

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2018-2019

N°

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2019

par *Romain Stravaux*

Né(e) le 20 mai 1993 à Rouen

***La vaccination : des principes fondamentaux à sa  
réalisation à l'officine. Enquête auprès des  
pharmaciens Seinomarins.***

Président du jury : *Docteur Gilles Gargala, MCU – PH à la faculté  
de Médecine et Pharmacie Rouen*

Membres du jury : *Docteur Michel Guerbet, PU à la faculté de  
Médecine et Pharmacie de Rouen, Pharmacien*

*Docteur Christine Detain, Pharmacien*

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN :

**Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS :

**Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie

M. Benoît <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

**PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---------------------------------------------------------------

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

## Table des matières

<b>Liste des figures</b> .....	1
<b>Liste des tableaux</b> .....	3
<b>Liste des abréviations utilisées</b> .....	4
<b>Liste des annexes</b> .....	8
<b>Introduction</b> .....	9
1. Les vaccins et la vaccination.....	10
1.1. Aspect historique de la vaccination .....	10
1.1.1. Des constats dans l'antiquité .....	10
1.1.2. Les premières tentatives d'immunisation .....	10
1.1.3. La variolisation .....	11
1.1.4. La vaccination.....	11
1.2. Aspect immunologique .....	15
1.2.1. Quelques rappels sur le système immunitaire .....	15
1.2.1.1. Description et rôle du système immunitaire .....	15
1.2.1.2. Les différents tissus composant le système immunitaire.....	15
1.2.1.3. Moyens de défense de l'organisme : Immunité innée (Abbas <i>et al.</i> 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011).....	16
1.2.1.4. Moyens de défense de l'organisme : Immunité adaptative (Abbas <i>et al.</i> 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011).....	18
1.2.2. L'immunité lors de l'injection de vaccins .....	20
1.2.2.1. La réponse immunitaire primaire.....	20
1.2.2.2. La réponse immunitaire secondaire, le principe de la mémoire immunitaire.....	22
1.2.2.3. La nécessité des doses de rappels .....	24
1.3. Les vaccins et la vaccination.....	24
1.3.1. Définition et bénéfices des vaccins et des vaccinations .....	24
1.3.1.1. Définition .....	24
1.3.1.2. Les bénéfices des vaccins et des vaccinations .....	26
1.3.2. Les différents types de vaccins .....	29
1.3.2.1. Vaccins viraux et vaccins bactériens .....	29
1.3.2.2. Vaccins vivants et non vivants.....	29
1.3.2.2.1. Les vaccins vivants atténués .....	30

1.3.2.2.2.	Les vaccins à germes entiers inactivés .....	30
1.3.2.2.3.	Les vaccins sous-unitaires .....	31
1.3.2.2.4.	Les vaccins à anatoxines .....	32
1.3.3.	La composition et la fabrication des vaccins .....	35
1.3.3.1.	L'Antigène vaccinal .....	35
1.3.3.2.	Les autres composants .....	35
1.3.3.3.	Le processus de fabrication des vaccins .....	37
1.3.4.	L'administration des vaccins .....	39
1.3.4.1.	La voie sous-cutanée .....	40
1.3.4.2.	La voie intramusculaire.....	40
1.3.4.3.	La voie intradermique .....	41
1.3.4.4.	Les voies orales et nasales .....	41
1.3.5.	Les vaccins : Effets indésirables (EI) et contre-indications (CI).....	46
1.3.5.1.	Les CI à l'usage de vaccins.....	46
1.3.5.2.	Les effets indésirables (EI) des vaccins .....	48
1.3.6.	La politique vaccinale française .....	49
1.3.6.1.	Instance en charge des vaccins .....	49
1.3.6.1.1.	La Haute Autorité de Santé (HAS) .....	49
1.3.6.1.2.	D'autres instances .....	50
1.3.6.2.	Le calendrier vaccinal .....	51
1.3.6.2.1.	Définition et conception .....	51
1.3.6.2.2.	Evolution au fil des années.....	52
1.3.6.2.3.	Vaccinations obligatoires et recommandées .....	52
1.3.6.3.	Par qui et ou se faire vacciner en France .....	54
1.3.6.3.1.	Vaccination par un médecin .....	55
1.3.6.3.2.	Vaccination par une sage-femme .....	55
1.3.6.3.3.	Vaccination par un(e) infirmier(ère) .....	56
1.3.6.3.4.	Vaccination par le pharmacien d'officine .....	56
1.3.6.3.5.	Lieux ou se faire vacciner .....	56
2.	Rappels sur la grippe et sur la couverture vaccinale.....	57
2.1.	La grippe .....	57
2.1.1.	Généralités et épidémiologie .....	57

