoignages de cette pratique ont régulièrement été faits en occident mais on attribue souvent l'introduction de la variolisation en Angleterre à Lady Mary Wortley-Montagu. En 1717, elle décrit dans une lettre la variolisation observée en Turquie : *« une vieille femme arrive avec une coquille de noix pleine de matière de la meilleure sorte de petite vérole. Elle déchire jusqu'à l'ouverture la veine que vous lui avez offerte (...) et met dans la veine autant de matière que peut en contenir la tête d'une aiguille »*. Elle fait de plus, varioliser son fils âgé de 6 ans.

De retour à Londres, une épidémie de variole fait rage en 1721 et elle fait inoculer sa fille Mary âgée de 3 ans en présence de plusieurs médecins de la famille royale. Il s'agit de la première inoculation officielle en Angleterre. L'un des médecins présents est tellement impressionné qu'il fait lui aussi inoculer le seul fils que la variole ne lui a pas encore pris. La rumeur des ces deux inoculations circule en ville jusqu'au roi George I^{er} qui se montre très intéressé. Des essais sont alors réalisés sur des prisonniers et des enfants du peuple. Ces essais sont concluants et on inocule alors les enfants de Caroline, princesse de Galles. La nouvelle de ces inoculations circule rapidement en Europe et la pratique se répand dans les familles royales.

4.2 Les travaux du docteur Jenner et les débuts de la vaccination

Edward Jenner est un médecin anglais qui pratique la médecine et la chirurgie dans le Gloucestershire dans les années 1770. L'inoculation de la petite vérole fait partie de sa pratique médicale. Son application s'étend à de nouvelles couches de la population : les personnes aux revenus modestes et surtout les ruraux qui constituent la majeure partie de sa clientèle. Jenner est amené à varioliser des populations paysannes qui n'avaient jamais fait l'objet de soins de ce type. Rapidement, il s'aperçoit que certaines personnes sont résistantes aux variolisations qu'il pratique. Il constate que cette résistance est corrélée au fait d'avoir souffert d'une atteinte antérieure de cowpox. Le cowpox désigne à l'époque une maladie bénigne de la vache aussi appelée « vérole de la vache ». Elle se manifeste par des pustules irrégulières sur les mamelles de la vache diminuant les sécrétions de lait. Cette maladie peut se transmettre à l'homme sous une forme appelée vaccine. Populairement, la petite vérole et la vaccine étaient déjà considérées comme proches et s'excluant mutuellement.

Le docteur Jenner entame alors des recherches plus poussées sur le sujet. Très vite il est confronté à un problème : le cowpox transmis à l'homme n'induit pas toujours d'immunité contre la petite vérole. Il découvre que la lymphe de cowpox au commencement de la maladie de la vache donne à l'homme la vaccine tandis que celle prélevée à un stade plus avancé ne transmet que de simples ulcères. La vraie vaccine est donc celle induite par la lymphe des vésicules à un stade précoce de leur développement. Ensuite, il observe que l'inoculation du cowpox directement de la vache à l'homme présente de nombreux effets indésirables (ulcères sur les mains, fièvre, parfois délires). En revanche, l'inoculation de la vaccine d'homme à homme présente des effets secondaires moindres et protège de la variole. A l'époque le mot vaccination désigne uniquement l'inoculation de la vaccine. Ainsi, la première vaccination est réalisée le 14 Mai 1776 par le docteur Jenner.

En réalité des écrits ont depuis montré que l'utilisation de la vaccine existait déjà auparavant en Angleterre et en France. Mais les travaux de Jenner ont permis de démontrer l'intérêt de cette méthode et d'attirer l'intérêt de ses confrères.

La méthode dite Jennerienne se propage ensuite rapidement en Angleterre puis en France.

II Stratégie vaccinale en France

1 La variole : 1^{ère} obligation vaccinale Française (1902)

En 1902, la vaccination contre la variole est la première obligation vaccinale mise en place en France. Cette obligation reste tardive par rapport aux autres pays Européens : 1816 en Suède, 1853 en Angleterre et 1874 en Allemagne ^{Anonymous 2001 a}.

Ce décalage s'explique par la complexité juridique de la mise en place d'une telle obligation ainsi que par les difficultés pratiques liées à la vaccination et aux contrôles associés. Pourtant la vaccination contre la variole représente, à cette époque, un réel enjeu de santé publique : au XVIII^{ème} siècle la variole tue en France entre 50000 et 80000 personnes chaque année.

1.1a Agent responsable et tableau clinique

La variole est une maladie induite par un virus appartenant au groupe des orthopoxvirus, de la famille *Poxviridae*.

Sur le plan clinique on observe une incubation de 12 à 14 jours faisant suite à une implantation du virus au niveau de l'oropharynx ou de la muqueuse respiratoire. On ne connaît pas la dose infectante avec précision mais elle semble faible : quelques virions seulement. Après la phase d'incubation le malade développe une fièvre élevée, une sensation de malaise associée à une prostration, des céphalées et des douleurs dorsales. Cette phase, que l'on appelle pré-éruptive, dure en moyenne 2 à 3 jours. S'en suit la phase éruptive caractérisée par l'apparition d'une éruption maculo-papuleuse qui se développe en premier lieu au niveau de la muqueuse de la bouche et du pharynx ainsi que sur le visage et les bras. L'éruption atteint ensuite, d'une seule poussée centrifuge, le tronc et les membres inférieurs. Les lésions évoluent vers des vésicules puis des pustules ^{Anonymous 2001 a}.

Il est rare d'observer des surinfections bactériennes. La mort qui survient le plus souvent au cours de la deuxième semaine de l'éruption est due à une toxémie liée à la circulation de complexes immuns. La létalité est surtout importante chez les personnes âgées et les enfants. ^{Anonymous 2001 a}

1.1b Transmission et contagiosité

La transmission de la variole se fait principalement par contact direct de personne à personne, soit à partir des gouttelettes émises depuis le rhinopharynx des malades, soit par le biais d'objets contaminés échangés. Le malade est le plus contagieux au cours de la première semaine de l'éruption, période où la concentration virale est la plus élevée dans la salive. On a aussi rapporté des cas, plus rares, de transmission indirecte par voie aérienne au sein des établissements de soin ou par le moyen de vêtements ou de linge contaminé par des croûtes de malades. Il faut noter qu'à l'époque les cadavres de malades décédés de variole étaient également une source de contamination.

On estime qu'au sein d'une population de densité moyenne et entièrement susceptible d'être touchée le nombre de cas secondaires induit par un cas de variole est de 5 ^{Anonymous 2001 a}. La maladie se transmettait principalement au sein de l'entourage proche du malade. Cela s'explique par le fait que la transmission du virus variolique se fait principalement lors de la phase de l'éruption. A ce stade de l'infection les malades restaient le plus souvent alités à cause de la fièvre ce qui limitait le nombre de leurs contacts. Il a aussi été observé une corrélation entre la contagiosité de la maladie et sa sévérité. Les formes graves contaminaient au sein des familles plus de personnes que les formes mineures. Cependant, cette plus faible contagiosité des formes moins sévères était compensée par la plus grande mobilité de ces malades en dehors de leur domicile, responsable d'une dissémination virale plus importante dans la communauté.

La distribution par âge des cas de variole était corrélée à la réceptivité de la population. Dans des populations non immunes les épidémies touchaient de manière égale toutes les tranches d'âges (comme le montre l'exemple des épidémies de variole observées sur les populations amérindiennes après l'arrivée des colons). En Europe, les cas de varioles étaient surtout observés chez les enfants, les adultes étant dans la plupart des cas, protégés par une immunisation constituée lors d'un antécédent de variole. ^{Anonymous 2001 a}

1.2 Mise en place d'une obligation vaccinale

Au début des années 1800, l'utilisation de la vaccine progresse et se développe : ainsi, au cours du XIX^{ème} les grands pays d'Europe s'organisent pour vacciner leurs populations. La vaccination contre la variole devient obligatoire successivement en Suède, en Angleterre et en Allemagne.

En France, il faut attendre le XX^{ème} siècle pour voir arriver une telle loi. Pourtant, dès le début du XIX^{ème} siècle on oblige les étudiants à être vaccinés contre la variole ^{Bertrand et al 2004} : on retrouve dans l'article 107 du règlement intérieur de l'Enseignement Secondaire du 19 septembre 1809 : « Tout élève doit être vacciné avant d'être admis dans le pensionnat... le proviseur enverrait à l'infirmerie, à cet effet, l'élève qui n'aurait pas été vacciné ».

Des projets législatifs sont présentés au gouvernement successivement en 1843 et 1858 mais ils n'aboutissent pas. C'est dans les années 1870 que les premières obligations vaccinales sont appliquées mais elles ne concernent que les professionnels.

En 1874, les nourrices ont pour obligation d'être vaccinées et en 1876 ce sont les soldats qui y sont contraints ^{Bertrand et al 2004}. Un projet de loi visant à étendre l'obligation vaccinale à l'ensemble de la population est déposé en 1870. L'objectif principal de ce projet est alors de rendre la vaccination accessible à tous. Il est par exemple proposé de créer des instituts vaccinaux qui seraient administrés par l'Etat. Ce projet suscite de nombreux mécontentements et sera au final abandonné. D'une part les administrations locales considèrent que la nationalisation de l'administration sanitaire serait une ingérence de l'état dans les affaires locales. D'autre part, les médecins libéraux refusent l'implication de l'état dans les affaires sanitaires : « N'oublions pas que notre profession est une profession libérale et défions-nous de devenir des employés salariés ni surtout des fonctionnaires » ^{Marengo et al 1982}. Au final, aucun des projets de lois portant sur la vaccination ne sera retenu jusqu'en 1902.

Il faut attendre la loi de Santé Publique du 15 Février 1902 pour que l'obligation de vaccination contre la variole soit votée. La vaccination contre la variole est rendue obligatoire à 1, 11, et 21 ans dans l'article 6 :

« Art. 6. La vaccination antivariolique est obligatoire au cours de la première année de la vie, ainsi que la revaccination au cours de la onzième et de la vingt et unième année. Les parents ou tuteurs sont tenus personnellement de l'exécution de ladite mesure. Un règlement d'administration publique, rendu après avis de l'Académie de médecine et du Comité consultatif d'hygiène publique de France, fixera les mesures nécessitées par l'application du présent article. »

Il est important de souligner que l'organisation des services de santé, et en particulier ceux relatifs à la vaccination, sont laissées à la charge des communes.

Cependant, la Loi de 1902 est vaste et l'obligation vaccinale n'en représente qu'une petite partie, elle dispose donc de peu de visibilité. De plus, les conditions dans lesquelles l'obligation vaccinale doit être mise en œuvre ne sont pas définies. Les communes ne disposent d'aucunes indications pratiques concernant l'application, le financement et le contrôle d'une telle mesure. La loi est par conséquent très peu appliquée dans les premières années du siècle, la plupart du temps les communes et les départements n'établissent même pas les rapports de vaccination. Ainsi, la situation vaccinale est très inconstante d'un département à l'autre.^{Bertrand et al 2004} De plus, la loi de Santé Publique n'ayant été votée que bien des années après les grandes épidémies de variole, la population ne se sent que très peu concernée par la vaccination. Ce sentiment est d'autant plus présent qu'aucune mesure de sanction n'est prévue et que les maires ne condamnent pas les contrevenants à l'obligation.

On se rendra compte un peu plus tard que ce sont les annonces d'épidémies qui font réellement venir la population à la vaccination. Par exemple, à Saint-Etienne en 1926, 3 décès par variole sont constatés et la population est prévenue par affichage. Plus de 77000 personnes se précipitent alors chez le médecin ou aux séances de vaccination publiques organisées.^{Murard et al 1918}

L'éducation des populations est aussi considérée progressivement comme un nouveau moyen d'amener la population à adhérer à l'obligation vaccinale. On se tourne peu à peu vers les instituteurs et la vaccination est incluse dans l'ensemble des grands thèmes de la République laïque. C'est ainsi que l'obligation s'impose peu à peu dans les mentalités et les usages communs. Grâce à l'adhésion progressive de la population à la vaccination

contre la variole, cette maladie cesse d'être endémo-épidémique en France au cours du Xxème siècle. Mafart et al 1999

1.3 Eradication de la variole et suppression de l'obligation vaccinale (1984)

1.3a Les dernières épidémies de variole en France

A partir de 1930, la variole est considérée en France comme une maladie exotique. Les endémies de variole sont alors surtout localisées en Afrique et en Asie Mafart et al 1999. Cependant, la rareté des cas, le risque de cicatrices cutanées peu esthétiques suite à la vaccination et les risques d'encéphalopathie post vaccinale entraînent une diminution des vaccinations.

Ainsi, entre 1942 et 1955 (14 ans), 9 résurgences épidémiques de variole sont constatées en France. On dénombre 295 malades et 29 décès. Les cas primaires étaient originaires du Maghreb, d'Indochine et du Cambodge. Mafart et al 1999

Tableau 2 : Épidémiologie des dernières épidémies de variole en France ^{Mafart et al 1999}

Ville	Année	Origine	Nombre total de cas	Nombre de décès
Paris	1942	inconnue	60	3
Perpignan	1945	Maroc	2	0
Arras	1946	Maroc	8	0
Paris	1947	inconnue	33	0
Calais	1947	Algérie	13	1
Paris	1948	Algérie	3	1
Marseille	1952	Indochine	42	4
Brunehomel	1952	Cambodge	30	0
Vannes et Brest	1954/1955	Indochine	95	20

Les épidémies les plus importantes sont celles de Marseille en 1952 et de Bretagne et 1954.

A Marseille, le cas index est celui d'un militaire de retour d'Indochine. Un tirailleur africain embarqué sur le même bateau est contaminé et envoyé à l'hôpital Labadie. Un médecin civil travaillant dans cet hôpital et non vacciné présente à son tour une éruption mais continue de visiter ses patients en ville pendant deux jours avant d'être isolé. Par ce biais l'épidémie se propage dans la ville. Rapidement des mesures d'isolement des patients varioleux ainsi qu'une campagne de revaccination de masse sont mises en place. On estime à 570000 le nombre de doses distribuées lors de cette période. ^{Murard et al 1918} Au final 5 mois après le premier cas, l'épidémie est stoppée et son extension géographique a été minime. Sur les 4 décès enregistrés, 3 concernent des patients non vaccinés et le

dernier correspond à un patient dont la vaccination était ancienne et n'avait pas été renouvelée. ^{Mafart et al 1999}

En Bretagne, le premier cas diagnostiqué est celui de l'enfant d'un militaire revenant d'Indochine. L'enfant est hospitalisé à Vannes mais le diagnostic de variole est tardif. C'est ce retard qui est à l'origine d'une épidémie hospitalière à Vannes. Un patient hospitalisé à Vannes est à l'origine d'une deuxième vague d'épidémie à Brest. La létalité est très élevée : 21%, mais aucun cas mortel n'a été observé chez les malades vaccinés depuis moins de 5 ans. Plus de 5 millions de personnes ont alors été revaccinées en Bretagne ^{Mafart et al 1999}. Il s'agit de la dernière épidémie de variole constatée en France.

13b Plan d'éradication mondiale de la variole par l'OMS

Même si la vaccination contre la variole est un succès en France, en 1967 la variole reste endémique dans 42 pays du monde et le nombre de cas annuels est estimé à 2.5 millions environ. ^{Chastel 1998} C'est dans ce contexte que l'organisation mondiale de la santé (OMS) lance un programme global d'éradication de la variole entre 1958 et 1966. Ce programme suit essentiellement une stratégie de vaccination intensive. Puis, de 1967 à 1980, c'est un programme global intensifié d'éradication de la variole qui est mis en place. L'objectif est de vacciner 80% de la population mondiale sur une période de 2 à 3 ans ^{Begue P 2001}. En plus des vaccinations, un réseau de surveillance est mis en place. Il vise à dépister et à éliminer les derniers foyers de variole. Le 8 Mai 1980, les 154 états membres de l'OMS représentés par leurs délégués valident les conclusions de la commission mondiale pour la Certification de l'Eradication de la Variole qui sont les suivantes :

"1 L'Eradication de la variole est réalisée dans le monde entier

2 Il n'existe pas d'éléments d'appréciation permettant de penser que la variole fera sa réapparition en tant que maladie endémique. "

13c Suppression de l'obligation vaccinale contre la variole en France

Dès les années 1970 la question du maintien de l'obligation de la vaccination contre la variole est régulièrement posée en France. La mobilisation se fait surtout autour des accidents post-vaccinaux. En l'absence de foyers endémiques sur le sol Français le gouvernement a du mal à justifier le maintien de cette obligation.

En 1984, 4 ans après l'éradication officielle de la variole, l'obligation de vaccination contre la variole est supprimée en France.

Aujourd'hui la vaccination contre la variole n'est plus pratiquée. Quelques souches du virus sont conservées dans certains laboratoires. Cependant, l'incidence qu'aurait une nouvelle épidémie sur une population non immunisée n'est pas négligeable. La question du bioterrorisme est ainsi régulièrement soulevée.

2 1930 à 1960 : mise en place d'autres obligations vaccinales : contextes historiques et évolution

2.1 Vaccination contre la diphtérie, en 1938

2.1.a La pathologie

La diphtérie est une pathologie causée par une bactérie : *Corynebacterium diphtheriae*. Sa toxicité est due à une toxine : la toxine diphtérique, produite par la bactérie. L'homme est le réservoir exclusif du germe. La contagion se fait le plus souvent directement de manière inter-humaine par le biais des sécrétions rhinopharyngées, et, plus rarement, par la voie oculaire ou auriculaire, ou indirectement par des objets contaminés.

Pathogénie et tableau clinique :

L'infection peut être locale ou systémique :

-infection locale : l'infection est située au niveau de la muqueuse des amygdales, du pharynx, du nez et de la conjonctive. Il peut aussi arriver que la contamination se fasse au niveau de cicatrices et lésions cutanées : les bactéries pénètrent, se multiplient, et produisent de la toxine provoquant localement des lésions cellulaires. La réaction inflammatoire provoque ensuite la formation d'une pseudo-membrane diphtérique qui peut s'étendre jusqu'au pharynx et conduire ainsi à une obstruction des voies aériennes.

-infection systémiques : en général, l'intoxication systémique survient après l'infection aiguë : il y a une dégénérescence parenchymateuse du cœur, du foie, des reins, des surrénales et enfin une paralysie des nerfs moteurs crâniens.

Les séquelles et la mortalité peuvent être très élevées : d'autant plus que le diagnostic est posé tardivement.

Traitement :

Le traitement se compose d'une sérothérapie antitoxinique complétée par l'administration d'antibiotiques : pénicillines ou macrolides.

2.1b Épidémiologie au début du XXème siècle et obligation vaccinale

A la fin du XIXème siècle on considère la diphtérie comme la première cause de mortalité infantile. En 1924n la diphtérie est la cause de trois mille décès en France ^{Begue B 2014}.

La vaccination contre la diphtérie est rendue obligatoire en 1931 pour tous les enfants entrant en collectivité. Puis en 1938, la loi du 25 Juin rend la vaccination anti-diphtérique obligatoire pour toute la population. Il faut néanmoins attendre 1945 pour que la généralisation de la vaccination contre la diphtérie soit réellement effective.

On constate alors, à partir du milieu du XXème siècle une chute importante du nombre de cas et de décès causés par la diphtérie. Ainsi avant 1950, en France, l'incidence annuelle de la diphtérie est de 100 à 1000 cas par million d'habitants et la mortalité annuelle est de 50 à 100 décès par million d'habitants. Après 1990, la morbidité et la mortalité sont de 0 par million d'habitants. ^{Anonymous 1999}

21c Evolution de l'obligation et perspectives

Aujourd'hui la diphtérie est considérée comme éliminée dans un grand nombre de pays, dont la France. Le maintien de l'obligation vaccinale peut alors apparaître comme un paradoxe. Se pose la question de l'importance du maintien d'un niveau de couverture vaccinale élevé.

En Russie, dans les années 1990, le pays est en plein bouleversement politique et la pauvreté augmente fortement. La vaccination contre la diphtérie est en partie abandonnée. On assiste alors à une épidémie massive de diphtérie dans le pays. On dénombre 250 000 cas et plus de 4 000 morts entre 1992 et 1997 ^{Begue P 2001}. A cette occasion, il a aussi été constaté que l'immunité post-vaccinale diminuait progressivement. L'OMS a donc recommandé de réaliser régulièrement des rappels avec le vaccin anti-diphtérique.