2.1.2.	Physiopathologie .....	60
2.1.3.	Clinique .....	60
2.1.4.	Diagnostic.....	61
2.1.5.	Traitement/prévention .....	61
2.1.5.1.	Traitements aspécifiques.....	61
2.1.5.2.	Traitements spécifiques .....	62
2.1.5.3.	Prévention par la vaccination.....	63
2.1.5.4.	Mesures à adopter en cas de grippe .....	64
2.2.	La couverture vaccinale .....	64
2.2.1.	Bases et intérêt de la mesure.....	64
2.2.2.	La CV contre la grippe .....	66
2.3.	Facteurs influençant négativement la CV .....	69
2.3.1.	La peur des vaccins et de la vaccination.....	70
2.3.2.	Les croyances et les religions .....	75
2.3.3.	L'oubli des maladies infectieuses.....	76
2.3.4.	D'autres facteurs.....	77
2.4.	Conséquences d'une CV basse, l'exemple du Japon .....	78
2.5.	Solutions pour augmenter la couverture vaccinale .....	79
3.	Les missions du pharmacien d'officine en matière de vaccination .....	81
3.1.	Un acteur de santé publique important .....	81
3.1.1.	Historique français du rôle du pharmacien d'officine en matière de vaccination .....	81
3.1.2.	Les principales missions en matière de vaccins et de vaccination en détails .....	83
3.1.2.1.	L'approvisionnement et le stockage .....	83
3.1.2.2.	La conservation.....	84
3.1.2.3.	Contrôle, traçabilité, délivrance .....	85
3.1.2.4.	Les principaux conseils à donner aux patients lors de la délivrance ou de l'injection.....	85
3.1.2.4.1.	Conseils sur la conservation.....	85
3.1.2.4.2.	Conseils sur la douleur et la fièvre lors de l'injection de vaccin.....	86
3.1.2.4.3.	Conseils sur le suivi vaccinal .....	89
3.1.2.5.	Participation à des campagnes vaccinales.....	90
3.2.	Le pharmacien d'officine dans le monde, un atout en matière de vaccination ? .....	90
3.2.1.	Les pharmaciens dans le monde .....	90

3.2.2.	Quelques cas plus en détails .....	92
3.2.2.1.	La Nouvelle-Zélande .....	92
3.2.2.2.	L’Australie .....	94
3.2.2.3.	La Suisse .....	95
3.2.2.4.	Les Etats-Unis .....	97
3.2.2.5.	Le Canada .....	100
3.2.2.6.	Le Portugal.....	102
3.2.2.7.	L’Irlande .....	103
3.2.2.8.	L’Angleterre.....	104
3.3.	Et en France, où en est-on ? .....	104
3.3.1.	Les raisons de l’expérimentation de la vaccination antigrippale par les pharmaciens d’officine .....	105
3.3.2.	L’acte vaccinal.....	106
3.3.2.1.	Les prérequis règlementaires à la réalisation de l’acte vaccinal .....	106
3.3.2.2.	Les conditions techniques obligatoires .....	107
3.3.2.3.	La vaccination.....	107
3.3.3.	Les résultats de l’expérimentation.....	110
4.	Ce que pensent les pharmaciens de Seine-Maritime de la vaccination à l’officine.....	113
4.1.	Matériels et méthodes .....	113
4.1.1.	Echantillon.....	113
4.1.1.1.	Le choix de la région concernée .....	113
4.1.1.2.	Le choix des populations questionnées.....	113
4.1.2.	L’enquête .....	114
4.1.2.1.	La construction de l’enquête .....	114
4.1.2.2.	La diffusion de l’enquête .....	114
4.1.2.3.	Récupération et exploitation des données.....	115
4.2.	Résultats sous forme de graphiques .....	116
4.3.	Résultats.....	124
4.3.1.	Profils des pharmaciens et futurs pharmaciens répondant à cette enquête.....	124
4.3.2.	Connaissances générales et sollicitations des pharmaciens et futurs pharmaciens d’officine sur les vaccins et les vaccinations .....	126
4.3.3.	Les pharmaciens et futurs pharmaciens d’officine et la vaccination antigrippale par le pharmacien à l’officine : Pour/Contre.....	128

4.3.4. Avis des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine sur la vaccination à l'officine.....	132
4.3.5. Avis des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine concernant la vaccination et les patients.....	133
4.3.6. Résumé des principaux facteurs limitants identifiés .....	133
4.3.7. Les limites de l'enquête.....	134
4.3.8. Conclusion sur l'enquête .....	135
5. Conclusion générale.....	136