En France, il est recommandé d'effectuer un rappel contre la diphtérie tous les dix ans pour tous les adultes depuis le 18 Mars 2005. Les quatre cas observés entre 2002 et 2010 en France, ont été importés de Chine, Russie et Madagascar par des sujets incomplètement ou non vaccinés. ^{Anonymous 2012}

De plus, une surveillance de la diphtérie est réalisée et repose sur la déclaration obligatoire des cas. Toute suspicion de diphtérie doit être déclarée par téléphone à l'agence régionale de santé qui en avisera aussitôt l'Institut de veille sanitaire et la direction générale de la Santé.

2.2 Vaccination contre la tuberculose : BCG, en 1949

2.2.a La tuberculose

La tuberculose est provoquée par une mycobactérie: *Mycobacterium tuberculosis*. Elle touche le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire) mais peut aussi être responsable de l'atteinte d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire).

La tuberculose se transmet par la dispersion de gouttelettes issues des sécrétions bronchiques des malades lorsqu'ils toussent. Seules les formes de tuberculose affectant l'appareil respiratoire sont contagieuses.

Après avoir été exposés au bacille de la tuberculose, environ 10% des personnes vont ensuite développer la maladie, dont une grande partie dans les premières années suivant l'infection. Anonymous 2004 a

Il existe donc une distinction entre infection tuberculeuse et maladie tuberculeuse. Ainsi, une personne avec une infection tuberculeuse et non une maladie tuberculeuse ne présente pas de signes cliniques et n'est pas contagieuse. Les enfants et les personnes immunodéprimées possèdent un risque plus élevé de développer une tuberculose maladie suite à une infection tuberculeuse. Anonymous 2004 a

Tableau clinique:

Une tuberculose pulmonaire est caractérisée par les signes cliniques suivants: une toux persistante, une fièvre persistante et des sueurs nocturnes, des émissions de sang lors de la toux, une perte de poids et une asthénie persistante.

Dans le cas d'une tuberculose extra-pulmonaire, les signes cliniques varient en fonction de la localisation de la maladie. Des examens bactériologiques (incluant examen microscopique, PCR et cultures) permettent de confirmer la maladie.

Traitement: La tuberculose évolutive est une maladie qui peut être traitée et guérie. Le schéma standard associe classiquement plusieurs antimicrobiens sur une durée totale de 6 mois. Cette prise en charge peut varier en fonction du contexte. La guérison nécessite un suivi et une observance rigoureux.

2.2.b Développement du BCG et obligation vaccinale (1949)

Le BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin) a été mis au point en 1921 par Calmette et Guérin. Il dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par atténuation après 230 passages sur des tranches de pomme de terre immergées dans de la bile bovine stérile. La version commercialisée de nos jours ne diffère de la préparation initiale que par ses méthodes et conditions de culture, le principe restant le même.

Dans les années 40, après les vaccinations contre la variole et la diphtérie, c'est vers le BCG que se tournent les pouvoirs publics.

Tout d'abord, en 1947 le BCG est rendu obligatoire pour les catégories de la population ayant des contacts inévitables et réguliers avec des tuberculeux contagieux : les élèves infirmières, les assistantes sociales, les étudiants en biologie et en médecine et les pupilles de l'état. On pratique en amont une intra-dermoréaction à la tuberculine et seules les personnes présentant une réaction négative sont vaccinées.

La loi étendant cette obligation vaccinale à toute la population est votée en décembre 1949 par l'Assemblée nationale. Elle fait partie d'un dispositif de lutte contre la tuberculose. Y sont associées des mesures d'isolement des malades et un développement de l'utilisation des tests tuberculiniques. La mise en place est complexe puisqu'il faut systématiquement effectuer un test de réaction à la tuberculine avant de vacciner les personnes.

En parallèle, c'est à cette période que se développe le discours anti-vaccinal français. Les "accidents vaccinaux" occupent une place centrale dans l'argumentaire de ceux qui s'opposent à l'obligation de vaccination. Ce sont les effets indésirables du vaccin anti-tuberculeux qui sont mis en avant. Le plus fréquent (390/ par million de vaccinations chez les jeunes enfants et 25 par million de vaccinations chez les sujets de 1 à 20 ans)^{Launay et al 2015} est une ulcération au site de l'injection pouvant évoluer vers une cicatrice peu esthétique. Plus rarement (pour 0.06 à 1.56 cas par million de vaccinations)^{Launay et al 2015}, il est observé essentiellement chez des sujets immunodéprimés des infections généralisées appelées bécégites (BCGites), pouvant évoluer vers le décès.

Néanmoins, la vaccination par le BCG occupe une place centrale dans le dispositif de lutte contre la tuberculose et des amendes sont prévues contre les personnes se soustrayant à cette obligation. —De plus, en 1964, la tuberculose devient une maladie à déclaration obligatoire.

On observe alors, progressivement, une diminution du nombre de tuberculoses maladies déclarées en France : on dénombre ainsi en moyenne 20275 cas entre 1972 et 1979; 13 900 cas entre 1980 et 1985 et 9-552 cas entre 1986 et 1990. Anonymous 2016_b

Au début des années 1990 l'incidence de la tuberculose cesse de chuter. Le taux de tuberculose maladie pour 100 000 habitants passe même de 14.9 en 1991 à 16.5 en 1993. Anonymous 2016_b

L'épidémie de VIH est en partie à l'origine de cette recrudescence. En effet, les personnes vivant avec le VIH ont entre 20 et 30 fois plus de risque de développer une tuberculose maladie que les personnes qui ne sont pas infectées par le VIH. A partir de 1994, grâce à l'introduction des trithérapies anti-VIH, l'incidence de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH diminue et l'incidence annuelle de la tuberculose en France reprend sa décroissance. Entre 2000 et 2005 on compte en moyenne 5933 cas de tuberculose maladie déclarés en France. Anonymous 2016 b

2.2.c Suspension de l'obligation (2007)

En 2007, l'obligation de vaccination par le BCG pour tous est suspendue. Trois principaux arguments sont mis en avant pour justifier ce changement de situation:

- En premier lieu la faible incidence de la maladie : le taux de déclaration pour 100 000 habitants est de 8.8 en France en 2007. Anonymous 2016 b

La maladie touche principalement les populations en situation de précarité (personnes sans domicile fixe), les migrants en provenance de régions comme l'Afrique subsaharienne où les prévalences de la tuberculose et de l'infection à VIH sont élevées, et les personnes âgées. Anonymous 2004 a

- Les effets indésirables du vaccin sont aussi mis en cause: principalement les complications loco-régionales telles que l'ulcération au site d'injection ou les lymphadénites régionales, cervicales ou axillaires. L'infection généralisée par le BCG reste plus rare.

- Enfin, c'est l'efficacité du vaccin BCG qui est controversée. La protection directe conférée par le BCG vis-à-vis de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire de l'enfant a été évaluée en moyenne entre 75 et 80% ^{Anonymous 2012}. En ce qui concerne la protection directe du BCG contre la tuberculose pulmonaire de l'adulte, les résultats sont contestés avec une très large gamme d'estimations de l'efficacité (de 0 à 80% en fonction des études). Ces divergences entre les études sont notamment associées aux différences entre les vaccins BCG utilisés, à la présence de mycobactéries atypiques, variable selon les régions, à l'intensité de la contamination, etc. ^{Anonymous 2012}

C'est donc la balance bénéfique/risque fortement variable et controversée du vaccin BCG qui entraîne la suppression de l'obligation vaccinale pour tous. A la place, a été mise en place une recommandation forte de vaccination précoce pour les enfants à risque élevé de tuberculose. Sont considérés comme à risque élevé de tuberculose (avis du CSHPF du 9 Mars 2007) les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilé dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des contacts réguliers avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Ile-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par les médecins à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse sont définies selon les estimations de l'OMS et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données. Elles comprennent: le continent africain dans son ensemble, le continent asiatique dans son ensemble y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient, les pays d'Amérique centrale et du sud, les pays d'Europe centrale et de l'est (y compris l'ex URSS), la Bulgarie, l'Estonie, la Hongrie, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, le Portugal et la Roumanie.

Il faut noter que la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG ne concerne pas les professionnels soumis à cette obligation (les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et pharmacie, ainsi que les étudiantes sages-femmes et les étudiants des professions médicales et sociales, les personnes qui exercent une activité dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale, les personnels des établissements pénitentiaires, le personnel soignant des établissements et des services de santé, les professionnels du secteur social (établissements pour personnes âgées, hébergement de personnes en situation de précarité, foyers de travailleurs migrants...), les assistantes maternelles, les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

2.2.d Après la suspension de l'obligation

En 2009 en France, le nombre de cas de tuberculose parmi les enfants de moins de 4 ans (109) est similaire à celui observé avant 2006 (112 cas par an en moyenne entre 2000 et 2005). De plus, le nombre de formes graves (méningites et milliaires) reste très faible. ^{Figoni et al 2009} Cependant, le nombre de cas parmi les moins de 4 ans augmente hors Ile-de-France et s'accompagne d'une augmentation de la proportion de cas non vaccinés. Ainsi, les données épidémiologiques ne montrent pas d'impact des nouvelles modalités de vaccination mais il convient de rester vigilant. En Suède, après l'arrêt de la vaccination généralisée en 1975, la couverture vaccinale des enfants à risque est restée très insuffisante. L'incidence de la tuberculose a alors rapidement augmentée parmi les enfants nés en Suède de parents étrangers. Ce n'est qu'en 1984 que l'incidence de la tuberculose dans les populations à risque a diminué, après que la couverture vaccinale

des enfants à risque se soit améliorée. L'évolution de la couverture vaccinale des enfants à risque doit donc être suivie avec attention.

2.3 Vaccination contre le tétanos (1952)

2.3.a Le Tétanos

Le tétanos est une toxi-infection due à une neurotoxine produite par un bacille anaérobie à Gram positif, *Clostridium tetani*. Cette bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux. Elle persiste dans les déjections animales et dans le sol sous forme sporulée, extrêmement résistante. *Clostridium tetani* pénètre dans l'organisme humain par l'intermédiaire d'une plaie cutanée. Si les conditions anaérobies sont réunies, il y a germination des spores et production de toxines au niveau de la plaie.

La tetanospasme est une neurotoxine puissante. Elle est composée de deux chaînes : A et B. La chaîne B se fixe à des récepteurs des motoneurones et permet la translocation de la chaîne A dans le neurone. La chaîne A remonte ensuite le motoneurone jusqu'à la corne antérieure de la moëlle. Elle détruit alors les composés protéiques de l'appareil d'exocytose neuronal.

Au final les neurones inhibiteurs ne libèrent plus de neurotransmetteurs et les influx inhibiteurs sur les motoneurones ne se font plus. On observe une augmentation du tonus musculaire et l'apparition de spasmes qui se déclenchent après des stimuli visuels ou acoustiques. Ces spasmes débutent en général au niveau du visage.

La maladie peut se présenter sous trois formes : généralisée, la plus grave et la plus fréquente: 80% des cas ^{Anonymous 2004 b}, localisée, affectant la région anatomique proche de la plaie ; ou céphalique, avec atteinte des nerfs crâniens.

La gravité du tétanos entraîne une hospitalisation prolongée en réanimation et une létalité de 25 % à 30 %. ^{Anonymous 2004 b}

Traitement : Le traitement se fait par administration précoce de sérum anti-toxinique. On peut aussi ajouter une sédation profonde et une mise au repos des muscles (curarisation).

Une antibiothérapie peut être mise en place avec du métronidazole ou de la pénicilline G.

2.3.b Vaccin contre le Tétanos et obligation en 1952

La vaccination contre le tétanos consiste en une injection d'anatoxine tétanique. L'anatoxine tétanique est immunogène mais ne présente pas de toxicité. Elle est obtenue en traitant une préparation de toxine par le formaldéhyde. Le vaccin est considéré d'une efficacité et d'une innocuité quasiment parfaites ^{Anonymous 2004 b} Certains effets indésirables rares ont néanmoins été observés, incluant des épisodes fébriles modérés et encore plus rarement des réactions systémiques de type urticaire généralisé, anaphylaxie ou trismus.

Anonymous 2012

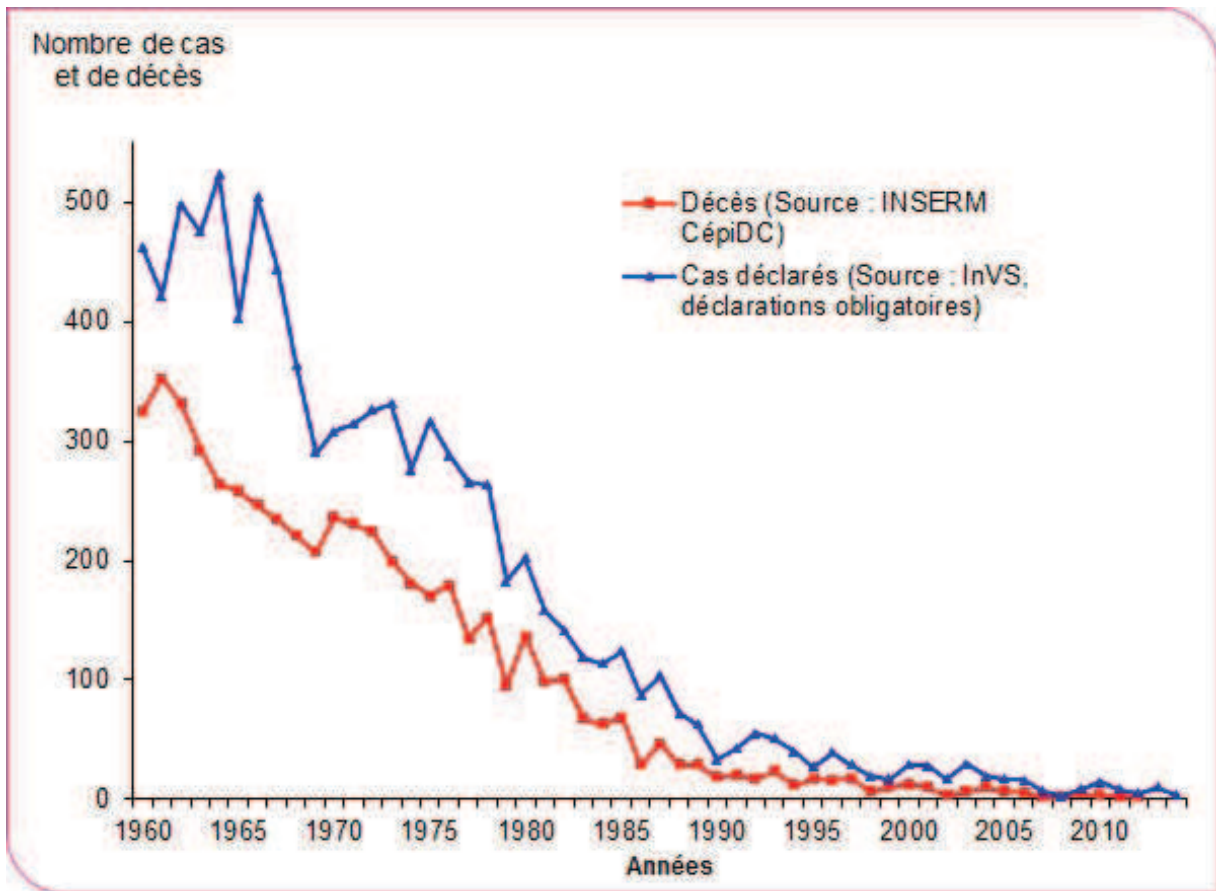
La durée de l'immunité conférée par le vaccin est évaluée en moyenne à 10 ans. Ainsi, après la primo vaccination (2 doses administrées à au moins un mois d'intervalle, suivies d'une troisième 6 à 12 mois après la deuxième), il est nécessaire d'effectuer un rappel entre l'âge de 16 et 18 ans, puis tous les 10 ans. ^{Anonymous 2012}

La vaccination par l'anatoxine représente le seul moyen de lutte contre le tétanos. En effet, l'infection, contrairement au vaccin, ne confère aucune protection car il n'y a pas de production d'anticorps. De plus, la source de *Clostridium tétani* étant tellurique et inépuisable, l'éradication du tétanos est impossible.

La vaccination tétanique est obligatoire chez les militaires depuis 1936, puis pour toute la population à partir de 1952. Le tétanos fait de plus partie des maladies à déclaration obligatoire. Les cas à déclarer sont les cas de tétanos généralisés.

A partir de la généralisation de la vaccination contre le tétanos a été constatée une forte diminution de la morbidité et de la mortalité du tétanos en France :

Figure 1 : Le tétanos en France de 1960 à 2014 : morbidité et mortalité ^{Anonymous 2004 b}



2.3.c Epidémiologie du tétanos aujourd'hui

Malgré la généralisation de la vaccination anti-tétanique, le tétanos n'a pas complètement disparu en France. On compte en moyenne moins de 20 cas déclarés chaque année : 28 en 2001, 17 en 2005 et 8 en 2009. ^{Anonymous 2012}

Les données de surveillance ont montré que la maladie affecte en majorité les tranches d'âge les plus élevées de la population (entre 2005 et 2014, 78% des 95 cas déclarés avaient 70 ans et plus) ^{Anonymous 2004 b} et principalement les femmes (72%) ^{Anonymous 2004 b}. Ces chiffres s'expliquent par une politique de rappel qui n'est pas toujours bien respectée. La disparité hommes/femme se justifie par le service militaire au cours duquel les vaccinations des hommes étaient mises à jour.

Cependant, en 2004, un cas a été déclaré chez un adolescent de 14 ans. Ses parents étant opposés à la vaccination il n'avait jamais été vacciné. Une plaie provoquée par une écharde était à l'origine de l'infection. Il a pu recevoir une injection d'anatoxine mais sans rappels ultérieurs, refusés par les parents, l'immunité obtenue sera limitée dans le temps.

2.4 Vaccin contre la poliomyélite (1964)

2.4.a La poliomyélite

L'agent responsable de la poliomyélite est un poliovirus de la famille des *Picornaviridae* et du genre entérovirus. Il existe trois types de poliovirus responsables de la maladie Anonymous 2004 c: sérotype 1, sérotype 2, et sérotype 3. Le seul réservoir est l'homme, et il est constitué par les personnes infectées par le virus. La transmission est soit directe inter-humaine (féco-orale ou respiratoire), soit indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Une personne infectée peut contaminer d'autres personnes sans avoir développé les symptômes de la maladie. Très stable, le virus peut demeurer viable dans l'environnement pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois, en fonction de la température, de l'humidité, de l'ensoleillement, de la concentration en matière organique et de la présence de bactéries aérobies.

Pathogénie et tableau clinique :

Après infection, les entérovirus se multiplient d'abord dans les tissus locaux nasopharyngés puis intestinaux. Ils gagnent ensuite le système lymphatique et peuvent passer dans le sang. L'infection peut se traduire par un état fébrile, une sensation de malaise, des céphalées, des troubles gastro-intestinaux et une raideur de la nuque ou du dos. Mais, il arrive que l'infection soit totalement inapparente.

Chez une petite proportion d'individus, les virus peuvent gagner les tissus nerveux. Le poliovirus atteint la corne antérieure de la moelle et se multiplie dans les motoneurons. Il existe selon les atteintes, 3 formes de poliomyélite différentes :

- la forme spinale : elle comprend la destruction de motoneurones qui entraîne des paralysies flasques irréversibles des muscles et des extrémités.
- la forme bulbaire : elle est caractérisée par une perturbation circulatoire et des lésions des centres respiratoires.
- la forme encéphalitique : elle provoque des troubles neurovégétatifs et autres formes neurologiques.

Les séquelles, invalidantes, peuvent être définitives.

En l'absence de politique vaccinale, le taux d'infection dans les foyers comprenant de jeunes enfants peut atteindre 100%. La proportion des infections qui évoluent vers des formes paralytiques est de l'ordre de 1/1000 chez le petit enfant et de 1/75 chez l'adulte, selon le type de virus en cause et les conditions socio-économiques. ^{Anonymous 2012}

Le diagnostic est essentiellement virologique, on recherche le virus à partir de prélèvements de la gorge et des selles et parfois du liquide céphalmo-rachidien (LCR). On réalise alors la confirmation du diagnostic du poliovirus et de son type.