## Liste des figures

Figure 1 : Quelques repères historiques sur les vaccins.....	14
Figure 2 : Les différentes phases des réponses immunitaires adaptatives selon (Abbas <i>et al.</i> 2016).....	21
Figure 3 : Réponses immunitaires primaire et secondaire suite à l'exposition d'Ag X et/ou Y selon (Abbas <i>et al.</i> 2016).....	23
Figure 4 : Comparaison de la morbidité annuelle de maladies à prévention vaccinale aux Etats-Unis avant l'arrivée des vaccins avec les données les plus récentes (CDC 2019). .....	27
Figure 5 : Le cycle de fabrication des vaccins (LEEM 2016).....	39
Figure 6 : Les différentes voies d'administration des vaccins injectables (OMS 2015).....	42
Figure 7 : Calendrier simplifié des vaccinations 2019, format carte postale (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019b). .....	52
Figure 8 : Nomenclature employée pour la description d'un virus de la grippe (souche A). ..	57
Figure 9 : Figure résumant l'évolution clinique de la grippe (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017). .....	61
Figure 10 : Stratégie de prise en charge thérapeutique d'un syndrome grippal en France (Vidalreco 2019). .....	62
Figure 11 : Expression de $R_0$ selon (Bernillon <i>et al.</i> 2009).....	66
Figure 12 : Evolution de la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière en France entre les saisons épidémiques 2009-2010 et 2017-2018 selon l'outil IAS vaccination grippe (Open Health Company 2018). .....	67
Figure 13 : Evolution de la couverture vaccinale française (%) contre la grippe chez certains patients entre 2008 et 2017 selon les données Santé publique France.....	67
Figure 14 : Les couvertures vaccinales contre la grippe (%) de différents pays de la région européenne lors de la saison épidémique 2014-2015 (Jorgensen <i>et al.</i> 2018). .....	68
Figure 15 : Model conceptuel de l'hésitation vaccinale (Dubé <i>et al.</i> 2013). .....	69
Figure 16 : Les différentes étapes afin d'éradiquer une maladie à prévention vaccinale ainsi que l'effet de l'hésitation vaccinale sur l'incidence de la maladie et sur le taux de couverture vaccinale (Chen et Hibbs 1998). .....	70
Figure 17 : Carte du monde montrant le pourcentage de réponses négatives à la question « les vaccins sont-ils sans danger ? » (Larson <i>et al.</i> 2016).....	71
Figure 18 : Adhésion des français (18-75 ans) à la vaccination de 2000 à 2017 (Vaccination info Service 2018b). .....	73
Figure 19 : Nombre de cas de coqueluche notifié au Japon et incidence pour 100 000 habitants entre 1947 et 1998 (Watanabe et Nagai 2005). .....	79
Figure 20 : Carte des pays du monde autorisant la vaccination en pharmacie en 2017 (Pinto 2017).....	91
Figure 21 : Carte des pays du monde autorisant la vaccination en pharmacie par les pharmaciens en 2017 (Pinto 2017).....	91

Figure 22 : Opinion de 213 patients vaccinés contre la grippe en pharmacie en 2012 en Nouvelle-Zélande (Hook et Windle 2013).....	93
Figure 23 : Les différents cantons Suisse autorisant ou non la vaccination en pharmacie au mois de décembre 2018 (pharmaSuisse 2018).....	96
Figure 24 : Carte des Etats-Unis montrant les Etats autorisant les pharmaciens à administrer tous ou la plupart des vaccins en 2015 selon l’APhA et les données collectées par l’alliance nationale des associations de pharmacies d’Etat (NASPA) (juillet 2015) (APhA 2015). .....	97
Figure 25 : Carte des Etats-Unis montrant les restrictions d’âges par Etat à respecter pour une vaccination par le pharmacien selon l’APhA et les données collectées par NASPA (juillet 2015) (APhA 2015).....	98
Figure 26 : Schéma modifié des compétences des pharmaciens canadiens par provinces ou territoires selon la CPhA, données en vigueur au mois de décembre 2016 et révisées en juin 2018 (CPhA 2018a).....	101
Figure 27 : Nombre de vaccinations antigrippales réalisées en Irlande entre 2008-2009 et 2017-2018 par les professionnels de santé (PSI 2019). .....	103
Figure 28 : Type de patients vaccinés contre la grippe par les pharmaciens en 2017-2018 dans les régions expérimentatrices Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine (ONP 2018b). .....	111
Figure 29 : Expression du $\chi^2_{\text{calculé}}$ .....	115

## Liste des tableaux

Tableau I : Les principales différences entre vaccins et médicaments traditionnels. ....	25
Tableau II : Tableau de Santé publique France modifié montrant de l'impact épidémiologique de certaines vaccinations introduites en France chez les nourrissons (Vaccination info Service 2018).....	28
Tableau III : Liste des vaccins disponibles en fonction des valences en France en mai 2019 par catégories. Données Vidal 2019.....	33
Tableau IV : Vaccins disponibles en France et voies d'administrations recommandées en mai 2019. Données Vidal 2019. ....	43
Tableau V : Les vaccinations obligatoires en population générale en 2017/2018 en France (Légifrance 2018b).....	54
Tableau VI : Les vaccinations pouvant être effectuées par les sages-femmes (Légifrance 2016b).....	55
Tableau VII : Quelques chiffres du dernier rapport (SAGE 2018). ....	80
Tableau VIII : Tableau de (Drozd <i>et al.</i> 2017), adapté, modifié et traduit en français montrant la variation estimée de la vaccination antigrippale en 2013 chez les adultes, associée au changement législatif autorisant le pharmacien à vacciner. ....	99

### Liste des abréviations utilisées

<b>Ac</b>	Anticorps	<b>APhA</b>	American Public health Association	<b>CEESP</b>	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
<b>ACIP</b>	Advisory Committee on immunization Practices	<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé	<b>CEN</b>	Collège des Enseignants de Neurologie
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique	<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu	<b>CEP</b>	Collège des Enseignants de Pneumologie
<b>AES</b>	Accident d'Exposition au Sang	<b>ASSIM</b>	Association des collèges des enseignants d'Immunologie des universités de langue française	<b>CEPS</b>	Comité Economique des Produits de Santé
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé	<b>ATCD</b>	Antécédent	<b>CI</b>	Contre-indication
<b>Ag</b>	Antigène	<b>AVK</b>	Anti-Vitamine K	<b>CMAJ</b>	Canadian Medical Association Journal
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée	<b>BCG</b>	Bacille de Calmette et Guérin	<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>AM</b>	Assurance Maladie	<b>BEH</b>	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire	<b>CPA</b>	Cellule Présentatrice d'Antigène
<b>AMCP</b>	Academy of Managed Care Pharmacy	<b>BLS</b>	Basic Life Support	<b>CPCMS</b>	Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché	<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive	<b>CPhA</b>	Canadian Pharmacists Association
<b>ANDPC</b>	Agence Nationale du Développement Professionnel Continu	<b>BRFSS</b>	Behavioral Risk Factor Surveillance System	<b>CPR</b>	Cardiopulmonary Resuscitation
<b>ANF</b>	Associação Nacional das Farmacias (Portugal)	<b>BSS</b>	BSS Economic Consultants	<b>CRAT</b>	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
<b>ANP</b>	Académie Nationale de Pharmacie	<b>CD</b>	Cluster de Différenciation	<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé	<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention	<b>CSF (G ou M)</b>	Colony Stimulating Factor

<b>CSH</b>	Cellule Souche Hématopoïétique	<b>EGB</b>	Echantillon généraliste des bénéficiaires	<b>HPV</b>	Papillomavirus humains
<b>CSP</b>	Code de la santé publique	<b>EI</b>	Effet indésirable	<b>IA</b>	Immunité adaptative
<b>CSS institute</b>	CSS institute	<b>EU-JAV</b>	European Joint Action on Vaccination	<b>IAS</b>	Indicateurs Avancés Sanitaires
<b>CT</b>	Commission de Transparence	<b>FSPF</b>	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France	<b>IC 95</b>	Intervalle de Confiance 95%
<b>CTP</b>	Certificate Training Program	<b>GAVI</b>	Global Alliance for Vaccines and Immunisation	<b>ID</b>	Intradermique
<b>CTV</b>	Commission Technique des Vaccinations	<b>GERES</b>	Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants	<b>IFN</b>	Interféron
<b>CV</b>	Couverture Vaccinale	<b>GPM</b>	Groupe Pasteur Mutualité	<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>CVE</b>	Carnet de Vaccination Electronique	<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline	<b>IGAS</b>	Inspection Générale des Affaires Sociales
<b>DASTRI</b>	Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés	<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé	<b>II</b>	Immunité innée
<b>DGS</b>	Direção-Geral da Saude (Portugal)	<b>HB</b>	Hépatite B	<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé (France)	<b>HCAAM</b>	Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie	<b>IMAC</b>	Centre consultatif de l'immunisation
<b>DMP</b>	Dossier Médical Partagé	<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la Santé Publique	<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporel
<b>DP</b>	Dossier Pharmaceutique	<b>HIV/VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine	<b>INPES</b>	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control	<b>HPST</b>	Hôpital-Patient-Santé-Territoire	<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

<b>JAPhA</b>	Journal of the American Pharmacists Association	<b>OLP</b>	Organe Lymphoïde Primaire	<b>PSI</b>	Pharmaceutical Society of Ireland
<b>LB</b>	Lymphocyte B	<b>OLS</b>	Organe Lymphoïde Secondaire	<b>PSNC</b>	Pharmaceutical Services Negotiating Committee
<b>LEEM</b>	Les Entreprises du Médicaments	<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé	<b>PSNZ</b>	Pharmaceutical Society of New-Zealand
<b>LLO</b>	Listériolysine O	<b>ONP</b>	Ordre National des Pharmaciens	<b>RCP</b>	Résumé Caractéristique du Produit
<b>LT</b>	Lymphocyte T	<b>PAMP</b>	Pathogen Associated Molecular Pattern	<b>RR/OR</b>	Risk Ratios
<b>MALT</b>	Mucosa Associated Lymphoid Tissue	<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction	<b>ROR</b>	Rougeole Oreillons Rubéole
<b>MICI</b>	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	<b>PE</b>	Précaution d'Emploi	<b>SAGE</b>	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization
<b>Miviludes</b>	Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires	<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency of New Zealand government	<b>SAMU</b>	Service d'aide médicale urgente
<b>MSSS Québec</b>	Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec	<b>PHIL</b>	Public Health Influenza Laboratory model	<b>SC</b>	Sous-cutanée
<b>NASPA</b>	National Alliance of State Pharmacy Associations	<b>PMI</b>	Centre de Protection Maternelle et Infantile	<b>SGB</b>	Syndrome de Guillain-Barré
<b>NHS</b>	National Health Service (Royaume-Uni)	<b>PNN</b>	Polynucléaire Neutrophile	<b>SIA</b>	Système Immunitaire Adaptatif
<b>NK</b>	Natural Killer	<b>PRAQ</b>	Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité	<b>SII</b>	Système Immunitaire Innée
<b>ODF</b>	Ordem Dos Farmâceuticos (Portugal)	<b>PRR</b>	Pattern Recognition Receptors	<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>OECD</b>	Organisation for Economic Co-operation and Development	<b>PSA</b>	Pharmaceutical Society of Australia	<b>SRAS</b>	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