Traitement : Il n'existe aucun traitement curatif.

2.4. b Vaccins anti-poliomyélitiques injectable et oral (VPI et VPO)

Il existe deux types de vaccins contre la poliomyélite: le vaccin inactivé injectable contre la poliomyélite (VPI) et le vaccin anti-poliomyélitique oral (VPO).

Le vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPI) est injectable et a été le premier mis au point, par Jonas Salk en 1955. Il est produit à partir de souches sauvages pathogènes inactivées par le formol. Ce vaccin est considéré comme efficace et très sûr et il peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées. L'efficacité calculée du vaccin est comprise entre 80 et 90% ^{Anonymous 2012}. Pour conserver son efficacité, il nécessite néanmoins des injections régulières de rappel.

Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) a été conçu peu de temps après le VPI. Il a été mis au point par Albert Sabin en 1961. Il est constitué de souches virales atténuées appartenant aux trois sérotypes. Les souches atténuées du virus ont une capacité réduite à atteindre le système nerveux central mais elles demeurent capables de se multiplier dans l'intestin. Elles induisent ainsi une immunité durable aussi bien sérique que locale. Cette immunité intestinale permet de contrôler la multiplication et l'excrétion des virus. Le VPO permet donc de limiter la circulation du poliovirus en diminuant le nombre d'excréteurs potentiels. Il s'agit de son intérêt majeur. L'inconvénient principal du VPO est lié à la variation génétique des souches vaccinales. Parfois, en se multipliant chez les sujets vaccinés, ces souches perdent leur caractère atténué et peuvent ainsi être à l'origine de nouvelles souches pathogènes et se disséminer dans l'environnement. Cela est à l'origine de cas de "poliomyélite paralytique associée à la vaccination" ou PPAV, maladie au cours de laquelle des souches de poliovirus d'origine vaccinale sont retrouvées dans les selles et/ou le système nerveux central (SNC) des patients. Cette maladie iatrogène a été observée aussi bien chez des individus vaccinés récemment avec le VPO que chez des individus non vaccinés vivant au contact de personnes vaccinées saines. Pour 2.5 millions de doses de VPO administrées, on dénombre environ 1 cas de PPAV, mais ce nombre peut parfois atteindre dans certaines circonstances 1 cas pour 200 000 doses.^{Radu}

En résumé: Dowdle, Melnick, Minor, Who

Tableau 3 : Comparaison VPI/VPO

	Avantages	Inconvénients
VPI	<p>Innocuité optimale: utilisable chez les sujets immunodéprimés</p> <p>Utilisé en combinaison avec d'autres vaccins injectables (DTP)</p>	<p>Immunité à durée limitée nécessitant des rappels réguliers</p> <p>Très faible immunité intestinale, donc peu d'effet sur la circulation du virus</p> <p>Onéreux</p>
VPO	<p>Immunité durable (humorale et locale)</p> <p>Immunité intestinale limitant la circulation du virus</p> <p>Peut être administré par du personnel peu qualifié</p> <p>Peu coûteux</p>	<p>Instabilité génétique et phénotypique (rars cas de PPAV ; transmission par contact de souches non certifiées)</p> <p>Taux de séroconversion plus faible dans certaines conditions (saison des pluies ; diarrhée; interférences avec autres entérovirus ; allaitement et anticorps maternels)</p> <p>Déconseillé chez les sujets immunodéficients (PPAV ; excrétion à long terme chez certains d'entre_eux)</p> <p>Inactivé par la chaleur (impose une chaîne du froid stricte).</p>

2.4.c Obligation vaccinale en France et dans le monde

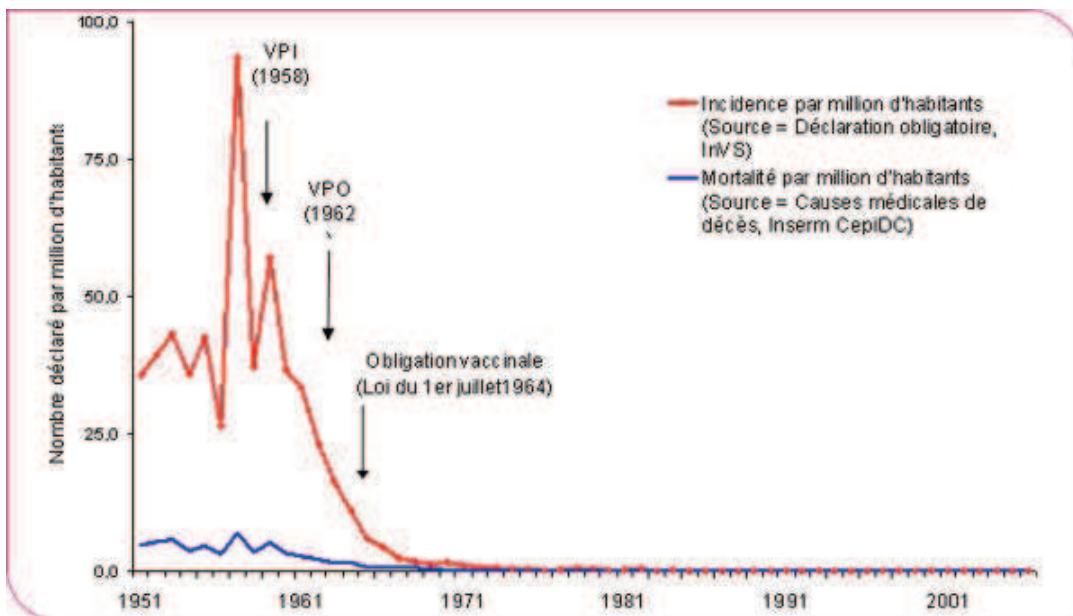
En France, le vaccin inactivé est le premier vaccin contre la poliomyélite à intégrer le calendrier vaccinal en 1958. En 1962, le vaccin oral a lui aussi été ajouté. En Juillet 1964

la vaccination contre la poliomyélite est rendue obligatoire pour tous les jeunes adultes de moins de 30 ans. Dans les années qui suivent, les deux vaccins sont utilisés avec une prédominance pour le vaccin oral atténué. En 1982, des cas de poliomyélite liés à la vaccination par le vaccin oral ont été déclarés et depuis le vaccin inactivé est le seul recommandé par la direction générale de la Santé. L'utilisation du vaccin oral est alors réservée aux situations épidémiques et il n'est plus disponible pour la vaccination de routine en France. La déclaration de tout cas de poliomyélite aiguë quelle qu'en soit la forme clinique est obligatoire.

En 1990, pour la première année, aucun cas de poliomyélite dû à une souche sauvage autochtone n'a été déclaré en France, et cette situation persiste depuis. ^{Anonymous 2012}

Depuis janvier 2000, le réseau de surveillance des entérovirus a renforcé la surveillance afin de pouvoir détecter une importation éventuelle de poliovirus, quelque soit le contexte clinique. Aucun poliovirus sauvage n'a été retrouvé mais des poliovirus vaccinaux ont pu être détectés chez des enfants ou des nourrissons venant ou ayant séjourné dans un pays où se pratique la vaccination avec le vaccin atténué.

- Figure 2 : La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2006 : ^{Anonymous 2004 c}



Cependant, l'obligation de vaccination contre la poliomyélite est maintenue afin de maintenir une couverture vaccinale suffisamment élevée. En effet, il existe toujours une circulation des souches virales dans d'autres pays.

A l'échelle mondiale, un plan d'éradication de la poliomyélite a été mis en place par l'OMS en 1988. Depuis 2013, ce plan d'éradication est passé en phase finale. L'objectif est dans un premier temps de stopper la transmission du virus par une vaccination de masse par le vaccin oral. Ensuite, il est prévu de retirer le VPO pour finaliser l'éradication avec le VPI.

3 A partir des années 70, les recommandations prennent le pas sur les obligations

3.1 années 70 : le début de la vaccination contre la grippe :

3.1.a Le virus de la grippe et son épidémiologie

La grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse, cosmopolite, due à un virus non spécifique de l'homme, *Myxovirus influenzae*. Il existe 3 types du virus A, B, C, tous pathogènes, mais qui ne présentent pas d'immunogénicité croisée entre eux. Les virus grippaux sont caractérisés par leurs fréquentes mutations. Les virus grippaux de type A circulent chez de nombreuses espèces animales (canards, poulets, porcs, chevaux, phoques...) alors que les virus grippaux de type B circulent essentiellement chez l'Homme. Les virus du type A sont divisés en sous-types qui se caractérisent par leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (H au nombre de 18) et la neuraminidase (N au nombre de 11). Les virus de type C ont un énorme réservoir aviaire constitué par les oiseaux aquatiques mais ne sont actuellement pas considérés comme des pathogènes humains.

Pathogénicité et tableau clinique : les virus *influenza* se transmettent par voie respiratoire notamment par l'intermédiaire de gouttelettes mais sont aussi manuportés et transmis par contact direct ou indirects. Ils se multiplient ensuite dans les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures. Cliniquement, on observe après une incubation très courte de 2-3 jours maximum un début brutal avec une fièvre élevée, une asthénie, une toux, des arthralgies, des myalgies et une faiblesse générale. L'évolution vers une pneumonie virale est possible entraînant des complications plus sévères (trachéobronchite hémorragique)., mais les complications sont le majoritairement liées à des surinfections bactériennes notamment par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, survenant sur les lésions tissulaires entraînées par le virus.

Après la chute de la température, l'asthénie peut perdurer durant une à deux semaines.

Le risque de complications sévères est plus élevé chez les enfants et chez les plus de 65 ans. Chez les enfants, le risque des décès est dix fois plus élevé dans la tranche des 1-12 mois. Anonymous 2012

Traitement : les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir) montrent une efficacité contre les souches virales A et B, à condition qu'ils soient administrés dès les premiers signes de la maladie, en pratique dans les 48 premières heures.

Épidémiologie: les infections par les virus *influenza* de type A et B surviennent sur un mode épidémique en hiver dans les pays occidentaux de l'hémisphère Nord. Cependant, dans d'autres zones géographiques comme en Asie du sud-est, ces infections sont endémiques et surviennent tout au long de l'année. La variabilité des virus grippaux est importante avec chaque année une évolution biologiquement significative liée à des mutations déterminant des "glissements" antigéniques, modifications mineures de l'antigénicité. De plus, les virus grippaux peuvent être à l'origine de pandémies provoquant des millions de cas et une mortalité élevée. Une pandémie grippale est une épidémie qui sévit au niveau d'une zone géographique très étendue après l'apparition d'un nouveau sous-type de virus grippal de type A résultant d'une modification antigénique majeure qualifiée de saut antigénique.

Ces pandémies surviennent régulièrement et font partie du cycle normal du virus chez l'homme. Elles surviennent lorsqu'un nouveau virus grippal touche l'homme. La population n'est que peu ou pas protégée contre ce virus. Au cours du XXème siècle trois grandes pandémies de grippe ont été dénombrées. La première est celle de la "grippe espagnole" en 1918/1919. Le virus responsable, A(H1N1) a touché le monde entier. Selon l'OMS, au moins 40 millions de personnes en seraient décédées. Les pandémies suivantes ont été moins sévères: en 1957/1958 la "grippe asiatique», virus A(H2N2) et en 1968/1969 la "grippe de Hong-Kong», virus A(H3N2).

En 2009, une nouvelle pandémie est survenue, due à un nouveau virus A(H1N1) pdm09. Il contient des gènes d'origines porcine, aviaire et humaine. ^{Anonymous 2010 a}

3.1. b Les vaccins

Les vaccins utilisés sont des vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des œufs de poule embryonnés. Les vaccins sont composés de trois souches de virus différentes : deux de sous-type A et une de sous-type B. Il existe deux types de vaccin grippal :

- les vaccins inactivés injectables, composés soit d'antigènes de surface du virus soit de virions fragmentés.
- le vaccin vivant atténué administré par voie intranasale (Fluenz®). L'atténuation du virus est liée à l'utilisation de souches virales qui ne peuvent se répliquer au dessus de 39°C pour les souches A, et 37°C pour les souches B. Ainsi, le virus peut se multiplier au niveau du nasopharynx, entraînant une réponse immunitaire, sans pouvoir se disséminer au niveau des voies respiratoires inférieures et des poumons.

En raison de la grande variabilité des souches virales circulantes la composition du vaccin est modifiée chaque année. Le choix des souches vaccinales est déterminé par l'OMS pour la saison grippale suivante en fonction des données épidémiologiques. La composition du vaccin est choisie plusieurs mois avant la saison hivernale : en Février-Mars pour l'hémisphère Nord et en Octobre pour l'hémisphère Sud. Pour que la vaccination soit efficace il faut donc que les souches virales vaccinales correspondent bien aux souches virales circulant.

En France on utilise en majorité le vaccin trivalent inactivé administré par voie intramusculaire. Son efficacité est difficile à établir avec précision : elle serait de l'ordre de 60 à 90% selon les vaccins et les catégories de personnes, variant notamment de manière importante en fonction de l'âge d'administration.^{Anonymous 2012} De plus, il ne faut pas oublier que la persistance des anticorps est limitée dans le temps, et leur inadaptation au fil du temps généralement croissante vis-à-vis des souches virales circulant . Les études sur l'efficacité du vaccin antigrippal montrent que la protection conférée est d'autant plus significative que les effets considérés sont plus sévères.^{Launay et al 2015} Ainsi, le vaccin permet surtout de réduire fortement les conséquences les plus graves de la maladie : surinfections bactériennes, pneumonies, hospitalisations et décès associés).

Le vaccin anti-grippal est bien toléré. Les réactions les plus fréquentes sont des réactions générales de type fièvre, nausée, myalgie et autres symptômes d'allure grippale. Les autres effets indésirables sont beaucoup plus rares_:

-les réactions de type allergiques telles que l'urticaire, l'asthme et anaphylaxie surviennent dans 9 cas pour 10 millions de doses.^{Anonymous 2012}

-des troubles neurologiques ont aussi été observés : encéphalopathies (1 cas/3 millions de doses), convulsions (1 cas/ 3 millions de doses).

3.1.c Recommandations

C'est dans les années 1970 que la vaccination contre la grippe prend réellement de l'ampleur en France. En effet, l'épidémie de la "grippe de Hong-Kong" en 1969 fait de nombreuses victimes en Europe Occidentale. L'automne suivant les autorités Françaises appellent les populations à se faire vacciner. Une campagne d'information d'envergure est mise en place et elle est un succès. On assiste même à une pénurie de vaccins en Octobre 1970:

"Les Français habituellement réticents aux vaccinations préventives ont, du jour au lendemain répondu en masse à cet appel. Les stocks prévus sont devenus insuffisants et, ces jours-ci, il est très difficile de se procurer un vaccin contre la grippe".^{Anonymous 1970}

A l'époque, le vaccin contre la grippe n'est pas remboursé ce qui va donner lieu à de nombreux débats. Certains parlementaires militent pour une entrée du vaccin antigrippal dans le schéma vaccinal Français, ceci afin de pouvoir obtenir un remboursement par l'assurance maladie. Le gouvernement refuse en avançant pour arguments l'efficacité et la durée d'action modérées du vaccin. Il considère de plus qu'une vaccination de l'ensemble de la population n'est pas justifiée.

Voici un extrait du *journal officiel* du 17 Novembre 1970:

"M. Marcel Guislain demande à M. le ministre de la santé publique et de la sécurité sociale s'il n'envisage pas de rendre obligatoire la vaccination contre la grippe. Cette vaccination ne présente aucune gravité. La grippe cause de nombreux décès dans la population chaque fois qu'une épidémie sévit. Aussi il paraît intéressant, malgré une immunité qui ne semble pas définitive, de mettre principalement les enfants des écoles et les vieillards l'abri de cette affection et le meilleur moyen est de rendre la vaccination obligatoire avec remboursement par la sécurité sociale du vaccin et de l'acte médical nécessaire. (...) Réponse. Il convient tout d'abord de rappeler que dans l'immense majorité des cas la grippe guérit, sans séquelles, en quelques jours. C'est pour cette raison que la vaccination anti-grippale a toujours été considérée comme sélective et, à ce titre, réservée aux sujets que leur âge ou leur état de santé rend particulièrement exposés aux complications de la maladie. Par ailleurs, la grippe est provoquée par de nombreux virus antigéniquement différents et, pour qu'un vaccin soit efficace au cours d'une épidémie donnée, il est indispensable qu'il soit préparé à partir du virus identifié chez les premiers malades. Cette particularité qu'on ne rencontre pas dans les autres maladies transmissibles (la poliomyélite ou le tétanos par exemple) rend impossible la constitution de stocks importants de vaccin et la mise en œuvre de la vaccination avant le début de la pandémie. En outre, selon les experts de l'Organisation mondiale de la santé, l'efficacité de la vaccination antigrippale ne dépasse pas 60 p. 100 et sa durée d'action est d'environ cinq à six mois. Or, pour qu'une vaccination soit rendue obligatoire, il est nécessaire que son efficacité et sa durée d'action soient suffisantes et également que le vaccin puisse être standardisé. Ce n'est pas le cas pour la grippe. Il n'apparaît donc pas opportun de rendre obligatoire la vaccination antigrippale. Une telle mesure n'a d'ailleurs encore jamais été prise dans aucun pays. Pour les raisons exposées ci-dessus, il semble également impossible de prévoir un remboursement généralisé de la vaccination par la

sécurité sociale. Toutefois, sur leur fonds d'action sanitaire et sociale, les caisses primaires d'assurance maladie pourront procéder au remboursement dans les cas qui paraissent les plus justifiés, et notamment pour les jeunes enfants et les personnes âgées. "

Le refus du passage à l'obligation vaccinale contre la grippe marque un tournant dans la politique vaccinale Française. A partir de ce moment plus aucun vaccin ne deviendra obligatoire pour l'ensemble de la population.

Aujourd'hui le vaccin contre la grippe est recommandé et remboursé pour une certaine partie de la population. La politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles le virus représente un danger : l'accent est mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité.

Selon le calendrier vaccinal de 2015 la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée et remboursée pour :

- Les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus.
- Les femmes enceintes quel-que soit le trimestre de la grossesse.
- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de six mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'affection de longue durée (ALD) 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
 - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ;

- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une hypertension artérielle pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme grave justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.
- L'entourage familial des nourrissons âgés de moins de six mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une ALD (cf. supra).

- Les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m².
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Les professionnels de santé libéraux en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère : médecin généraliste, infirmier, sage-femme, pédiatre, pharmacien titulaire d'officine, masseur-kinésithérapeute.

En plus de la vaccination préventive pour les populations à risque, un réseau de surveillance de la grippe est coordonné par l'institut national de veille sanitaire (InVS). Il a pour objectif la détection précoce et le suivi des épidémies grippales en France, la surveillance des souches grippales en circulation et l'identification des populations les plus sévèrement touchées par la grippe.

3.1.d Gestion de la pandémie de 2009 en France

En juin 2009, l'OMS déclare la survenue d'une pandémie de grippe, due à un nouveau virus, A(H1N1). Dès juillet 2009, le gouvernement français s'engage dans une campagne de vaccination de masse. Le Haut Conseil de la Santé Publique avertit alors les pouvoirs publics qu'à cause du retard de la mise en place de la vaccination par rapport à l'installation de la pandémie, celle-ci ne permettrait pas d'enrayer la progression de la pandémie. La vaccination devrait être considérée comme une mesure de protection individuelle ciblée chez les personnes à risque. Malgré cela, toute la population est appelée à se faire vacciner après l'achat de 94 millions de doses vaccinales en juillet.

Rousset et al

La vague pandémique s'installe en France début octobre 2009 et durera 10 semaines. Fin décembre, 10.1% de la population a été vaccinée et 11.1% en a l'intention. Les adultes appartenant à un groupe prioritaire sont significativement plus vaccinés (27.6% contre 7.7%). Seulement 37.1% de la population considère alors que la grippe pandémique est grave et la vaccination pandémique a été refusée par 78.8% des adultes qui considèrent la vaccination comme une mesure de protection individuelle dont les

risques excèdent généralement les bénéfices.^{Rousset et al} La vaccination pandémique a ainsi principalement été vécue chez les adultes comme une mesure de protection individuelle et non comme une mesure de santé publique permettant d'enrayer la progression de la pandémie.