<b>SUMPPS</b>	Services Universitaires de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé	<b>UNCAM</b>	Union nationale des caisses d'assurance maladie	<b>USPO</b>	Union des syndicats des Pharmaciens d'Officine
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor	<b>UNICEF</b>	United Nations International Children's Emergency Fund	<b>VFC</b>	Vaccines For Children
<b>UE</b>	Union Européenne	<b>USD</b>	United-States Dollars	<b>VVA</b>	Vaccin Vivant Atténué

## Liste des annexes

Annexe 1 : lignées cellulaires myéloïde et lymphoïde (Etancelin 2013).

Annexe 2 : Mode d'action général des adjuvants lors d'une vaccination selon (Garçon et Di Pasquale 2016) et adapté de (Garçon et al. 2011).

Annexe 3 : Technique d'injection intramusculaire en « Z » (Elmer-Haerrig 2014).

Annexe 4 : Prévention de la grippe (OMS 2018a).

Annexe 5 : Ce qu'il faut savoir de la grippe saisonnière (OMS 2018a).

Annexe 6 : Procédure de gestion d'un AES (GERES 2016).

Annexe 7 : Arbre décisionnel pour l'expérimentation de la vaccination antigrippale en pharmacie en 2018-2019 (ONP 2018a).

Annexe 8 : Plateforme de l'Ordre National des Pharmaciens pour la saisie des vaccinations antigrippales.

Annexe 9 : Guide pour l'acte vaccinal en pharmacie (Légifrance 2017b).

Annexe 10 : Carte de France selon l'USPO (USPO 2018b).

Annexe 11 : CV entre 2016-2017 et 2017-2018 dans les régions françaises Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine (Santé publique France 2018b).

Annexe 12 : Questionnaire (partie 4).

Annexe 13 : Sources d'information vaccinales et confiance vis-à-vis des sources (%) (Gautier et al. 2017b).

## Introduction

Les maladies infectieuses constituent un danger potentiellement mortel pour les Hommes et les animaux. Au cours de l'histoire, de nombreux fléaux épidémiques ont été observés (ex : peste, choléra, grippe espagnole, syphilis) et la mortalité engendrée était extrêmement importante (Cantau 2010) (AFP 2018). Grâce à de grandes avancées (ex : amélioration des conditions d'hygiène, meilleure alimentation, développement des antibiotiques et des vaccinations), une diminution significative de l'incidence de certaines maladies infectieuses comme la diphtérie et poliomyélite a été constatée. Cependant, des maladies infectieuses émergentes comme le SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère) ou l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) sont apparues récemment et le développement de nouveaux vaccins devient nécessaire pour lutter contre ces maladies.

Les vaccins ont été développés afin de prévenir les maladies infectieuses et protéger les Hommes et les animaux. Ils ont évolué de façon importante dans le temps et se sont beaucoup diversifiés. Ce sont des produits pharmaceutiques complexes qui peuvent être prescrit par les médecins et sont délivrés au quotidien dans les pharmacies par les pharmaciens d'officine et leurs équipes.

Ces derniers sont des professionnels de santé facilement accessibles pour la population. Ils sont régulièrement confrontés à des questions sur les vaccins et la vaccination et sont de plus en plus sollicités pour participer ou mener différentes actions de prévention (entretiens pharmaceutiques sur les anticoagulants ou l'asthme, bilan de médication). Certains pharmaciens français ont également pu participer de façon très récente à la prévention de la grippe en tant que vaccinateur.

Nous allons donc voir dans un premier temps de nombreuses généralités sur les vaccins et les vaccinations. Puis, nous verrons dans un second temps la grippe et la couverture vaccinale. Nous verrons par la suite le rôle que jouent les pharmaciens d'officine en matière de vaccination et terminerons par une enquête départementale afin de voir ce que pensent les pharmaciens Seinomarins de ce sujet d'actualité.

## 1. Les vaccins et la vaccination

### 1.1. Aspect historique de la vaccination

#### 1.1.1. Des constats dans l'antiquité

Au cours de l'histoire, de nombreuses épidémies mortelles ont touché les populations. Des constats ont donc été posés à propos de ces grandes épidémies.

En 430 av. J.-C., la peste frappa la ville d'Athènes. Selon Diodore de Sicile, un tiers de la population de l'Attique aurait été décimée. Thucydide, un historien grec du V<sup>ème</sup> siècle, rapporta dans son œuvre « *La guerre du Péloponnèse* », que des personnes atteintes de cette maladie pouvaient survivre après quelques jours. Celles-ci développaient parfois des nécroses ou devenaient aveugle, mais restaient en vie. Il constata que de rares rechutes étaient possibles mais qu'elles conduisaient toutes à la guérison (Gervais 1972) (Guérin 2007).

D'autres épidémies mortelles ont frappé le monde. C'est le cas de la variole, également appelée petite vérole. Ce n'est qu'en 326 ap. J.-C. qu'un chinois, Ko-Hong, fit la description de la variole. Il constata également que les malades qui étaient touchés par une première infection et qui avaient survécu résistaient mieux à une seconde (Guimezanes et Mathieu 2015).

#### 1.1.2. Les premières tentatives d'immunisation

Pour se protéger de ces fléaux potentiellement mortels, différentes méthodes furent développées au fil du temps en partant des constats fait dans l'antiquité.

Afin de lutter contre la petite vérole, les premières tentatives d'immunisation auraient eu lieu en Chine à partir du XI<sup>ème</sup> siècle (administration de croûtes séchées provenant de personnes atteintes de la variole à des personnes saines). Les patients sains avaient l'espoir de ne développer qu'une forme atténuée de la maladie et ainsi, être protégés d'une future agression de la véritable variole. Cette méthode fonctionnait dans un certain nombre de cas mais d'autres personnes se retrouvaient atteintes d'une forme complète de variole. Une autre technique, parfois utilisée dans le même but, consistait à faire porter des vêtements de personnes atteintes de la variole à des personnes saines (Guérin 2007) (Guimezanes et Mathieu 2015) (Bonanni et Santos 2011).

### 1.1.3. La variolisation

Les chinois, au fil des siècles, ont perfectionné la méthode afin de protéger les personnes saines de la variole. A partir du XVI<sup>ème</sup> siècle, la technique était très employée et standardisée. Plus tard, les Turcs ont modifié la méthode. Ils procédaient à la variolisation des personnes saines en utilisant de la lymphe issue de pustules de personnes atteintes de la variole. Cette lymphe était alors inoculée aux personnes voulant se protéger de la variole par scarification. Cette méthode intéressa la femme de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople, Lady Mary Wortley Montagu, qui décida de l'importer dans son pays. Cette technique s'est rapidement répandue en occident. Cependant, la variolisation n'était pas une procédure sans risques, en effet, si la lymphe inoculée était trop virulente, les personnes saines désirant se prémunir de la variole pouvaient se retrouver atteintes par cette maladie. Environ 2-3% des personnes variolisées mouraient de la maladie ou d'autres maladies transmises lors de l'inoculation (syphilis, tuberculose) (Guérin 2007) (Bonanni et Santos 2011) (Guimezanes et Mathieu 2015).

### 1.1.4. La vaccination

L'essor de la vaccination moderne a eu lieu en Angleterre à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle. Edward Jenner, un médecin anglais membre de la Royal Society of Medicine, a eu l'idée d'inoculer du pus issu d'une maladie bénigne : la vaccine de la vache. Ce médecin a constaté après enquête que les valets de ferme qui s'occupaient de la traite des vaches avaient sur leurs mains des pustules ressemblant à celles situées sur les pis des vaches atteintes de la vaccine. Il constata également que ces valets n'étaient jamais atteints de la variole lorsque des épidémies survenaient. Il finit par émettre l'hypothèse que les valets qui contractaient la vaccine étaient donc immunisés contre la variole. Il établit alors un protocole qui fit de lui l'un des fondateurs de la vaccination moderne. Il décida d'administrer par scarification la vaccine (provenant des pustules d'une fermière) le 14 mai 1796. Il choisit pour cela un enfant de 8 ans, James Phipps, qui n'avait jamais eu la variole. L'enfant ne développa qu'une forme bénigne de la maladie avec fébricule, courbatures, céphalées. Après une dizaine de jours, il fut guéri. Edward Jenner lui inocula quelques temps après la véritable variole en suivant le protocole de variolisation standard. James Phipps ne tomba pas malade et ne développa aucun symptôme. L'enfant était donc protégé contre la maladie. Par la suite, il décida de tester sa méthode afin de la vérifier à plus grande échelle sur plusieurs personnes saines. Il diffusa les résultats obtenus en 1798 et 1799. Il annonça ensuite qu'il était préférable

d'utiliser la lymphe issue de pustules de vaches au lieu de la lymphe provenant de personnes atteintes de la vaccine. Ceci pour préserver les personnes saines d'autres maladies dont l'Homme pouvait être porteur. Le procédé de variolisation disparaît alors peu à peu au profit de la méthode de vaccination de Jenner. Cette méthode a rapidement fait consensus dans le monde entier. En effet, un moyen de protection efficace et sûr vis-à-vis de la variole était très attendu. De nombreux gouvernements qui croyaient en cette nouvelle méthode créèrent des services de vaccination (Guérin 2007) (Bonanni et Santos 2011).