Au final, il est estimé qu'environ 13 à 14% de la population de France métropolitaine a été infectée par le virus contre habituellement 3 à 8% pour la grippe saisonnière^{Murgue 2012}. Au 13 avril 2010, 1334 cas graves avaient été signalés dont 14% chez des enfants. Un pour cent des cas a entraîné une hospitalisation.^{Rousset et al} Trois cent douze décès liés à la grippe ont été signalés dont 9% chez des enfants de moins de 15 ans et 16% chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque connus.^{Rousset et al}

3.2 La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (1986) :

Le vaccin ROR combine les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Cette association vise à simplifier le geste vaccinal et à étendre la protection conférée.

3.2.a La rougeole

La rougeole est une pathologie due à un virus du genre *Morbillivirus* et de la famille *Paramyxoviridae*. Le seul réservoir du virus est humain. La rougeole se transmet surtout par voie aérienne, à partir des sécrétions naso-pharyngées, et plus rarement par des objets contaminés.

L'infection commence au niveau du pharynx puis elle se généralise dans la plupart des cas (90 %). Plusieurs phases se succèdent ensuite :

- une phase catarrhale dont les symptômes ne sont pas spécifiques

- un stade de prodromes au cours de laquelle on observe : de la fièvre, une conjonctivite, des éternuements, une toux et l'apparition de taches de Köplik sur la muqueuse buccale. Il existe une inflammation progressive des voies respiratoires qui peut aller d'une simple pharyngite jusqu'à la pneumonie.

- enfin se développe un exanthème morbillieux maculo-papuleux typique. Dans les cas non compliqués s'en suit une chute de la température et la guérison.

Les complications possibles sont nombreuses et peuvent être sévères :

- pneumonie de la rougeole (pneumonie à cellules géantes): 1 à 6% ^{Anonymous 2012}

- otites dans 7 à 9 % des cas ^{Anonymous 2012}

- encéphalite de la rougeole, dont la fréquence est estimée entre 0.5 et 1 pour 1000 cas de rougeole. ^{Anonymous 2012} Il en existe plusieurs types, l'évolution est fonction du type d'encéphalite :

Tableau 4 : Encéphalites de la rougeole

	Délai d'apparition	Probabilité d'apparition	Spécificités	évolution	mortalité
Encéphalite aiguë post-éruptive	1 à 2 semaines après l'exanthème	1 cas sur 2000	Réaction auto-immune contre la myéline basique	Peut évoluer vers des cas de paralysie, de délirium, un coma, la mort	10 à 20%
Encéphalite aiguë infectieuse progressive	6 à 10 mois après l'exanthème	Uniquement chez les sujets immunodéprimés	Le virus pénètre dans le cerveau et se multiplie dans les neurones et les cellules gliales	Décès	100%
Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)	Plusieurs années après l'affection aiguë	1/100000	Dans le cerveau, on retrouve des virus génétiquement variant	Progressive, elle conduit progressivement à la perte des fonctions cérébrales puis au décès.	100%

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la rougeole.

En France, avant la mise en place d'une vaccination de routine des nourrissons, plus de 500 000 cas survenaient en moyenne chaque année. Au début des années 1980, entre dix et trente encéphalites aiguës et un nombre identique de panencéphalites sclérosantes subaiguës (PESS) étaient recensées. Jusqu'en 1988, le nombre de décès annuels dus à la rougeole se situait entre 15 et 30. ^{Anonymous 2012}

Le vaccin contre la rougeole a été commercialisé en France en 1968. On observe, à partir de la fin des années 80 une nette diminution du nombre de cas de rougeole en France. ^{Anonymous 2012} Il a aussi été montré que la vaccination a eu un impact sur le nombre de complications faisant suite à une infection par le virus de la rougeole. Le nombre de PESS est passé de 25 en 1980 à 3 en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalopathies aiguës recensées a également fortement diminué, passant de 20 à 30 cas au début des années 80 à moins de 5 cas en 1995-1996. ^{Anonymous 2012}

3.2.b Les oreillons

Les oreillons sont dus à un paramyxovirus, virus à ARN de la famille *Paramyxoviridae*. Le réservoir est strictement humain. C'est une maladie très contagieuse, relativement bénigne.

Elle touche en majorité les enfants et la transmission se fait par la salive. L'infection est inapparente dans 30% des cas. ^{Anonymous 2012} La manifestation la plus caractéristique est une atteinte au niveau des parotides. D'autres localisations sont également possibles incluant :

- les méninges, associées à la méningite ourlienne qui est bénigne la plupart du temps. Il s'agit de la complication la plus fréquente qui apparaît dans 5% des cas ^{Anonymous 2012}.
- les nerfs crâniens, souvent associées à une encéphalite et pouvant entraîner une surdité. La surdité vraie et définitive est rare mais de surdités transitoires s'observent dans 4% des cas. ^{Anonymous 2012}

- le pancréas, associées à des vomissements et douleurs abdominales, d'évolution généralement bénigne.

- les testicules, l'orchite s'observant surtout après la puberté, et pouvant être à l'origine d'une stérilité.

Il existe d'autres localisations, plus rares, comme le myocarde, la thyroïde et la plèvre.

En France, la maladie survient chez l'adulte dans plus de 10% des cas. Elle est alors plus prolongée et plus souvent compliquée.

Le traitement est uniquement symptomatique et inclut la plupart du temps l'isolement de l'enfant.

Avant le début de la vaccination en France on évaluait à plusieurs centaines de milliers le nombre de cas d'oreillons par an. Le vaccin contre les oreillons a été mis sur le marché en France en 1983. L'incidence de la maladie était estimée à 859 cas pour 100 000 habitants en 1986 et a chuté rapidement avec l'introduction de la vaccination : en 2011 elle était estimée à 9 cas pour 100 000. ^{Anonymous 2012} Aujourd'hui en France, le vaccin monovalent contre les oreillons n'est plus disponible, les seuls vaccins disponibles contre les oreillons sont les vaccins trivalents Rougeole-Oreillons-Rubéole.

3.2.c La rubéole

La rubéole est une maladie due à un rubella-virus de la famille *Togaviridae*. Le virus se transmet par voie aérienne.

C'est une maladie infantile et de l'adolescent de nature bénigne : le virus commence par se multiplier dans la muqueuse des voies aériennes supérieures. Ensuite, l'infection se généralise. Le plus souvent il y a apparition d'adénopathies en particulier au niveau de la cervical et rétro-auriculaire. Après 8 à 14 jours se développe un exanthème maculeux fait de petites tâches rouges qui vont s'étendre à partir du visage vers les faces d'extension des extrémités. Les complications sont rares et sont presque toujours de bon pronostic ; on peut citer l'encéphalite, l'arthralgie ou encore le purpura thrombopénique.

L'essentiel de la gravité de la rubéole tient à la possibilité d'une contamination fœtale par le virus chez une femme non immunisée et infectée durant la grossesse. En cas de primo-infection chez la mère, le risque de transmission fœtale est d'environ 90% avant onze semaines d'aménorrhée et décroît ensuite pour atteindre 25% entre la 23^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée. Pendant la phase de virémie de la mère, le virus peut se multiplier dans le placenta puis chez le fœtus. Cela conduit à une perturbation de la migration et de la différenciation cellulaires au cours de l'organogenèse. Le risque de malformation congénitale est très élevé (entre 70 et 100%) avant les onze premières semaines d'aménorrhées, et il varie de 15 à 80% entre la 12^{ème} et la 18^{ème} semaine d'aménorrhées. ^{Anonymous 2012}

-Suivant la localisation des lésions on observe des malformations différentes. La cécité, la surdité, la défaillance cardiaque, le retard psychique et le retard de croissance sont les atteintes les plus fréquentes.

Le vaccin contre la rubéole est disponible en France depuis 1970. La vaccination active des enfants contre la rubéole est surtout une prophylaxie de l'embryopathie. En effet, la contagiosité d'un sujet infecté est maximale 5 jours avant et 6 jours après l'éruption ^{guide}, il est donc très difficile d'éviter la contamination d'une femme enceinte. En 1976 l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse est élevée: 29.5 cas pour 100 000 naissances. ^{Anonymous 2012} Au début des campagnes de vaccination, dans les années soixante dix la vaccination contre la rubéole est réalisée de manière sélective chez les filles prépubères afin de prévenir la survenue des infections chez les femmes enceintes. Il a par la suite été démontré qu'il était impossible d'enrayer la rubéole congénitale en ne vaccinant que les femmes. Cette persistance des infections durant la grossesse s'explique par une proportion résiduelle, même faible de femmes non immunisées (échecs vaccinaux et difficulté d'atteindre une couverture vaccinale à 100%) associée à la circulation du virus chez les enfants et chez les hommes. Ainsi au cours des années 1990, une stratégie de vaccination des deux sexes a été ajoutée au calendrier vaccinal. De 1985 à 1992, il a été observé une forte décroissance de l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse : en moyenne 15.4 cas pour 100 000 naissances vivantes entre 1985 et 1988 et en moyenne 4.6 cas pour 100 000 naissances vivantes entre 1989 et 1992.

Le nombre annuel de rubéoles congénitales est inférieur à 3 depuis 2006. Selon les études, il demeure primordial de maintenir une couverture vaccinale suffisamment élevée. Une couverture vaccinale insuffisante réduirait la circulation virale sans l'interrompre ce qui aurait pour effet d'élever l'âge moyen des cas résiduels et donc d'augmenter le risque que ces cas surviennent chez une femme enceinte. ^{Anonymous 2012}

3.2.d Le vaccin trivalent Rougeole-Oreillons-Rubéole et ses recommandations

Le bénéfice des vaccinations Rougeole-Oreillons-Rubéole a été évalué par une étude en 2003, en partant de l'hypothèse qu'avant l'instauration des vaccinations 90% des adultes de 20 ans avaient contractés ces maladies durant l'enfance. On considère que près de 20 millions de personnes ont été vaccinés contre la rougeole en 35 ans, 17 millions contre les oreillons en 20 ans et 21 millions contre la rubéole en 30 ans ^{Reinert et al 2003}. L'immunogénicité des trois vaccins confondus est élevée : le taux de séroconversion se situe aux alentours de 95% à la première dose. Chez les non répondeurs à la première dose, le taux de séroconversion à la deuxième dose est de 95% , soit une efficacité cumulée après deux doses supérieure à 99%. ^{Reinert et al 2003} Selon ce modèle, toutes maladies confondues (rougeole, oreillons et rubéole), il aurait été évité entre autres : 12 200 décès, plus de 2 millions de méningites, 60 000 encéphalites et méningo-encéphalites, 590 000 pneumonies, 170 PESS et 3000 infections rubéoleuses durant la grossesse. ^{Reinert et al 2003} Il est nécessaire de pondérer ces résultats par la survenue d'effets indésirables post-vaccinaux, rares mais potentiellement graves. Les effets indésirables à considérer sont :

- la survenue d'encéphalites après vaccination contre la rougeole (la fréquence estimée retenue est comprise entre 0,4 et 1 par million de vaccinés).
- la survenue de syndrome méningé lymphocytaire bénin après vaccination ourlienne (fréquence retenue de 1/28 400 vaccinés).
- la survenue de purpura thrombopénique attribuable à la vaccination rubéoleuse (fréquence retenue de 1 pour 30 000 vaccinés).

Au final, le nombre d'effets indésirables graves est très nettement inférieur aux bénéfices et ne modifient que très peu le bénéfice net.

Le bénéfice de la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole est ainsi très élevé. Le vaccin trivalent Rougeole-Oreillons-Rubéole est disponible en France depuis 1986, ce qui a entraîné une augmentation rapide de la couverture vaccinale. La combinaison des trois valences dans un même vaccin rend le geste vaccinal plus simple. De plus, cela permet une meilleure acceptabilité globale de la vaccination: les mères sont plus sensibles au risque d'une infection par les oreillons pour leurs fils que par la rougeole. De même, la combinaison des vaccins a permis l'acceptation de la vaccination contre la rubéole chez les garçons, condition indispensable à l'élimination de la rubéole congénitale.

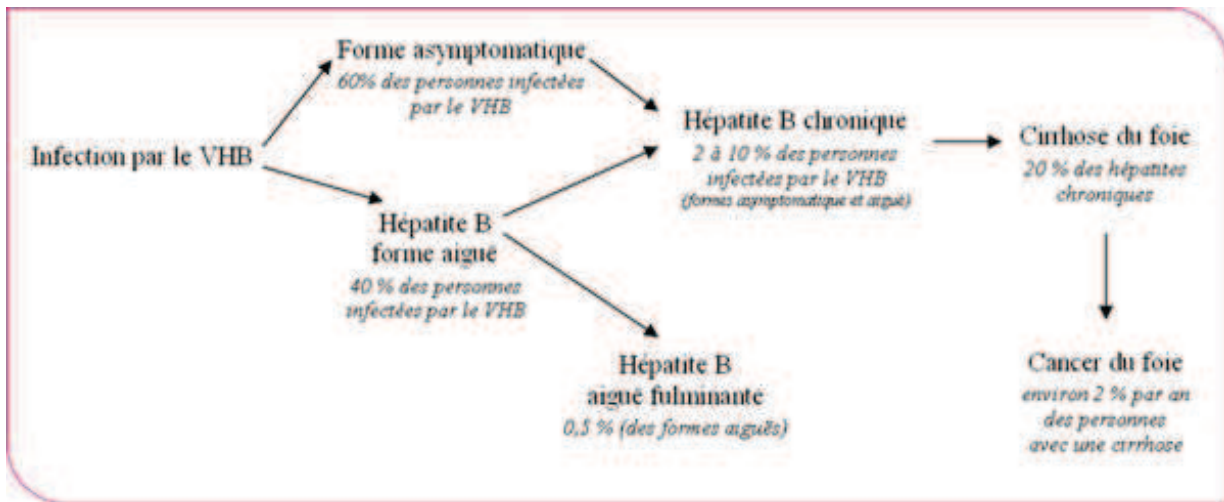
Le vaccin ROR est aujourd'hui recommandé pour tous les enfants. Tous les enfants à l'âge de 18 mois devraient avoir reçus deux doses du vaccin. La première dose est administrée à 12 mois. La seconde dose ne constitue pas un rappel mais un rattrapage pour les enfants qui n'auraient pas "séroconverti" pour un ou plusieurs antigènes.

3.3 Campagne de vaccination contre l'hépatite B (1994)

3.3.a Epidémiologie de l'hépatite B

L'hépatite B est une maladie infectieuse potentiellement grave qui s'attaque au foie. Le virus de l'hépatite B (VHB) en est responsable. L'infection est le plus souvent asymptomatique mais peut évoluer vers une hépatite fulminante, une cirrhose du foie et parfois un cancer du foie :

Figure 3 : évolution de l'infection par le VHB



La transmission du virus se fait par voie sexuelle ou par contact direct avec du sang infecté. La transmission sanguine persiste chez les toxicomanes. La transmission est aussi possible de la mère à son enfant au cours de l'accouchement en l'absence de prophylaxie. Le passage à la chronicité, varie entre 5 et 10% chez l'adulte, mais est quasiment systématique pour un nouveau-né infecté à la naissance.

Les principaux symptômes d'une hépatite B aiguë sont l'apparition d'une fatigue, d'un ictère, de fièvre et douleurs abdominales associées à des nausées et des vomissements. Le diagnostic étiologique est confirmé par la détection de l'antigène HBs (AgHBs) et des IgM spécifiques anti-HBs.

La distribution de la prévalence du portage de l'antigène AgHBs permet de diviser la planète en trois zones de prévalences différentes, correspondant à des modes de transmission et à des niveaux de risque différents :

- zone de haute endémicité avec une prévalence du portage de l'AgHBs de 8 à 20 % (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-est, Chine méridionale, bassin Amazonien)
- zone de moyenne endémicité avec une prévalence intermédiaire comprise entre 2 et 7 % (Proche Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays de l'Europe du Sud et de l'Est).

- zone de faible endémicité avec une prévalence <2 %, incluant essentiellement les pays industrialisés (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie).

La France métropolitaine fait partie des pays de faible endémie. La prévention de l'hépatite B repose sur le dépistage des porteurs chroniques, notamment des femmes enceintes, et sur la vaccination des nourrissons, des pré-adolescents et des personnes à risque d'exposition. Le vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1982. Anonymous 2004 d

3.3.b Campagne de vaccination

A partir de 1982, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée en France pour le personnel de santé et un remboursement par la sécurité sociale est mise en place en 1984. Les indications de la vaccination s'élargissent ensuite aux voyageurs en pays de haute et moyenne endémicité, aux insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, aux nouveau-nés de mère AgHBs positif, aux sujets ayant des partenaires sexuels multiples, aux toxicomanes utilisant des drogues parentérales et à l'entourage familial des porteurs chroniques. En 1991, la vaccination est rendue obligatoire pour les personnes travaillant dans un établissement de soin et ayant une activité professionnelle les exposant à une contamination, ainsi qu'aux étudiants en professions de santé. Depuis 1992, le dépistage de l'antigène HBs est obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse, afin de séro-vacciner dès la naissance les nouveau-nés de mère infectée par le VHB.

En 1992, on constate dans d'autres pays que la vaccination sélective des populations à risque n'est pas suffisante pour faire diminuer nettement le nombre d'infections. En effet, les groupes considérés comme à risque (toxicomanes, multipartenaires sexuels) sont souvent mal couverts par la vaccination. De plus, pour un tiers des cas d'hépatite B recensés, aucun facteur de risque ne peut être identifié. Ainsi, en 1992, l'OMS recommande la vaccination contre l'hépatite B pour tous les nourrissons (vaccination universelle). Il est aussi également stipulé que la vaccination des adolescents peut être envisagée en plus ou à la place de la vaccination des nourrissons dans les pays de faible endémie.

En 1994, la France lance donc, suite aux recommandations de l'OMS, une grande campagne de vaccination contre l'hépatite B. De nombreux messages visant à sensibiliser la population à la vaccination contre l'hépatite B sont diffusés et une vaccination gratuite est proposée aux adolescents dans les collèges. Le but annoncé est alors d'envisager une diminution de 90% de l'incidence de l'hépatite dans les 20 années à venir et son élimination à long terme. ^{Anonymous 2012} La campagne de vaccination est un succès : entre 1994 et 1998 la couverture vaccinale des préadolescents dépasse 75%.