Il faut attendre un siècle pour voir la vaccination se développer et prendre son envol avec Louis Pasteur. Il a démontré que les Hommes pouvaient se protéger de maladies infectieuses en s'injectant des germes atténués de ces mêmes maladies.

Pasteur a atténué la virulence de certaines souches infectieuses par différents procédés. (vieillessement à l'oxygène de l'air, culture de bactéries à 43°C en contact avec l'oxygène de l'air). Il débuta ses travaux sur la rage dans les années 1880 alors que la technologie de l'époque était limitée (observation du virus impossible). En 1884, il réalisa une expérience de vaccination préventive de la rage chez un chien mais celui-ci ne survécut pas. Il décida alors de travailler avec des lapins et finit après de nombreuses tentatives par stabiliser le virus de la rage. Il voulait obtenir un vaccin fiable à partir de cette souche de virus virulent stabilisé. Il eut alors l'idée d'exposer à l'air libre les moelles épinières de lapins rabiques afin d'atténuer la virulence du virus. Il injecta à des chiens atteints de la rage la moelle de ces lapins rabiques et cette méthode se révéla efficace. Cette technique d'atténuation de la souche virale ne tarda pas à être publiée et approuvée par l'Académie des Sciences (Institut Pasteur 2016).

La première administration à un homme eut lieu le 6 juillet 1885. Il administra son vaccin à Joseph Meister, un enfant de 9 ans qui présentait de multiples plaies corporelles dues aux morsures d'un chien enragé. Treize injections ont été réalisées chez cet enfant en l'espace de quelques jours à l'aide du vaccin atténué. L'enfant survécut et ne développa jamais la rage. Il réitéra son expérience en septembre 1885 sur un berger sévèrement mordu par un chien enragé. Celui-ci survécut également et la nouvelle se diffusa rapidement. Dès lors, certains patients mordus par des animaux enragés vinrent à Paris afin d'être vaccinés (Institut Pasteur 2016).

Le 1<sup>er</sup> mars 1886, Louis Pasteur termina son allocution par la phrase suivante : « *La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement*

*vaccinal contre la rage.* » (Rotivel *et al.* 2002). Une souscription fut alors lancée. La générosité des donateurs permit de fonder l'Institut Pasteur, inauguré en 1888.

La vaccination eut un tel impact que le mot fut conservé par la suite pour désigner la méthode consistant à inoculer une quantité infime d'agents infectieux modifiés d'une maladie afin de se protéger de la maladie naturellement engendrée par ces mêmes agents. Depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, d'importantes découvertes concernant les maladies infectieuses ont eu lieu. Les avancées scientifiques et technologiques majeures sont également à l'origine de l'essor de la vaccination au niveau mondial.