^{Anonymous 2006} Dès les années 1994 des effets indésirables de type neurologique sont imputés aux vaccins contre l'hépatite B par la commission nationale de pharmacovigilance, et en 1996 des cas de sclérose en plaque sont rapportés. La vaccination contre l'hépatite B devient rapidement un sujet de polémique publique. En 1998, Bernard Kouchner, alors secrétaire d'Etat à la Santé, annonce la suspension de la vaccination en milieu scolaire en attendant les résultats d'enquêtes épidémiologiques en raison du risque allégué d'affections démyélinisantes. La recommandation de vaccination pour les nourrissons est néanmoins maintenue. Cette décision est vivement critiquée par l'OMS qui craint une importante baisse de la couverture vaccinale et qui rappelle qu'aucun lien causal n'a été scientifiquement prouvé entre la survenue de cas de sclérose en plaque et la vaccination contre l'hépatite B :

"Aucune des données recueillies par l'OMS auprès de nombreuses sources scientifiques sérieuses, ne permet de mettre en évidence l'existence d'une relation causale entre la vaccination contre l'hépatite B et des maladies démyélinisantes du système nerveux central. La position du gouvernement français inquiète sérieusement l'OMS car elle menace l'existence des programmes de vaccination contre l'hépatite B dans le monde entier. Plus d'un milliard de doses de vaccin ont été administrées jusqu'ici avec un niveau exceptionnel d'innocuité et d'efficacité. Une centaine de pays appliquent déjà la recommandation de l'OMS d'inscrire la vaccination anti-hépatite B dans leurs programmes nationaux de vaccination de routine. La politique de l'OMS à cet égard reste inchangée." ^{Anonymous 1998}

On observe par la suite une diminution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B en France. En 2002, une étude réalisée en France révèle un taux de couverture global de 21.7% et des taux de couverture très bas pour les vaccinations complètes (3 doses) : 19.8% chez les nourrissons de 2 ans, 23.3% pour les enfants et 46, 2% chez les adolescents. ^{François Denis 2004} Ces taux de couverture vaccinale sont

considérés comme faibles et insuffisants pour protéger les futures générations des infections par le virus de l'hépatite B. François Denis 2004

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française Kidsep ne montrent pas d'association entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaque. Anonymous 2012

Tableau 5 : Etudes réalisées sur la cohorte Kidsep (cohorte composée de 500 enfants ayant présenté un 1^{er} épisode de démyélinisations

	Etude 1 ^{Mikaeloff a}	Etude 2 ^{Mikaeloff b}	Etude 3 ^{Mikaeloff c}
Sujet de l'étude	Risque de récurrence après un 1 ^{er} épisode de démyélinisation.	143 enfants atteints de SEP ont été comparés à 1120 témoins	349 cas de démyélinisation comparés à 2941 témoins
Résultats	Le risque de récurrence n'est pas majoré par la vaccination	Pas de risque accru de 1 ^{ère} poussée de SEP quelque que soit l'intervalle de temps entre la vaccination hep. B et la date de la 1 ^{ère} poussée de démyélinisation	Résultats primaires identiques à l'étude 2. De possibles biais ont été relevés dans la sélection des témoins et les résultats sont discutés

3.3.c Recommandations actuelles

La vaccination est actuellement recommandée chez tous les nourrissons et plus particulièrement chez les personnes à risque. Le rattrapage des enfants et adolescents non antérieurement vaccinés jusqu'à l'âge de 15 révolus est aussi recommandé. Le

schéma vaccinal recommandé associe trois injections du type 0-1-6 mois. Les groupes à risque sont constitués des personnes suivantes :

- nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs
- enfants et adolescents accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées
- enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité
- enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques
- personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
- usagers de drogue par voie parentérale
- voyageurs dans les pays de forte ou de moyenne endémie
- personnes amenées à résider en zone de moyenne ou de forte endémie
- personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et d'autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projection), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets)
- personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang
- personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules
- personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
- partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
- personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

3.4 Campagne de vaccination contre le papillomavirus (2006)

Plus récemment, la vaccination contre le papillomavirus a été le sujet de nombreuses campagnes de préventions mais aussi de nombreuses sources de polémiques. Cette vaccination permettrait de lutter contre le cancer du col de l'utérus, dixième cancer féminin en France par le nombre de cas. ^{Anonymous 2012}

3.4.a Papillomavirus et cancer du col de l'utérus

L'apparition d'un cancer du col de l'utérus est le plus souvent le résultat d'un processus lent, fortement lié à une infection sexuellement transmissible : l'infection à papillomavirus humain ou HPV (Human Papillomavirus).

Les papillomavirus humains sont des virus de la famille *Papillomaviridae*. Ils sont classés en deux catégories, en fonction de l'oncogénicité :

- Les HPV dits à bas risque : types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 et 81. Ils ne présentent pas de risques oncogènes et sont responsables de lésions bénignes telles que les condylomes anogénitaux.
- Les HPV dits à hauts risques : types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82. Ils présentent un risque relatif de développer des lésions cancéreuses et précancéreuses. Parmi les génotypes d'HPV dits à hauts risques, certains sont plus fréquemment impliqués que d'autres dans le développement de cancers du col de l'utérus. Ainsi, on estime que plus de 70% des cancers du col de l'utérus sont associés aux HPV 16 et 18 et que 80 à 90% des condylomes anogénitaux sont dus aux HPV 6 et 11.

Les études estiment que 70 à 80% de la population sexuellement active sera porteuse d'une infection à HPV au cours de sa vie. ^{Baseman 2005}

Le plus souvent, les infections à HPV sont transitoires et inapparentes. En effet, les infections à HPV ne persistent que dans 10% des cas. Seule une infection persistante est susceptible d'entraîner le développement de lésions précancéreuses.

En terme d'incidence, le cancer du col de l'utérus représente le second cancer féminin au niveau mondial. On dénombre environ 500 000 nouveaux cas chaque année. En termes de mortalité, le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer le plus meurtrier avec un peu plus de 270 000 décès tous les ans.

3.4.b Les vaccins

En France, deux vaccins contre les papillomavirus humains sont disponibles :

-un vaccin quadrivalent : le Gardasil® (HPV 6, 11, 16 et 18)

-un vaccin bivalent : le Cervarix-® (HPV 16 et 18)

Le schéma de vaccination consiste en trois doses administrées par voie intramusculaire à 0,2 et 6 mois pour le Gardasil® ou à 0 ,1 et 6 mois pour le Cervarix®.

La vaccination est recommandée pour les jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ; y compris dans les régions françaises d'outre-mer. Une vaccination de rattrapage est possible pour les jeunes filles ou jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. Depuis 2017, la vaccination est aussi proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans.

L'efficacité de Gardasil® a été évaluée par deux études pivots. L'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 98.2 % dans la population *per protocole*. L'efficacité de Gardasil® était de 99% dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 6,11, 16 et 18. Anonymous 2012

L'efficacité de Cervarix® est de 92.9% pour la prévention des lésions cervicales de haut grade associées à l'infection par les HPV 16 et 18.

3.4.c Campagne promotionnelle et suspicions de problèmes de tolérance

Gardasil® est commercialisé en France depuis novembre 2006 et Cervarix® depuis Mars 2008. Simultanément à leur arrivée sur le marché, une large campagne de communication a été lancée. La législation Européenne n'autorise pas de publicité directe au grand public pour les médicaments soumis à prescription médicale, mais à l'époque, les vaccins font exceptions. ^{Anonymous 2001 b} La campagne promotionnelle mise en place est intense. Des articles sont publiés dans la presse féminine, des spots publicitaires sont diffusés à la radio et à la télévision. Cette sur-médiatisation fait rapidement l'objet de débats et de nombreux députés reprochent à la campagne de « jouer sur la peur et la culpabilité des parents vis-à-vis des enfants ». La publicité pour le Gardasil® est ensuite interdite par décision du 31 Août 2010. ^{Anonymous 2010 b}

Cette médiatisation, plus ou moins bien acceptée a soulevé de nombreuses questions, sur l'efficacité du Gardasil®, mais surtout sur sa tolérance.

Ainsi, en 2012, 2 familles déposent une demande d'indemnisation devant la commission régionale de conciliation et d'indemnisation. On soupçonne des effets indésirables de type auto-immuns. A l'heure actuelle, une étude récente menée conjointement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Assurance maladie a confirmé les données de littérature française et internationale selon lesquelles la vaccination contre les infections à papillomavirus humains n'entraîne pas d'augmentation globale du risque de survenue de sclérose en plaques. ^{Anonymous 2015}

3.4.d Place du dépistage organisé

La généralisation de la vaccination contre les papillomavirus humains pose aussi la question du positionnement des dépistages cytologiques. Le dépistage des lésions du col de l'utérus repose sur un test cytologique : le frottis cervico-utérin. Les recommandations internationales sont unanimes pour préconiser la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col de l'utérus. Sa mise en place, notamment dans les pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer. ^{Anonymous 2012}

En revanche, en France où la vaccination est d'avantage mise en avant, le taux de couverture moyen des femmes (tout âge confondu) sur trois ans était de 57.4% entre 2005 et 2007. Ainsi, plus de 40% des femmes n'auraient pas bénéficié de frottis cervico-utérin sur ces trois années.^{Anonymous 2012}

Il demeure important de souligner que la vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin. La vaccination doit être utilisée en renfort des mesures de dépistage. L'information des femmes et des professionnels de santé reste donc capitale pour l'amélioration de la participation au dépistage par le frottis cervico-utérin et le respect de la rythmicité (tous les trois ans).

Le coût que représente une vaccination de masse est aussi à comparer au coût du dépistage organisé. En effet d'après un rapport de l'InVS ^{Anonymous 2007}, si la couverture vaccinale est inférieure à 60%, l'impact de la vaccination sur la réduction des lésions précancéreuses, des cancers et des décès est faible (réduction respectivement de 11,2%, 8,2% et 6,1%) par rapport au dépistage. De plus, même avec une couverture vaccinale élevée (80%), bien qu'il y ait un impact épidémiologique plus important sur la réduction du nombre de lésions précancéreuses (-29,8%), l'impact sur le nombre de cancers et les décès serait proche des résultats obtenus avec le dépistage organisé. D'un point de vue économique, l'organisation du dépistage par frottis cervico-utérin présente un rapport coût-efficacité de 22 700 euros par année de vie sauvée. En contre partie, la mise en place de la vaccination avec un taux de couverture de 80% présente un rapport coût-efficacité de 45 200 euros par année de vie gagnée. Ainsi, pour une efficacité quasiment identique, la mise en place d'un programme de vaccination de masse contre les papillomavirus représenterait selon ces estimations un coût deux fois plus important par année de vie gagnée que l'organisation du dépistage.

4 Calendrier vaccinal 2017

4.1 Vaccins obligatoires et recommandés synthèse

4.1.a Vaccins obligatoires pour tous les enfants (primo-vaccination)

Dans le calendrier vaccinal 2017, 3 vaccins demeurent obligatoires en primo-vaccination chez tous les enfants. Il s'agit des vaccinations contre:

- le tétanos
- la poliomyélite
- la diphtérie.

Le vaccin DTPolio® associant ces trois valences est disponible et permet de réaliser les 3 vaccinations en même temps. Il existe aussi un vaccin ne contenant que les valences diphtérie et tétanos mais il n'est pas commercialisé et n'est disponible que sur demande particulière du médecin.

4.1.b vaccins recommandés chez tous les enfants

Dans le calendrier vaccinal 2017, les vaccinations suivantes sont recommandées pour tous les enfants :

- coqueluche
- infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b
- hépatite B
- infections invasives à méningocoques
- infections invasives à pneumocoques

- rougeole, oreillons, rubéole : disponibles en association la plupart du temps (M-M-RVaxPro® ou Priorix®). Les valences de la rougeole et de la rubéole sont aussi disponibles seules (Rouvax® et Rudivax®).

Pour faciliter le geste vaccinal il existe des vaccins associant les principales valences recommandées aux trois vaccinations obligatoires :

- les vaccins dits tétravalents: DTP+ coqueluche : Infanrix Tetra® et Tetravac acellulaire® pour les enfants, Boostrixtetra® et Repevax® pour les adultes

- les vaccins dits quintavalents : DTP+coqueluche+*Haemophilus Influenzae* b: InfanrixQuinta® et Pentavac®

- les vaccins dits hexavalents : DTP+coqueluche+ *Haemophilus Influenzae* B+ hépatite B: Infanrix Hexa®

4.1.c Recommandations particulières

Quelques vaccins ne sont pas recommandés pour l'ensemble de la population mais possèdent des recommandations plus spécifiques :

- Fièvre jaune: obligatoire pour les résidents du département de la Guyane âgés de plus de 12 mois ou toute personne y séjournant

- Grippe saisonnière : recommandé pour les personnes considérées comme à risque

- Hépatite A : recommandé pour les personnes considérées comme à risque

- Leptospirose : recommandation professionnelle

- Infections à papillomavirus humains : jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes à partir de 26 ans.

- Rage : recommandation professionnelle

- Tuberculose : recommandé pour les populations à risque

- Typhoïde : obligation professionnelle

- Varicelle : recommandations particulières en l'absence d'antécédent de varicelle.

- Zona : recommandé chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus

4.2 Principales modifications du calendrier vaccinal sur les 5 dernières années

4.2.a 2013

En 2013, de nombreuses modifications du calendrier vaccinal ont été apportées tant pour les nourrissons et les enfants que pour les adultes :

. Concernant les nourrissons :

- Le schéma de primo-vaccination des vaccins pentavalents (Diphtérie, Tétanos, poliomyélite et infections invasives à *Haemophilus Influenzae*) a été simplifié. Le schéma de trois injections à un mois d'intervalle puis d'un rappel entre 16 et 18 mois a été remplacé par un schéma plus simple comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois.

- Les rappels de vaccinations contre l'hépatite B et les infections invasives à pneumocoque sont avancés à l'âge de 11 mois.

- L'administration de la 1^{ère} dose du vaccin Rougeole, Oreillons, Rubéole est recommandée pour tous les nourrissons, et quelque que soit le mode de garde à 12 mois; la seconde dose étant recommandée entre 16 et 18 mois.

- La vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe C est quant à elle recommandée à l'âge de 12 mois (en co-administration possible avec la première dose de ROR).

. Concernant les enfants et adolescents :

- A l'âge de 6 ans, un rappel de vaccination contre la coqueluche est désormais recommandé avec celui déjà prévu à cet âge là contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

- Le rappel des vaccins tétravalents (diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche) est réalisé entre 11 et 13 ans avec des concentrations réduites d'anatoxines diphtériques et d'antigènes coquelucheux. Ce rappel peut être co-administré avec l'une des trois doses de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains recommandée chez les jeunes filles entre 11 et 14 ans.

. Concernant les adultes :

- Les rappels contre la diphtérie à dose réduite en anatoxine, le tétanos et la poliomyélite se font désormais à âge fixe et non plus à des intervalles de temps (anciens rappels « décennaux»). Compte tenu des données disponibles sur la durée de protection, ceux-ci sont recommandés aux âges de 25, 45 et 65 ans. Puis, compte tenu de l'immunosénescence au-delà de 65 ans, un intervalle de 10 ans est recommandé entre chaque rappel, soit à 75, 85 ans, etc.

- Un rappel contre la coqueluche à dose réduite en antigènes coquelucheux, en complément de la stratégie du cocooning, est recommandé à l'âge de 25 ans.

- Les patients atteints de maladies hépatiques chroniques, avec ou sans cirrhose sont ajoutés à la liste des personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière.

- Pour les personnes éligibles à la vaccination contre les méningocoques de sérogroupe A, C, Y, W 135, il est recommandé d'utiliser des vaccins tétravalents combinés à partir de l'âge d'un ou deux ans. Entre 6 mois et un an, en revanche, seul le vaccin bivalent non conjugué A+C peut être utilisé contre les infections invasives à méningocoques A.

- La vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus humain est recommandée entre 11 et 14 ans. Par ailleurs, le rattrapage vaccinal est désormais recommandé jusqu'à l'âge de 20 ans (19 ans révolus), la vaccination étant d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par HPV.

- Les rappels de vaccination contre la rage à un an puis tous les cinq ans ne sont plus recommandés systématiquement.

- Pour les personnes ayant reçu des immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole, un délai d'au moins neuf mois est à respecter avant de vacciner contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

- Pénurie de vaccins contre la typhoïde : durant la période de difficulté d'approvisionnement, les vaccinations sont assurées uniquement dans les centres de vaccination habilités.

4.2.b 2014

Les principales modifications du calendrier vaccinal mises en place en 2014 concernent des recommandations particulières.

La seule recommandation générale modifiée concerne la vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans contre les infections à papillomavirus humain : le nombre de doses est réduit de 2 à 3.

Les autres modifications sont les suivantes :

- La vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B n'est pas recommandée dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention mais fait l'objet de recommandations particulières.
- La vaccination contre la coqueluche : la stratégie du cocooning est renforcée pour les adultes en contact avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois ainsi que pour les professionnels de santé et de la petite enfance ; ceci afin de protéger les nourrissons ne pouvant pas encore être vaccinés.
- La vaccination contre les oreillons en situation de cas groupés en collectivités est précisée. Ainsi, il est recommandé dans ces cas là la mise à jour du statut vaccinal à deux doses de vaccin trivalent ROR et de proposer systématiquement une troisième dose de vaccin trivalent ROR aux personnes en ayant déjà reçu deux auparavant et dont la seconde a été administrée depuis plus de 10 ans.
- Le schéma de vaccination contre les infections invasives à pneumocoque des personnes présentant des facteurs de risque est actualisé.
- Un nouveau schéma vaccinal accéléré contre l'hépatite B peut être proposé dans certaines conditions de recherche d'immunisation.

- Les conditions de vaccination des enfants âgés de 6 à 11 mois exposés à un cas de rougeole sont précisées : il est recommandé d'administrer à l'enfant une dose de vaccin monovalent dans les 72 heures suivant le contact présumé (dans ce cas, l'enfant recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal : une 1^{ère} dose à l'âge de 12 mois et une 2^{ème} dose entre 16 et 18 mois).

- Prévention du tétanos: les recommandations de prise en charge des plaies en fonction du type de blessure sont actualisées.

De plus, des recommandations vaccinales spécifiques concernant les personnes immunodéprimées ou aspléniques, leur entourage proche et les professionnels de santé à leur contact ont été ajoutées.

4.2.c 2015

En 2015, aucune nouvelle recommandation vaccinale n'a été inscrite au calendrier des vaccinations.

Seules ont été actualisées les conduites à tenir en situations particulières devant :

- Un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque.

- Un ou plusieurs cas de coqueluche.

4.2.d 2016

Les modifications du calendrier vaccinal en 2016 sont peu nombreuses et concernent les vaccinations contre le zona et la fièvre jaune.

- Zona : nouvelles recommandations de vaccination pour les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus. Il est également possible, durant un an, c'est-à-dire jusqu'à la publication du calendrier des vaccinations 2017, de proposer une vaccination aux personnes âgées de 75 à 79 ans révolus.

- Fièvre jaune : il n'est plus recommandé pour les personnes âgées de 2 ans et plus de pratiquer un rappel de vaccination contre la fièvre jaune pour les résidents du département de la Guyane ou les personnes issues de la métropole qui y séjournent ou souhaitent s'y rendre, sauf cas particuliers.

4.2.e 2017

Le calendrier vaccinal de 2017 comporte quelques modifications de recommandations concernant les vaccinations contre les infections invasives à méningocoque, les infections à papillomavirus humains, les infections à pneumocoques chez les adultes et enfin la varicelle et la tuberculose :

- Infections invasives à méningocoque : l'âge de la première vaccination est abaissé à titre transitoire à l'âge de 5 mois avec une 2^{ème} injection à l'âge de 12 mois.

- Infections à papillomavirus humains : la vaccination est proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans. Chez les jeunes filles et les jeunes femmes non vaccinées antérieurement, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'initier la vaccination par GARDASIL 9®.

- Infections à pneumocoque chez les adultes : recommandé chez les personnes présentant un facteur de risque d'infection à pneumocoque, le schéma devient identique (séquence VPC 13 suivi de VPP 23) que la personne soit ou non immunodéprimée ; revaccination possible (une seule fois) avec un vaccin non conjugué en respectant un intervalle de 5 ans.

- Varicelle: les recommandations de vaccination pour les contacts d'un cas de varicelle sont précisées : La vaccination est recommandée dans les 3 jours suivant un contact avec un cas de varicelle ou de zona pour toute personne immunocompétente de plus de 12 ans (à l'exclusion des femmes enceintes), sans antécédent de varicelle et sans antécédent de vaccination contre la varicelle.

- BCG: à l'exception de la Guyane et de Mayotte (où la vaccination en période néonatale est maintenue), la vaccination par le BCG des enfants à risque est recommandée à partir de l'âge de 1 mois. La pratique d'une intra-dermo-réaction (IDR) à la tuberculine pré-

vaccinale n'est requise que pour les enfants âgés de 6 ans ou plus (ainsi que dans des situations particulières).

De plus, une adaptation du calendrier vaccinal en situation de pénurie de vaccins est proposée. Elle concerne les vaccinations contre l'hépatite A, l'hépatite B, le BCG ainsi que les vaccins contenant la valence coquelucheuse.

4.3 Adaptation en cas de pénurie

La pénurie de vaccins observée en 2017 est importante et semble durable (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>). Ainsi, de nombreuses adaptations des recommandations ont dû être apportées afin de s'adapter au mieux à la situation. Il s'est avéré nécessaire de réserver les vaccinations encore disponibles à une partie de la population, estimée la plus à risque.

4.3.a Vaccins contenant la valence coquelucheuse

Compte tenu du risque lié à la baisse de la couverture vaccinale contre la coqueluche et de l'approvisionnement maintenu en vaccins hexavalents, il est recommandé de privilégier un vaccin hexavalent pour la vaccination des nourrissons à 2 mois, 4 mois et 11 mois. De plus, l'approvisionnement en vaccins pentavalents étant limité, il est préconisé de les réserver en priorité à des situations particulières (nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ainsi que ceux nés à Mayotte ou en Guyane). Pour le rappel à 6 ans, il est recommandé de l'effectuer avec un vaccin combiné DTCaP (tétravalent) contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux (BoostixTetra® et Repevax®). Le rappel à 11/13 ans devra alors nécessairement être réalisé avec un vaccin DTCaP. En outre, ce rappel peut être décalé à l'âge de 13 ans si nécessaire.

4.3 b Vaccins contre l'hépatite A

L'approvisionnement des vaccins étant possible mais tendu, il est recommandé de n'effectuer qu'une seule dose pour les nouvelles recommandations et de ne pas effectuer de rappel pour les personnes ayant déjà reçu 2 doses même si elles sont à nouveau en situation d'exposition. Il a de plus été mis au point une liste des personnes à vacciner en priorité.

Il est déconseillé : d'utiliser les vaccins combinés hépatite A / hépatite B pour les personnes dont l'indication est uniquement un vaccin dirigé contre l'hépatite A et d'utiliser chez les adultes une double dose de vaccin pédiatrique.

4.3.c Vaccins contre l'hépatite B

Il a été défini des sujets prioritaires pour recevoir la vaccination contre l'hépatite B. Il s'agit d'une part des professionnels soumis à l'obligation (quelques professions dont les professions de santé ainsi que les militaires lors de l'incorporation). D'autre part certaines personnes non concernées par l'obligation de vaccination sont néanmoins définies comme prioritaires (par exemple, les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, les personnes amenées à résider en zone de forte endémie ou encore les usagers de drogue parentérale, etc).

L'approvisionnement en vaccin hexavalent étant conservé, la vaccination des nourrissons peut être poursuivie (à l'âge de 2 mois, 4 mois et 11 mois).

4.3.d Vaccination contre la tuberculose

Le vaccin BCG ssi ® n'étant actuellement plus disponible, le vaccin Biomed®_Lublin a été importé afin de permettre de maintenir la vaccination, malgré la pénurie mondiale actuellement en cours. Ce vaccin n'est pas disponible en officines de ville, il est distribué uniquement dans les centres de vaccination, les centres de protection maternelle et infantile (PMI) et les centres de lutte contre la tuberculose. Les vaccins disponibles sont actuellement réservés aux enfants les plus exposés et susceptibles d'évoluer en cas d'infection vers une tuberculose maladie.

III Politique vaccinale

1 Elaboration des recommandations

1.a Par qui ?

Les recommandations vaccinales sont réévaluées chaque année. Elles sont le résultat de l'intervention de différentes instances. C'est le comité technique des vaccinations (CTV) qui a pour mission d'élaborer la stratégie vaccinale et de proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales afin de mettre à jour le calendrier vaccinal. Ce comité technique des vaccinations est rattaché au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Le comité technique des vaccinations examine également tous les dossiers des vaccins ayant obtenus une autorisation de mise sur le marché (AMM) où dont l'AMM a été modifiée. Afin de réaliser ces missions, le comité technique des vaccinations est composé de dix-sept membres aux qualifications diverses : infectiologie, pédiatrie, gériatrie, immunologie, microbiologie, épidémiologie, santé publique, pharmaco-épidémiologie, médecine générale, médecine du travail, économie de la santé et sociologie.

D'autres instances ont aussi un rôle à jouer dans l'élaboration des recommandations vaccinales :

- L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, qui a remplacé l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) depuis 2011) intervient au cours de la procédure d'AMM et sur la surveillance des effets indésirables des vaccins à travers la pharmacovigilance et les plans de gestion des risques.
- La Haute Autorité de Santé (HAS) est impliquée au travers de la commission de la transparence qui a pour mission d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent une inscription sur la liste ville et/ou sur la liste collectivités.
- Le comité économique des produits de santé qui statue sur la fixation des prix des vaccins.

- L' Institut de veille sanitaire (InVS) qui a pour mission de surveiller les maladies infectieuses au travers des centres nationaux de référence (CNR). L'InVS est aussi chargée du suivi des données de couverture vaccinale et de la mesure de l'efficacité vaccinale.
- L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) qui réalise des études portant sur les connaissances, les perceptions et les comportements du public et des professionnels de santé vis-à-vis des vaccinations.

1.b Sur quels critères ?

Pour mettre en place le calendrier vaccinal de nombreux critères vont être évalués. Les trois principaux sont : l'épidémiologie de la maladie, l'efficacité du vaccin et sa tolérance. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance permet d'estimer la balance bénéfice/risque d'une vaccination.

- L'épidémiologie de la maladie : les principaux paramètres pris en compte concernent son poids en termes de morbidité et de mortalité. On va aussi chercher à identifier les populations à risque.

- L'efficacité du vaccin : elle est aussi un critère important. La connaissance de ces deux critères que sont l'épidémiologie et l'efficacité permet d'estimer le volet "bénéfice" attendu de la balance bénéfice/risque de la vaccination, éventuellement selon différents scénarios d'introduction dans le calendrier vaccinal.

- La tolérance du vaccin : toutes les données concernant la tolérance du vaccin sont analysées. Le profil de tolérance permet de déterminer en grande partie le volet "risque" de la balance bénéfice/risque.

D'autres critères vont être également examinés : les risques d'une modification négative de l'épidémiologie, le coût anticipé du vaccin, la faisabilité de l'intégration dans le

calendrier vaccinal, la perception sociale de la maladie, ainsi que les objectifs de maîtrise de la maladie par la vaccination.

1.c Pour quels objectifs ?

La vaccination est un outil de prévention primaire. Elle cible les sujets sains et a pour objectif d'apporter une protection non seulement individuelle mais aussi collective contre l'agent pathogène considéré. En effet, à condition qu'un niveau de couverture vaccinale suffisamment élevé soit atteint, il peut être possible de maîtriser la transmission et l'impact d'un agent infectieux.

La protection individuelle d'un individu par la vaccination consiste en la prévention de la survenue de la maladie, uniquement chez le sujet vacciné. Mais pour les pathologies à transmission strictement interhumaine la vaccination permet aussi de réduire la transmission de l'agent infectieux. Ainsi, la diminution du nombre de cas entraîne une diminution du nombre de sources potentielles de contamination. Les sujets non vaccinés vivant au sein d'une population bien vaccinée voient ainsi leurs risques d'infection diminuer.

Cette protection collective est présente à différents niveaux et est fonction de la couverture vaccinale. Par exemple, la vaccination contre la grippe du personnel hospitalier permet une certaine protection des patients hospitalisés souvent plus sensibles que la population générale.

A plus grande échelle, une couverture vaccinale suffisamment élevée permet l'élimination voire l'éradication d'une maladie. L'élimination d'une maladie est définie comme l'absence de cas dans une large zone géographique. L'éradication correspond à l'interruption totale de la circulation de l'agent pathogène ^{Lévy-Bruhl 2016}. Ainsi, en fonction des objectifs fixés, différentes stratégies vaccinales peuvent être adoptées. Il peut être décidé de ne cibler que les populations dites à risque ou au contraire de recommander la vaccination en question à l'ensemble de la population.

2 Suivi d'un programme de vaccination

Il est nécessaire, après la mise en place d'un programme de vaccination, d'en assurer un suivi. Ce suivi est essentiellement axé sur quatre questions :

- Le programme est-il correctement appliqué ? La mesure de la couverture vaccinale est l'indicateur principal de l'application pratique d'un programme de vaccination.
- Le vaccin utilisé protège-t-il les sujets vaccinés comme prévu ? On va ici mesurer l'efficacité vaccinale
- Le vaccin est-il bien toléré? Il s'agit de suivre les effets secondaires par le biais des dispositifs de pharmacovigilance.
- La vaccination a-t-elle l'effet attendu en termes de réduction de l'incidence ou de la mortalité de la maladie ? C'est ce que l'on appelle la surveillance épidémiologique.

2.1 Suivi épidémiologique : ajustement de la politique vaccinale au déplacement vers l'âge adulte ^{Rey}

Les données épidémiologiques ont montré que le recul des maladies infectieuses classiques, très prononcées chez l'enfant, s'est accompagné d'une élévation de la réceptivité chez l'adulte.

Avant la mise en place d'une politique de vaccination généralisée des enfants, les adultes étaient rarement touchés par ces maladies. En effet, ils étaient la plupart du temps protégés par une immunité naturellement acquise dans l'enfance, entretenue par des réinfections répétées liées à la permanence de l'endémie.

La vaccination généralisée pour une maladie transmissible interhumaine produit, dans un premier temps, un effondrement du nombre des cas. La maladie devient rare pendant de nombreuses années. Ce phénomène, souvent nommé « lune de miel », résulte de l'équilibre entre les individus correctement vaccinés et ceux qui ont eu la maladie récemment, ces deux populations possédant chacune des anticorps suffisants pour les

protéger. Au bout de quelques années, si la couverture vaccinale stagne à un niveau insuffisant, la situation se déséquilibre. La disparition ou la raréfaction de la maladie diminue la fréquence des contacts avec le virus ou la bactérie : de ce fait, les rappels dits « naturels » tendent à s'espacer ou à être absents, et l'immunité « naturelle » s'affaiblit : l'effet de « relance » immunitaire n'existe plus. Si une vaccination de rattrapage n'est pas entreprise on assiste alors à la coexistence de plusieurs catégories d'individus, évaluée par des études de séro-prévalence : les sujets bien protégés par le vaccin ou par la maladie, les anciens vaccinés qui n'ont plus d'anticorps protecteurs ou qui n'ont pas répondu aux vaccins, les anciens malades qui ont perdu leurs anticorps faute de rappel « naturel » et les non vaccinés par refus ou négligence qui ne rencontrent pas l'agent pathogène du fait de sa moindre circulation et demeurent réceptifs.

Cette émergence chez l'adulte des maladies infectieuses relevant de la vaccination conduit à une adaptation constante des recommandations vaccinales.

2.1.a Nécessité de mise en place d'un rappel : exemples de la vaccination contre la diphtérie et contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

La diphtérie a été éliminée en France, grâce à la mise en place d'une vaccination généralisée. Cependant, deux flambées épidémiques ont été observées dans des pays géographiquement proches. Plus de 20 000 et 30 000 cas ont été respectivement dénombrés en 1993 et 1994 en ex-URSS et près de 500 cas en Algérie en 1994. Ces deux épidémies, ont majoritairement touchées des personnes de plus de 15 ans. Une enquête sérologique française récente a montré qu'environ la moitié des adultes sont actuellement mal ou non protégés contre la diphtérie. Il s'est avéré que cela était la conséquence de l'absence d'un programme de revaccination au-delà de l'adolescence, le taux d'anatoxines déclinant progressivement avec l'âge. En fait, l'immunité conférée par la vaccination, en l'absence de rappels semble beaucoup moins solide que l'immunité autrefois naturellement acquise. Cette réceptivité accrue des adultes associée au risque d'importation de souches toxigènes pose la question de l'intérêt d'introduire dans les recommandations une revaccination diphtérique de l'adulte.

Pour le vaccin ROR le problème est quasiment identique. L'immunité vaccinale semble moins solide que l'immunité naturellement acquise. En France, l'âge de la rougeole n'a pas encore beaucoup évolué, faute d'un recul suffisant. Mais aux Etats-Unis, où le programme de vaccination a été mis en place plus tôt, la distribution selon l'âge des cas de rougeole a été profondément modifiée : les adultes de plus de 15 ans sont concernés une fois sur trois. Les adultes étant exposés à des formes plus sévères de la maladie que les enfants, cela pose la question de l'intérêt d'adapter le programme de vaccination en instaurant une deuxième dose du ROR dans la politique vaccinale. De même, on a assisté à un déplacement de l'incidence de la rubéole vers l'âge adulte, alors que le but principal de la vaccination contre la rubéole est de protéger les femmes en âge de procréer.

2.1b Cas de la coqueluche Gaudelus 2008

La vaccination contre la coqueluche est recommandée en France depuis 1959 et la couverture vaccinale est élevée depuis l'introduction du vaccin quadrivalent DTCoq-Polio en 1966. Pourtant, depuis 1990, on assiste à une résurgence de la coqueluche. On a constaté, l'apparition progressive de cas de coqueluche chez de jeunes adultes, souvent anciennement vaccinés, qui contaminent à leur tour de très jeunes nourrissons de moins de 6 mois non encore vaccinés. Ainsi, la courbe des âges de la maladie se trouve modifiée : la plupart des cas recensés concernent des adultes ou des nourrissons très jeunes alors que le pic de l'âge de la coqueluche « naturelle » se trouve aux alentours de 4-5 ans. En l'absence de rappel tardif, l'immunité vaccinale diminue avec le temps et les adultes deviennent plus susceptibles d'être contaminés. Chez l'adulte, la coqueluche est souvent atypique et le diagnostic n'est souvent pas posé. Les adultes deviennent ainsi des porteurs de la maladie et contaminent les nourrissons qui ne sont pas encore vaccinés. Or, chez le nourrisson, la maladie peut être très grave voire mortelle.

Depuis 2004 la vaccination des adultes a donc été instaurée pour des cas particuliers : certains professionnels de santé et les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou les années à venir. A l'intérieur du foyer, à l'occasion d'une grossesse, il est recommandé de vacciner les enfants s'ils ne sont pas à jour de cette vaccination et les

adultes non vaccinés dans les 10 années écoulées. Le père et les enfants sont vaccinés au cours de la grossesse et la mère le plus tôt possible après l'accouchement.

2.2 Mesure de la couverture vaccinale

2.2.a Différents types de méthode

Il existe différents types de méthodes permettant d'évaluer la couverture vaccinale. Les outils directs permettent d'estimer directement la couverture vaccinale. Il existe trois principales méthodes :

- L'exploitation en routine de certificats de santé de l'enfant, en particulier ceux des enfants de 2 ans. Le certificat de santé est rempli pour chaque enfant par le médecin lors de l'examen obligatoire du nourrisson avant 2 ans. Toutes les vaccinations effectuées sont reportées dans le volet « vaccination » de ce certificat. Ensuite, le certificat rempli est adressé par le praticien sous pli confidentiel et fermé au médecin responsable du service départemental de protection maternelle et infantile (PMI). Les données sont ainsi collectées et analysées par les services départementaux de PMI qui en transmettent les résultats à la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la santé (DREES). L'InVS est ensuite chargé de l'analyse de ces données. Le certificat de santé est un bon outil d'évaluation de la couverture vaccinale en raison du nombre élevé de certificats collectés (234 000 certificats du 24^{ème} mois en 2007, soit 30% des enfants de cet âge) ^{Anonymous 2012}. Il permet de suivre les tendances historiques et de faire des comparaisons annuelles. De plus, les données sont départementales : il permet d'identifier les départements à bonne couverture vaccinale et les départements à couverture vaccinale plus faible. La limite de cette méthode est le délai entre l'acte vaccinal et la disponibilité de l'information, plutôt long. Il faut compter en moyenne 2 ans pour la diffusion des données.

- Des enquêtes périodiques par sondage en milieu scolaire : chaque année, une enquête est réalisée alternativement auprès d'une des 3 générations d'enfants des classes de

grande section de maternelle (en moyenne 6 ans), de cours moyen de 2^{ème} année (11 ans) et de classe de 3^{ème} (15 ans). Les écoles sont tirées au sort selon un certain nombre de variables : écoles privées, écoles publiques, académie d'appartenance; puis dans chaque école, les élèves sont ensuite tirés au sort. Un formulaire est rempli pour chaque élève tiré au sort à partir du carnet de santé. Les données sont saisies et redressées par la DREES, puis analysées par l'InVS. Cet outil de mesure de la couverture vaccinale est intéressant car les enquêtes ont lieu à des périodes clefs du développement de l'enfant (entrée à l'école primaire, préadolescence et adolescence). Ce dispositif permet d'une part une comparaison des couvertures vaccinales entre les enfants du même âge entre deux enquêtes, et d'autre part une comparaison de couverture vaccinale entre les enfants de deux générations différentes entre deux enquêtes. Les informations socio-démographiques également recueillies permettent de plus d'identifier des déterminants de vaccination. Le facteur limitant de ce type d'enquête est le fort investissement qu'elles nécessitent, en temps et en ressources.

- Plus ponctuellement, des enquêtes locales ou nationales, réalisées par sondage en population générale ou dans des groupes spécifiques de la population. Les enquêtes par sondage sont parfois nécessaires lorsque les données de couverture vaccinale ne peuvent pas être obtenues par d'autres sources. Par exemple, la couverture vaccinale nationale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est recueillie à travers deux grandes enquêtes nationales en population qui incluent des questions sur la vaccination. Selon les données à recueillir, ces enquêtes peuvent être conduites à différentes échelles géographiques (nationale, régionale ou départementale), peuvent cibler différents groupes d'âge, s'adresser à certaines catégories socioprofessionnelles et utiliser diverses techniques de sondages. L'avantage de ces enquêtes est donc qu'elles peuvent être adaptées en fonction des informations recherchées. Leur organisation est cependant complexe et elles nécessitent des compétences en épidémiologie et en statistique.

En complément de ces méthodes directes, certains outils permettent d'estimer indirectement la couverture vaccinale. Il s'agit par exemple des ventes de vaccins aux pharmacies ainsi que des données de remboursement de vaccins par l'assurance maladie. Ces données ne sont considérées que comme des indicateurs indirects de la

couverture vaccinale puisqu'elles ne sont pas déclinées par âge et surtout parce qu'elles ne se rapportent pas à une population cible c'est à dire à une population qui aurait du recevoir une vaccination. Ces données permettent de décrire les tendances de l'activité vaccinale au cours du temps.

2.2.b Résultats

Cf **tableau 6** en annexe

Comparaison pour la France de l'incidence et des complications des pathologies infectieuses avec la couverture vaccinale et le statut obligatoire ou recommandé de la vaccination.

2.2.c Recommandations et obligations : quels impacts?

Il apparait que pour les vaccinations concernant la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite les objectifs de santé publique sont pratiquement atteints puisque les taux de couverture vaccinale sont très satisfaisants. ^{Huret 2016} Ces trois vaccinations sont les seules qui demeurent obligatoires en France. Pour la diphtérie et le tétanos la primo vaccination ainsi que le premier rappel à 11 mois sont obligatoires. Pour la poliomyélite sont obligatoires la primo-vaccination ainsi que tous les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans.

Les taux de couverture sont également élevés pour les vaccinations contre la coqueluche et *Haemophilus influenzae B*. Ces vaccins ne sont pas obligatoires mais font partie des vaccins recommandés pour tous les nourrissons. Ils sont associés dans les vaccins combinés aux vaccinations obligatoires ce qui explique le taux élevé de leur couverture vaccinale.

En revanche, les résultats des enquêtes sont plus nuancés concernant les vaccinations contre le méningocoque, la rougeole, la rubéole, la grippe saisonnière et l'hépatite B. Selon le rapport de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la santé (DREES), le taux de couverture vaccinale doit être

amélioré pour la rougeole, les oreillons et la rubéole. En effet, les taux actuels sont incompatibles avec les objectifs d'élimination de la rougeole et des infections rubéoleuses congénitales. ^{Huret 2016} De même, pour les HPV et la grippe saisonnière, la couverture vaccinale est insuffisante et en baisse. Ces vaccinations font toutes l'objet de recommandations.

Pour la tuberculose, dont la vaccination est recommandée pour les enfants considérés comme à risque, la couverture vaccinale est aussi jugée insuffisante chez la population cible, en particulier hors Ile-de-France.

Ainsi, il semble que la différenciation entre obligations et recommandations ait un réel impact sur le taux de couverture vaccinale. Seule exception, la vaccination contre le pneumocoque : le taux de couverture vaccinale est élevé alors que ce vaccin est seulement recommandé. De plus il n'est pas combiné à d'autres valences. Cela indique une bonne adhésion de la population à cette vaccination, ce qui est probablement lié à la perception par la population de l'impact des infections sévères à pneumocoque.

Pourtant, cette différenciation n'est pas toujours cohérente, que ce soit sur le plan épidémiologique ou sur les objectifs de santé publique à atteindre.

Au départ, l'obligation de vaccination est définie comme une mesure sanitaire qui permet de répondre à l'obligation posée par l'article 11 du préambule de la constitution de 1946 : « l'Etat garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé ». L'obligation de vaccination est donc ici une manière d'appliquer la volonté de limiter la transmission de maladies potentiellement graves qui se propagent facilement. C'est le cas pour la diphtérie et la poliomyélite. Pour le tétanos le cas est un peu différent puisqu'il n'y a pas de transmission interhumaine. Il s'agit d'assurer une protection individuelle contre une maladie grave. Ce sont les personnes titulaires de l'autorité parentale ou en charge de la tutelle des mineurs qui sont tenues personnellement de l'exécution de cette obligation. Les vaccinations obligatoires conditionnent en théorie l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants.

Cependant la distinction entre obligation et recommandation n'apparaît pas toujours logique d'un point de vue épidémiologique. Par exemple, certaines maladies pour lesquelles la vaccination est recommandée ont un impact en terme de morbidité et mortalité égal voire plus élevé que les maladies à vaccination obligatoire. Par an, on estime à 1300 le nombre de décès faisant suite à une infection par le virus de l'hépatite B et à 1 000 le nombre de décès par cancers du col de l'utérus imputables à une infection par le virus HPV. ^{Huret-2016} Autre exemple : entre 2008 et 2015, 24000 cas de rougeole ont été recensés. A contrario, les incidences des pathologies dont les vaccins demeurent obligatoires sont extrêmement faibles : 0 poliomyélite en France depuis 2001, aucun cas de diphtérie depuis 2012 (2 derniers cas importés en 2012) et pour le tétanos on relève un taux d'incidence moyen de 0.16/million entre 2005 et 2014.

En réalité, la différence est surtout historique. Au début de la généralisation de la vaccination, les premiers vaccins ont surtout fait l'objet d'obligations de vaccinations. Puis, les recommandations ont progressivement remplacé les obligations.

Un problème majeur posé par cette différence de statut se trouve dans la perception par la population de l'importance de ces vaccins. En effet, les vaccins recommandés sont souvent assimilés à des vaccins facultatifs. L'étude « Canvac » réalisée sur un échantillon de 957 personnes montre que 53% des personnes interrogées pensent que les vaccins recommandés sont moins importants que les vaccins obligatoires ^{Huret-2016}

Dans un souci d'uniformisation et de simplification du calendrier vaccinal il a été proposé de supprimer les obligations de vaccination. Cependant, Il n'existe que peu d'éléments permettant de déterminer ce que serait le taux de couverture vaccinale si l'on supprimait les obligations de vaccinations. Selon l'enquête « Nicolle » réalisée par l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et l'institut de veille sanitaire (InVS), l'intérêt du vaccin DTP n'apparaît pas comme si évident pour le grand public. Une diminution de la couverture vaccinale est donc probable en cas de levée d'obligation.

3 Quelles sont les raisons du choix de ne pas vacciner

Malgré l'apparition de nombreux vaccins, de plus en plus élaborés, on constate depuis plusieurs décennies une montée des oppositions aux vaccins de l'enfant ou de l'adulte

associée à une remise en cause de cette prévention par le public et les médias. Cette opposition à la vaccination, associée à la complexité du calendrier vaccinal qui entraîne des négligences dans le suivi des vaccinations, peuvent avoir pour conséquence une couverture vaccinale insuffisante, et donc une efficacité moindre d'un programme de vaccination.

Il a été observé que souvent, le public ainsi que les médias sont beaucoup plus sensibles aux inconvénients hypothétiques des vaccins plutôt qu'à leurs avantages. Les opposants à la vaccination justifient leurs choix par une série de constatations, souvent fausses mais largement diffusées sur internet ^{Begue P 2010} :

« - Les maladies ont disparu, il est inutile de continuer à vacciner. »

- Les maladies avaient déjà commencé leur déclin avant la vaccination, grâce au progrès de l'hygiène.

- Beaucoup de personnes vaccinées sont cependant malades.

- Donner plusieurs vaccins simultanément aux enfants produit une surcharge de leur système immunitaire et augmente le risque de réponse négative aux vaccins. Les vaccins sont responsables de trop d'effets adverses préjudiciables, voire mortels et on ignore leurs effets à très long terme : maladies auto-immunes, cancer. »

Ainsi, au moins trois justifications au refus de vaccination apparaissent : une perception du risque infectieux diminuée, une peur des effets secondaires, et une trop grande complexité du calendrier vaccinal.

3.1 Perception du risque infectieux

Au cours du XX^{ème} siècle, l'amélioration de l'hygiène et de la nutrition, la généralisation de la vaccination et les antibiotiques ont fait décroître de façon spectaculaire la morbidité et la mortalité dues aux maladies infectieuses, en particulier dans les pays industrialisés. Cela a conduit à une certaine perte de la conscience collective par rapport à l'environnement infectieux dans lequel nous vivons et donc à une relative dévalorisation de la vaccination. Ainsi, la justification de certaines vaccinations de routine est remise en

question par une partie de la population n'en percevant plus le bénéfice pour des maladies disparues ou mal connues (poliomyélite, diphtérie par exemple). ^{Begue P 2010}

En France, une enquête a été réalisée afin d'évaluer la perception des maladies infectieuses par la population : il s'agit de l'enquête Nicolle. ^{Gautier et al 2006}

Les maladies infectieuses y apparaissent en 4^{ème} position du classement des maladies les plus redoutées par les Français, après les cancers (cités à 86%), les maladies cardiovasculaires et les maladies neurologiques. Les maladies infectieuses chroniques telles que l'hépatite B ou le VIH sont ainsi citées par 26.4 % des personnes interrogées, suivies des infections nosocomiales citées par 23.3% et les maladies infectieuses saisonnières comme la grippe sont citées par 12.8%.

Parmi les principaux comportements à adopter pour se protéger des maladies infectieuses, la vaccination arrive en 6^{ème} position, citée par 11.6% des participants. En premier arrivent les mesures liées à l'hygiène corporelle (57.9%) et en second l'hygiène de vie (42,8%) associant l'équilibre nutritionnel, la pratique d'un sport, l'arrêt du tabac.

3.2 Effets secondaires et notion de risque

Le risque de survenue d'un effet secondaire après une vaccination est l'une des principales raisons avancées par les parents pour justifier le refus de vacciner leurs enfants. La balance bénéfice/risque individuelle est en effet un facteur déterminant dans la décision de réaliser ou non une vaccination. Les paramètres de l'équation bénéfice/risque sont généralement quantifiés à travers des valeurs moyennes attendues. Ainsi, le nombre moyen de décès évités est comparé au nombre moyen d'effets secondaires sévères susceptibles d'apparaître. Les probabilités de survenue de ces deux risques sont très faibles au niveau individuel ce qui les rend difficiles à appréhender pour les parents. A cette difficulté de percevoir et de mettre en opposition les deux risques s'ajoute le fait que le risque de survenue d'un effet secondaire est immédiat alors que le bénéfice apparaît incertain et plus lointain.

De nombreux exemples permettent de montrer l'exemple de l'impact de cette peur des effets secondaires sur la couverture vaccinale :

Par exemple, en Grande-Bretagne, la peur d'une relation entre le vaccin contre la rougeole et l'autisme faisant suite à une publication ^{Wakefield 1999} a entraîné une importante diminution de la couverture vaccinale. Ceci a été associé à des épidémies de rougeole et d'oreillons chez les adolescents. ^{Bègue P 2010} Plusieurs études, dont celles de Taylor ^{Taylor et al 1999} et de Makela ^{Makela et al 2002} ont par la suite innocenté le vaccin. Pourtant, le public anglais a continué à avoir peur de la vaccination contre la rougeole, d'où une persistance de la baisse de la couverture vaccinale chez les enfants de seize mois : 82% en 1994, 76% en 1998, suivie d'une épidémie de 1220 cas de rougeole incluant deux décès. ^{Bègue P 2010} La revue Lancet a supprimé la publication de 1999 suite aux révélations de biais méthodologiques majeurs. ^{Poland et al 2010} Cependant de nombreux sites internet continuent encore de défendre la relation entre le vaccin contre la rougeole et l'autisme. Il suffit de taper « vaccin rougeole et autisme » dans la fenêtre de requête d'un moteur de recherche internet pour s'en rendre compte.

La vaccination contre l'hépatite B en France en est un autre exemple. Après l'instauration de la vaccination contre l'hépatite B en France, des cas de sclérose en plaque associés à cette vaccination ont été rapportés et une relation causale a été suspectée, suscitant une forte campagne médiatique. Cette polémique, associée à l'arrêt de la vaccination en milieu scolaire et à l'indemnisation de personnes vaccinées a entraîné l'effondrement de la couverture vaccinale chez les adolescents et sa stagnation à 30% chez les nourrissons. ^{Bègue P 2010} Malgré l'absence d'étude démontrant une relation causale entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes, la méfiance envers ce vaccin persiste. Dans cet exemple, compte-tenu du très grand nombre de vaccinations réalisées en France au cours des années 1990, il y a eu une co-incidence entre la vaccination contre l'hépatite et la sclérose en plaque, sans que l'incidence de cette dernière ne soit plus importante en présence qu'en l'absence de vaccination anti-VHB.

3.3 Rôle des médias et place d'internet

Dans cette peur de la survenue d'un effet secondaire, le rôle des médias est prépondérant, notamment celui d'internet. A l'heure actuelle, il est facile de rechercher des informations sur internet. Cependant les sources n'y sont pas toujours fiables et il n'est pas toujours évident pour le public de s'y retrouver. De part la place indispensable d'internet dans la société actuelle les idées partagées deviennent vite globales. De plus, la recherche en ligne demeure plus simple et plus accessible au public que la littérature scientifique. Plus généralement, les médias jouent un large rôle sur la dissémination des arguments anti-vaccins à travers des reportages ou articles à sensation.

Un article publié au Canada ^{Kata A} a montré que 75 à 80% des utilisateurs américains et canadiens recherchent des informations sur la santé en ligne et 70% disent que les informations trouvées influencent leurs décisions. Il est important d'ajouter que 52% des utilisateurs pensent que « presque » ou « toutes » les informations trouvées sur internet sont crédibles. L'étude a aussi montré que les parents qui n'ont pas fait vacciner leurs enfants sont plus enclins à chercher sur internet que ceux qui ont fait vacciner leurs enfants. Sur 30 recherches Google « vaccination », 24% ont abouti vers un site anti-vaccination.

Ainsi, très récemment, une pétition lancée par un médecin sur internet est à l'origine d'une vaste polémique mettant en cause la vaccination. (<https://professeur-joyeux.com/>) Cette pétition, accompagnée d'une vidéo a été lancée à l'initiative d'un médecin afin d'inciter les parents à refuser de faire vacciner leurs enfants. Cette pétition est née de la pénurie de vaccins tetra- et pentavalents obligeant les parents à recourir aux vaccins hexavalents. Le vaccin DTP simple n'étant plus disponible non plus, les parents sont donc obligés de vacciner leurs enfants contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite mais aussi contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* B et l'hépatite B, qui ne sont pas des vaccinations obligatoires. L'auteur accuse les vaccins hexavalents d'être dangereux et incite les parents à le refuser. L'auteur de la pétition dénonce une dangerosité cumulée de la vaccination contre l'hépatite B, de l'hydroxyde d'aluminium, du mercure, et d'une stimulation de l'immunité trop forte pour un nourrisson. Cette pétition particulièrement alarmiste a été massivement diffusée et a recueilli plus de 500 000 signatures électroniques. L'académie de médecine a en réponse publié un communiqué ^{Begue P 2015} rappelant les chiffres des succès de la vaccination. L'académie nationale de

médecine « regrette cette pénurie (...) mais déplore que ces exemples et ces chiffres, à même de rassurer et d'encourager les parents sur la voie de la vaccination, ne soient pas davantage diffusés plutôt qu'une pétition délibérément alarmiste. »

3.4 Complexité du calendrier vaccinal et négligence

Il existe aujourd'hui, auprès du public et parfois des médecins un problème de méconnaissance du calendrier vaccinal. Le calendrier vaccinal est l'expression de la politique vaccinale d'un pays mais il est surtout perçu comme un document administratif mal diffusé auprès du public qui ne comprend pas toujours les nombreux changements qui y sont apportés. ^{Begue P 2010} Il a été constaté que souvent, les vaccinations commencées ne sont pas poursuivies. La plupart du temps il s'agit d'un oubli de la part de la famille ou du médecin pour plusieurs raisons : reports de vaccination pour maladies intercurrentes, changement de médecin, etc.

De plus, la dualité obligation/recommandation trouble l'application du calendrier vaccinal. Ainsi, l'obligation de vaccination a permis d'appliquer largement la vaccination en France pour certaines maladies.

3.5 La vaccination à l'officine : une piste pour l'amélioration de la couverture vaccinale ?

Le pharmacien d'officine occupe une place de choix pour répondre aux interrogations et aux craintes du public en matière de vaccination. Il doit notamment pouvoir l'informer sur la sécurité des vaccins, en s'appuyant sur les dernières données de pharmacovigilance disponibles. Le pharmacien dispose de multiples opportunités pour sensibiliser le public à l'importance de se faire vacciner et de mettre à jour ses vaccins.

Dans ce contexte, la vaccination à l'officine par le pharmacien pourrait s'avérer utile afin d'améliorer la couverture vaccinale en France. Plusieurs pays dans le monde ont déjà autorisé la vaccination par le pharmacien d'officine ^{Anonymous 20016 c}. La plupart du temps, la pratique est initiée avec le vaccin contre la grippe, pour s'ouvrir parfois à d'autres vaccins

du calendrier vaccinal. L'Etat de Californie a été le premier à autoriser la vaccination par le pharmacien d'officine, en 1995. La pratique s'est généralisée aux Etats-Unis à partir de 2009. En Europe, quatre pays ont autorisé le pharmacien à vacciner : le Royaume-Uni en 2002, le Portugal en 2007, l'Irlande en 2011 et la Suisse (dans 6 cantons) en 2015.

En pratique, la vaccination par le pharmacien est conditionnée par le suivi et la validation d'une formation spécifique. La formation apprend au pharmacien les techniques d'injection du vaccin et le geste sur la conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique. De plus, après la validation de la formation initiale qui lui permet d'obtenir son autorisation pour vacciner, le pharmacien doit faire la preuve de sa mise à niveau régulière de façon à pouvoir continuer à vacciner dans ses locaux.

Les résultats sont plutôt encourageants : dans tous les pays ayant autorisé le pharmacien à vacciner, la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière a été sensiblement améliorée. En Irlande, la couverture vaccinale a augmenté dans l'absolu de 53.8% en 2009 à 59.2% en 2013 ^{Anonymous 2016 c}. De plus, il a été constaté que le pharmacien vaccine contre la grippe des personnes à risque qui n'avaient jamais été immunisées auparavant. En Irlande toujours, 23% des personnes vaccinées par les pharmaciens étaient dans ce cas lors de la campagne de vaccination antigrippale 2014/2015 ^{Anonymous 2014}. De plus, 83% de ces primo-vaccinés appartenaient à une catégorie à risque. Enfin, les différentes expérimentations menées à l'étranger montrent que la vaccination par les pharmaciens n'entraîne pas de réduction du nombre de personnes vaccinées par les autres professionnels de santé. La vaccination par le pharmacien s'ajoute donc globalement à la couverture vaccinale antigrippale.

Interrogés sur les raisons qui les avaient conduits à se rendre à l'officine pour se faire vacciner contre la grippe lors de la saison 2014/2015, 83% des irlandais interviewés ont répondu que c'était pour des raisons pratiques. Ils ont notamment mis en avant l'amplitude des horaires d'ouverture, le fait que le service soit à la fois pratique et rapide et qu'il soit particulièrement adapté à leur emploi du temps professionnel. ^{Megerlin 2015}

3.6 Projet de loi 2018 : extension de l'obligation vaccinal

Très récemment, un projet de loi visant à élargir l'obligation vaccinale a été décidé par la ministre des solidarités et de la santé. Le nombre de vaccins obligatoires passerait de 3 à 11. En plus des vaccins contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos déjà obligatoires il faudra ajouter ceux contre : la coqueluche, *Haemophilus Influenzae B*, l'hépatite B, le méningocoque C, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Cette décision menée dans le cadre de la rénovation de la politique vaccinale fait la une de l'actualité et vise à simplifier la politique vaccinale.

En effet, il a été montré que le double statut « obligatoires » et « recommandés » crée le trouble. Les vaccins « seulement recommandés » apparaissent pour une partie de la population comme « facultatifs » ou « moins sûrs ». Deux options ont été envisagées :

lever les obligations ou à l'opposé les étendre. Le choix en faveur de l'extension de l'obligation repose sur deux constats :

- le niveau insuffisant de couverture vaccinale de plusieurs vaccins actuellement recommandés
- le risque, en cas de levée des obligations d'une diminution de la couverture vaccinale.

Dans la pratique, 70% des enfants reçoivent déjà ces 11 vaccins avant l'âge de 2 ans.

Lozat

Conclusion

Un rapide aperçu de l'histoire de la vaccination nous a montré que celle-ci a permis de lutter contre de nombreuses maladies infectieuses. Les objectifs vaccinaux sont rapidement passés de la protection de l'individu à celle de la société. L'objectif à terme, étant souvent l'éradication de ces pathologies.

Pour que ces objectifs soient atteints il est primordial que la population adhère à la vaccination. A l'heure actuelle, les recommandations et obligations mises en place se trouvent régulièrement opposées à un rejet des vaccins. Ce rejet est souvent justifié par la peur de survenue d'un hypothétique effet secondaire associé à la faible incidence des pathologies en question. En conséquence de ces refus on assiste aujourd'hui à une recrudescence de certaines de ces pathologies (rougeole, hépatite B, oreillons, etc). Les polémiques autour des vaccins relayées par internet sont en partie à l'origine de la grande majorité de ces réticences. En effet, les sources y sont peu contrôlées et une information erronée devient néanmoins rapidement « virale ».

De plus, le système actuel, associant obligations et recommandations n'est pas toujours adapté. En effet, la différenciation entre obligations et recommandations est surtout historique et n'est pas forcément corrélée à l'incidence actuelle des pathologies. La population associe la plupart du temps les vaccins obligatoires à des vaccins « importants » et les vaccins seulement recommandés à des vaccins « moins importants ». Ainsi, on observe pour certaines pathologies en pleine recrudescence des couvertures vaccinales trop faibles pour assurer une bonne protection de la population.

Il semble donc primordial de renforcer l'information de la population. Les praticiens de santé de proximité tels que les médecins généralistes, les pédiatres et bien sur les pharmaciens sont des intermédiaires essentiels dans l'éducation des populations à la vaccination.

L'analyse pour la France des données d'incidence et de prévalence des infections et de leurs complications et leur confrontation à la stratégie vaccinale et aux données de

couverture vaccinale montrent clairement des inadéquations. En effet, les infections actuellement les plus fréquentes ou les plus mortelles ne sont souvent pas celles prioritaires par la politique vaccinale. Ceci peut être dû à une insuffisante considération que l'épidémiologie des maladies infectieuses évolue et donc que les stratégies vaccinales doivent également évoluer afin d'être les plus adaptées. De plus, elle résulte d'une insuffisance de données mesurées et exhaustives portant sur l'incidence et la prévalence des infections au niveau régional et national. Il convient par conséquent de développer les outils de surveillance des infections et de produire et diffuser des bulletins exhaustifs et objectifs à une fréquence au maximum annuelle. L'analyse de ces données permettrait en effet de classer ces infections en fonction de leur fréquence et en prenant en compte leur morbidité et mortalité. Ceci permettrait de définir de manière plus objective des stratégies vaccinales. En plus de la communauté scientifique et des acteurs de santé, il conviendrait de rendre ces chiffres accessibles par l'ensemble de la population afin de rendre les jugements des uns et des autres plus objectifs. Cela permettrait probablement une évaluation plus rationnelle des rapports bénéfices/risques pour chaque vaccin

Bibliographie

Anonymous 1970 « les stocks de vaccin antigrippal seront reconstitués vers la mi-novembre",
Le Monde, 19 octobre 1970

Anonymous 1979 rapport final de la commission mondiale pour la Certification de l'Eradication
de la Variole : L'éradication mondiale de la variole , genève, Décembre 1979

Anonymous 1998—OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire; 23 Octobre 1998

Anonymous 1999 Vaccinations actualités et perspectives, expertise collective INSERM, 1999

Anonymous 2001 a Institut de veille sanitaire 25/10/2001, Utilisation du virus de la variole
comme arme biologique : estimation de l'impact épidémiologique et place de la
vaccination.

Anonymous 2001 b

2001/83/CE, article 88, alinéa 4 : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf (consulté le 10/06/16)

Anonymous 2004 a

Aide-mémoire tuberculose, Publié le 24/02/2004
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose>

Anonymous 2004 b INVS, aide mémoire Tétanos ; Publié le 11/10/2004

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tetanos/Aide-memoire>

Anonymous 2004 c INVS dossier poliomyélite publié le 12/05/2004

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>

Anonymous 2004 d INVS dossier hépatite B, Publié le 12/07/2004

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatite-B/Aide-memoire>

Anonymous 2006 Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 54, Supplément 1, July 2006, Pages 89–94, Séminaire ANRS: Recherches en santé publique sur les hépatites virales: Succès et échecs de la vaccination anti-VHB en France : historique et questions de recherche

Anonymous 2007 – Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Publié en Mars 2007

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/modelisation_hpv/rapport_modelisation_hpv.pdf (consulté le 20/06/16) 58

Anonymous 2010 a INVS dossier pandémie AH1N 2009 publié le 25/10/210

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Pandemie-A-H1N1-2009-archives/Point-sur-les-connaissances>

Anonymous 2010 b JORF n°0220 du 22 septembre 2010 page 17252
texte n° 44 ; Décision du 31 août 2010 interdisant une publicité pour un médicament
mentionnée à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique destinée
aux personnes habilitées à prescrire ou délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans
l'exercice de leur art. http://www.lemonde.fr/societe/article/2011/07/11/gardasil-premieres-demandes-d-indemnisation_1547179_3224. (consulté le 12/06/16)

Anonymous 2012 Guide des vaccinations édition 2012, direction générale de la santé, comité
technique des vaccinations

Anonymous 2014 « Pharmacy influenza vaccination service continues to grows », IPU Review,
mai 2014

Anonymous 2015 Rapport final ANSM/ Assurance maladie « Vaccins anti-HPV et risque de
maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique », septembre 2015

Anonymous 2016 a Classification des vaccins disponibles en France en 2016 (les cahiers de
l'ordre national des pharmaciens, les pharmaciens et la vaccination, p15)

Anonymous 2016 b INVS, nombre de cas de tuberculose maladie déclarés et taux de
déclaration pour 100000 habitant France métropolitaine 1972-2015 Dernière mise à jour
Javier 2016 <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>

Anonymous 20016^c An overview of current pharmacy impact on immunization, a global report, Rapport de la Fédération Internationale pharmaceutique, publié en août 2016, réalisé par le FIP Collaborating Centre de l'University College London en février mars 2016. 45 pays étudiés. http://fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf

Baseman 2005 BASEMAN JG., KOUTSKY LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J. Clin. Virol. 2005 ; 32 (Suppl 1) :16-24.

Begue B 2014 Brigitte Bègue ,Vaccins le vrai du faux

Begue P 2001 Pierre BEGUE ,Eradication des maladies infectieuses et vaccination, , Bul. Acad. Natle Méd, 2001, 185, n°4, 777-784, chronique historique

Begue P 2010 Pierre Bégué Conséquences des oppositions vaccinales en France et en Europe. Comment maintenir une couverture vaccinale efficace en 2010 ? Bull. Acad. Natle Méd., 2010, 194, nos 4 et 5, 719-732, séance du 11 mai 2010

Begue P 2015 Académie de médecine, COMMUNIQUE La vaccination demeure un des fondements de la médecine préventive. En réponse à une pétition contre les vaccins combinés du nourrisson Pierre Bégué, Au nom de la commission VII (maladies infectieuses et tropicales).

Bertrand et al 2004 Anne Bertrand et Didier Torny, Une étude socio-historique de l'obligation vaccinale, rapport final, , convention CNRS/DGS SD5C Novembre 2004

Chastel 1998 C. Chastel. L'éradication de la variole : menaces persistantes et développements nouveaux. *Virologie*. 1998;2(1):9-16.

Denis 2004 DENIS Francois. La vaccination contre l'hépatite B en France: Enquête sur la couverture vaccinale en 2002. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 2004, vol. 188, no 1, p. 115-123.

Dowdle Dowdle WR, BIRMINGHAM ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis* 1997,175: S286-S292

Figoni et al 2009 Julie Figoni, Delphine Antoine, Jean-Paul Guthmann, et al . Impact des modifications des modalités de vaccination par le BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose en France en 2009 Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Gaudelus 2008 Joël Gaudelus, *Vaccinologie*,2008

Gautier et al 2006 Enquête Nicolle 2006 *Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*, Sous la direction de Arnaud Gautier Marie Jauffret-Roustide Christine Jestin, Préface de Philippe Lamoureux et Françoise Weber

Huret 2016 Sandrine Hurel ,*Rapport sur la politique vaccinale*, , Janvier 2016

Kata A Kata A, A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the internet. *Vaccine* 2010 Feb 17; 28(7):1709-16

Launay et al 2015 Dossier INSERM réalisé avec la collaboration d'Odile Launay- Août 2015
www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination

Lévy-Bruhl 2016 Daniel Lévy-Bruhl. Politique vaccinale. Médecine thérapeutique / Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie. 2016;18(1):4-14.

Lombardi et al 1988 Lombard I., Vincent-Salomon A., Validire P., et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1988 ; 16:2613-2619

Lozat Lozat R. Point de vue. 50 000 médecins généralistes en première ligne. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(Hors-série Vaccination):4-5.

Mafart et al 1999 Mafart B, Le camus JL, .Mirouze F, et al. Les dernières épidémies de variole en France. *Sem Hôp Paris* 1999 ; 75 : n°33-34, 1265-8

Mäkela et al 2002 Mäkela A., Nuorti J.P., Peltola H. — Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* , 2002, 110 , 957-63.

Marengo et al 1982 Bulletin des sociétés médicales d'arrondissement, 1900, n°6 p220 cité par Marengo et Govedarica (1982), p92 La vaccination des enfants en France : 1880-1980 Paris, Rapport pour le CNRS et la DGRST

Megerlin 2015 Francis Mégerlin « Expériences étrangères et transposabilité en France de la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine », mars 2015

Melnick, Melnick JL. Enteroviruses : polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer Enteroviruses. Fields Virology, vol 1. 1996 ; 655-712

Mikaeloff a Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., et al. On behalf of the KIDSEP study group of the French Neuro-paediatric Society : «Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination », Brain, 2007 ; 130 :1105-10.

Mikaeloff b Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M, et al. « Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis », Arch. Pediatr. Adolesc. Med.,2007 ; 161 :1176-82.

Mikaeloff c Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., et al . : « Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood », Neurology,2008 (epub ahead of print).

Minor PD .The molecular biology of poliovaccines.J Gen Virol1992, 73: 3065-3077

Murard et al 1918 Lion Murard et Patrick Zylberman, L'hygiène dans la République. La santé publique ou l'utopie contrariée p381 ;1870-1918

Murgue 2012— Bernadette Murgue, Institut de microbiologie et des maladies infectieuses (Aviesan) - Janvier 2012. [http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe,](http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe)

Poland et al 2010 Poland G.A, Spier R. — Fear, misinformation, and innumerates: How the Wakefield paper, the press, and advocacy groups damaged the public health. Vaccine. 2010, 28, 2361-2362.

Radu Radu Crainic, Eradication de la poliomyélite, Epidémiologie moléculaire des entérovirus, Institut Pasteur, Paris

Reinert et al 2003 REINERT P., SOUBEYRAND B., GAUCHOUX R. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole-oreillons-rubéole en France. Archives de Pédiatrie. 2003 ; 10(11):948-954. 95

Rey M Rey, Ajuster la politique vaccinale au déplacement vers l'âge adulte. De la réceptivité aux maladies évitables par la vaccination.

Rousset et al Dominique Rousset, Maude Bouscambert-Duchamp , Vincent Enouf, et al. Épidémie de grippe A(H1N1)2009 en France: les paramètres virologiques. Institut de veille sanitaire, bulletin épidémiologique hebdomadaire ; 29 Juin 2010/ n°24-25-26

Taylor et al 1999 Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet 1999; 353: 2026-9.

Wakefield 1999 Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. Lancet 1999; 354: 949-50.

Who WHO (World Health Organization) World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a prospective evaluation in Brazil and the Gambia. Vaccine 1995,171: 1097-1106

Annexe

Tableau 6 : Comparaison pour la France de l'incidence et des complications des pathologies infectieuses avec la couverture vaccinale et le statut obligatoire ou recommandé de la vaccination

Pathologie associée	Agent pathogène	incidence	Hospitalisations ou complications	Décès	Couverture vaccinale	Statut du vaccin dans le calendrier vaccinal 2015
Infections invasives à Haemophilus influenzae B	Haemophilus influenzae type B	En 2013 Incidence estimée/100 000 : Méningites : 0.1 Bactériémies isolées : 1.2 ¹			A 24 mois, en 2015 95.7: % ²¹	Recommandé pour tous les enfants
Grippe	Myxovirus influenzae type A,B et C	En moyenne 3 à 8% de la population chaque année ³	2015/2016 : 1016 cas graves admis en réanimation ²	2015/2016 : 157 décès au 20/04/2016 ²	Saison 2015/2016 : -de 65 ans, à risque : 39.1% ²² + de 65 ans : 50.8% ²² Total : 48.3% ²²	Recommandé pour les personnes à risque

Tableau 6 suite

<p>Infections invasives à méningocoques</p>	<p>Neisseria meningitidis</p>	<p>en 2013, incidence /100 000 :</p> <p>Méningites : 0.7</p> <p>Bactériémies isolées : 0.4¹ taux d'incidence inférieur a 2 cas pour 100 000 habitants par an¹⁴</p>		<p>Létalité calculée sur les cas déclarés entre 2003 et 2009 est de 9% pour les IIM B (en moyenne 40 décès par an) et 16% pour les IIM C (en moyenne 25 décès par an)¹⁴</p>	<p>Proportions de personnes vaccinées depuis 2010 : au 31/12/16 :</p> <p>A 24 mois : 70.9%²³</p> <p>A 15/19 ans : 25.5%²³</p> <p>A 20/25 ans : 10.1%²³</p>	<p>Recommandé pour tous les nourrissons.</p>
<p>Diphtérie</p>	<p>Corynebacterium diphtheriae</p>	<p>Nbre de cas : (transmission interhumaine) :</p> <p>1 cas importé en 2002,2004,2006 et 2008 3 cas dont 2 importés en 2011 et 2 cas importés en 2012 (France métropolitaine)⁴</p> <p>Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés¹⁴</p>		<p>Aucun décès depuis 1982¹⁴</p>	<p>A 24 mois, en 2015, 3 doses : 96.7%²⁷</p> <p>(diphtérie et tétanos)</p>	<p>Primo vaccination obligatoire</p>

Tableau 6 suite

Coqueluche	Bordetella Pertussis	En 2002 le taux estimé était de 138/100 000. En 2004 l'estimation du taux national est de 266/100 000			A 24 mois, en 2015 3 doses : 96,3 ²⁵	Recommandé pour tous les nourrissons
Poliomyélite	Poliovirus	0 depuis 2001 ⁶		0 depuis 2001 ⁶	A 24 mois, en 2015 3 doses : 96,7% ²⁶	Primo vaccination obligatoire
Tétanos	Clostridium Tetani	Entre 2005 et 2014 : taux d'incidence moyenne : 0.16/million ⁷		26 entre 2005 et 2014 : en moyenne 2.5/an ⁷	A 24 mois, en 2015, 3 doses : 96.7% ²⁷ (diphtérie et tétanos)	Primo vaccination obligatoire
Infections à papillomavirus humains	Papillomavirus type 16,18 , 6 et 11	Plus de 70% des adultes ont au moins une infections à HPV dans leur vie ¹⁴ 80% des cas évoluent vers la clairance virale.	En 2005 :3068 cas de cancer du col de l'utérus en France ¹⁴	1067 décès suite à un cancer du col de l'utérus en 2005 ¹⁴	Au 31/12/16 : (année de naissance 2000) 1 dose à 15 ans : 20.4% 3 doses à 16 ans : 19.1% ²⁸	Recommandé pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans.

Tableau 6 suite

Choléra	Vibrio cholerae	129 cas confirmés d'importation entre 1973 et 2005 en moyenne 3.9 cas notifiés par an ⁸	83% des cas hospitalisés ⁸	2 décès de 1973 2005 ⁸		
Hépatite B	VHB (virus de l'hépatite B)	Entre 2003 et 2007 l'incidence est estimée entre 600 et 800 cas / an ¹⁴	2 cas par an en 2002 de transplantation hépatique pour hépatite B fulminans ¹⁵	En 2001, 1 507 décès associés (tous les décès dont le patient sont porteurs du VHB) au VHB et 1327 décès imputables (le virus VHB a joué un rôle majeur dans le décès ou est seul responsable) au VHB ²⁰	A 24 mois, en 2015 : 3 doses : 88,1 % ²⁹	Recommandé chez tous les nourrissons

Tableau 6 suite

<p>Encéphalite japonaise</p>	<p>Arbovirus</p>	<p>Maladie limitée à l'Asie de l'est et du sud est, au sous continent indien et à a papousie nouvelle guinée ainsi qu'à l'extrême nord de l'Australie.</p> <p>Le risque estimé d'infection pour le voyageur non immunisé en zone d'endémie varie de 1/20 000 à 1/5 000 par semaine de séjour.¹⁴</p>	<p>Sur 24 cas rapportés chez des occidentaux entre 1978 et 2007, 15 suivis ont été documentés : 6 décès, 5 sont restés handicapés et 4 ont guéri sans séquelles¹⁴</p>			
<p>Infections invasives à pneumocoque</p>	<p>Streptococcus pneumoniae</p>	<p>Chaque année 6 000 à 7 000 cas d'infections bactériémiques et 600 à 700 cas de méningites à pneumocoque surviennent en France métropolitaine¹⁴</p> <p>Taux annuel des infections à pneumocque évalué à 455 000¹⁴</p>		<p>Nombre total de décès estimé entre 6000 à 13 000 par an¹⁵</p>	<p>A 24 mois, 3 doses : 91..4%³⁰</p>	<p>Recommandé chez tous les enfants</p>

Tableau 6 suite

Rougeole	Morbillivirus	Du 01/01/2008 au 31/12/15 : 24 000 cas de rougeole ont été déclarés en France ¹⁰ En 2006/2007 : 44 et 40 cas déclarés par an puis 600 en 2008, 5000 en 2010 et plus de 14 000 en 2011 ¹⁴	1500 cas de pneumonie grave , 31 encéphalites, 1 myélite, 2 guillain-barré ¹⁰	Depuis le début de l'épidémie dix décès ont été recensés ¹⁴	A 24 mois, 2 doses en 2015 : 78.8% ³¹ (R.O.R)	Recommandé chez tous les enfants
Oreillons	Paramyxovirus	En 2011 estimée à 9 pour 100 000 ¹¹			A 24 mois, 2 doses en 2015 : 78.8% ³¹ (R.O.R)	Recommandé chez tous les enfants
Rubéole	Rubella Virus	Entre 2007 et 2011 : 5 cas d'infection maternelle ont été relevés par an en moyenne Depuis, 13, 12 et 6 infections maternelles ont été rapportées en 2012, 2013 et 2014 ¹²	Depuis 2006, le nombre annuel de grossesses interrompues dans un contexte d'infection maternelle est ≤ 3 , le nombre d'infections congénitales ≤ 5 et le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative (RCM) ≤ 3 . ¹²		A 24 mois, 2 doses en 2015 : 78.8% ³¹ (R.O.R)	Recommandé chez tous les enfants

Tableau 6 suite

Rage	Lyssavirus	Depuis 2003, 3 cas ont été diagnostiqués dont 1 en guyane ¹³				Recommandé pour certaines professions
Gastro-entérite	Rotavirus	Serait responsable chaque année de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 3 ans dont 97 000 diarrhées sévères ¹⁴	Nombre d'hospitalisations estimé à 18 000 par an . ¹⁴	En moyenne 13 à 14 décès par an. ¹⁴		
Leptospirose	Bactéries du genre leptospira	Depuis 2006 entre 186 et 628 cas par an ont été diagnostiqués en métropole . En 2014, l'incidence estimée est de 0.98 cas pour 100 000 habitants. ¹⁷				Recommandé pour certaines professions.
Fièvre jaune	Virus amaril	Zone d'endémicité amarile : en Amérique et en Afrique.				Recommandé pour les voyageurs (obligatoire en Guyane)

Tableau 6 suite

<p>Typhoïde</p>	<p>Salmonella enterica Typhi/paratyphi</p>	<p>Taux d'incidence stable depuis 1993 : 0.13 cas pour 100 000¹⁴</p> <p>5 épidémies de fièvre typhoïde ont été rapportés en France métropolitaine en 1997, 1998, 2003, 2006 et 2009: liées à la consommation d'aliments contaminés lors de la préparation</p>				<p>Obligatoire pour certaines professions</p>
<p>Tuberculose</p>	<p>Mycobactérium tuberculosis</p>	<p>113 cas en 2009 et 112 cas en moyenne par an entre 2000 et 2005¹⁴</p> <p>Taux d'incidence globale entre 1997 et 2006 : 11.5/8.5 pour 100 000. ¹⁴</p> <p>Taux pour 100 000 : 7.0 en 2015¹⁸</p>		<p>A peu près 800 décès en 2000¹⁹</p>	<p>Avant 24 mois , en ile de france</p> <p>Enfants originaires de pays de forte endémie : 97.3%</p> <p>Non originaires d'un pays de forte endémie : 78.6%³⁴</p>	<p>Recommandé pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose.</p>

Tableau 6 suite

<p>Varicelle</p>	<p>Virus varicelle-Zona</p>	<p>Incidence annuelle est de l'ordre de 800 000 cas avec de larges variations saisonnières.¹⁴</p>	<p>Entre 1993 et 2003 : 3500 par an¹⁶</p>	<p>Entre 1993 et 2003 : 18¹⁶</p>	<p>Recommandé pour les adolescents n'ayant pas d'antécédents cliniques de varicelle et les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle .</p>
<p>Hépatite A</p>	<p>Virus de l'hépatite A (VHA)</p>	<p>La France est un pays de faible endémicité. De 2006 à 2009 en moyenne 1276 cas par an (2 cas/100 000 habitants).</p>			<p>Recommandé pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> -jeunes accueillis dans les établissements pour l'enfance et la jeunesse handicapée -patients atteints de mucoviscidose et/ou pathologies hépatobiliaires -enfants nés de famille dont l'un des membres est originaire d'un pays de haute endémicité -hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

¹ données réseau epibac

² bulletin hebdomadaire grippe invs 20/04/2016

³ <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe>

⁴ INVS <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Diphtherie/Donnees-epidemiologiques>

⁶ invs <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>

⁷ invs [ww.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques](http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques)

⁸ beh http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3598

⁹ invs <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatite-B/Hepatite-B-aigue/Estimation-de-l-incidence-de-l-hepatite-B-en-France>

¹⁰ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites>

¹¹ invs dossier oreillon <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillonsns>

¹² invs dossier rubéole <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole/Donnees-epidemiologiques>

¹³ invs dossier rage <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Rage/Donnees-epidemiologiques>

¹⁴ guide des vaccinations, Guide des vaccinations édition 2012, direction générale de la santé, comité technique des vaccinations

¹⁵ La vaccination, manuel pratique de tous les vaccins Nijar Ajian

¹⁶ Vaccinologie (progrès en pédiatrie) coordinateur : Joel Gaudelus

¹⁷ INVS dossier leptospirose : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Leptospirose/Contextes-epidemiologiques>

¹⁸INVS dossier tuberculose : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>

¹⁹ Rationnel et évolution du calendrier vaccinal en France, Francois Denis, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU Dupuytren, Limoges, France

²⁰http://ww.w.soshepatites.org/actu/pdf/beh_27_juillet_2008.pdf

²¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Haemophilus-influenzae-b>

²² <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>

²³ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>

²⁵<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>

²⁶<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>

²⁷ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>

²⁸ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>

²⁹<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatite-B>

³⁰ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Pneumocoque>

³¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>

³⁴ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/BC>

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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