## Quelques repères historiques sur les vaccins

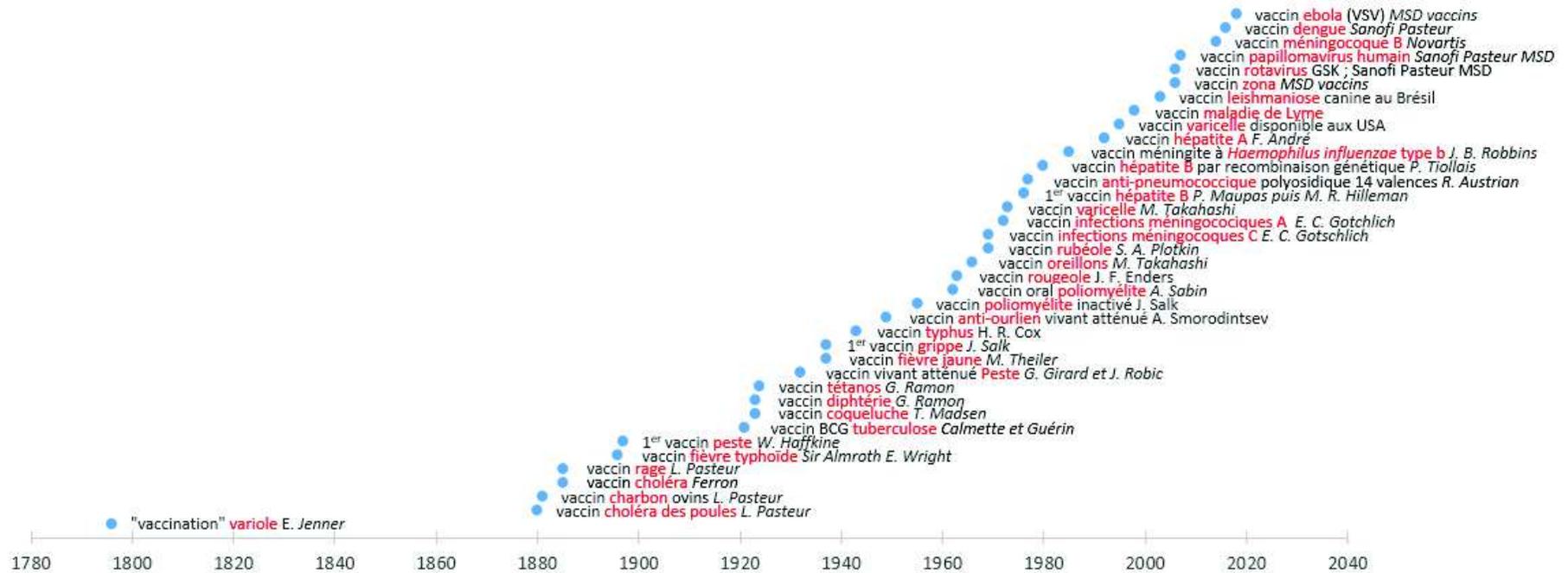


Figure 1 : Quelques repères historiques sur les vaccins.

## 1.2. Aspect immunologique

### 1.2.1. Quelques rappels sur le système immunitaire

#### 1.2.1.1. Description et rôle du système immunitaire

Le système immunitaire est le principal pilier de défense de l'organisme face à des agressions par des agents infectieux, qu'ils soient bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques. Il est composé de nombreux acteurs différents (tissus, cellules, molécules) qui vont interagir ensemble pour protéger l'organisme. C'est donc un ensemble de composants interdépendants qui luttent pour prévenir les infections ou les éradiquer si besoin est. La réponse immunitaire se déclenche en temps normal quand des antigènes (Ag) du non-soi, molécules considérées comme étrangères à l'organisme, sont reconnus (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012).

#### 1.2.1.2. Les différents tissus composant le système immunitaire

La protection de l'organisme vis-à-vis des Ag étrangers est assurée par de nombreux tissus et cellules, spécialisées ou non, constituant le système immunitaire. Ce dernier est capable de différencier les Ag du soi et les Ag du non-soi. Il détecte leur intrusion dans l'organisme et permet de développer une réponse immunitaire.

Le système immunitaire est constitué de cellules mobiles (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) qui parcourent l'organisme et de cellules fixes formant les organes lymphoïdes. Les organes lymphoïdes sont dits « primaires » ou « secondaires ».

Les organes lymphoïdes primaires (OLP) sont les sites de production et de développement de nos cellules immunitaires. La moelle osseuse est un OLP présente essentiellement au niveau de la trame spongieuse des os longs et plats. On y trouve des cellules souches hématopoïétiques (CSH) donnant naissance, sous l'influence de divers facteurs de croissance (G-CSF, M-CSF...), à l'ensemble des cellules des lignées myéloïde et lymphoïde (Annexe 1). Le deuxième OLP est le thymus qui est le lieu de différenciation, de sélection et de maturation des lymphocytes T (LT) (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012).

Les organes lymphoïdes secondaires (OLS) sont les sites périphériques où les interactions entre les lymphocytes et les Ag se produisent. Ils sont répartis dans tout le corps

et ont une architecture particulière. On distingue parmi eux la rate, les ganglions lymphatiques (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012) et d'autres OLS regroupés sous l'appellation « MALT » (tissu lymphoïde associé aux muqueuses) comme par exemple les amygdales ou les plaques de Peyer du tube digestif (Institut Français de l'Éducation 2018).

#### 1.2.1.3. Moyens de défense de l'organisme : Immunité innée (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011)

La défense de l'organisme est assurée de façon additive par le système immunitaire inné (SII) et le système immunitaire adaptatif (SIA).

L'immunité innée (II), ou « naturelle », est la première ligne de défense de l'organisme contre les agressions extérieures. Elle permet de lutter de façon précoce et importante contre les infections. Elle est fonctionnelle dès la naissance. Le SII agit en provoquant une inflammation au niveau du foyer infectieux et participe à la défense antivirale. Il est composé de nombreux acteurs :

- Au niveau des portes d'entrée : l'épithélium constitue la première barrière physique que rencontrent les pathogènes. Il assure la prévention primaire des infections et se situe au niveau de la peau, du tractus digestif, respiratoire et génital. Il existe du mucus à la surface des cellules épithéliales empêchant l'entrée des agents infectieux dans l'organisme. Ces cellules produisent également des molécules appelées « défensines » qui permettent de lutter contre des micro-organismes.
- Dans l'organisme :
  - o Les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages) : ils partagent un rôle commun, à savoir l'ingestion et la destruction de pathogènes. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les premiers sur le site de l'infection et commencent à phagocyter les microbes et les cellules altérées. Ils ont une durée de vie limitée dans les tissus, ce qui les différencie des monocytes-macrophages.  
Les monocytes se différencient en macrophages après avoir quitté la circulation sanguine et avoir rejoint les tissus extravasculaires. Ils ont une durée de vie plus longue que les PNN et assurent une défense prolongée contre les agents infectieux. Les macrophages exercent leur

activité de phagocytose une fois dans les tissus. Ils produisent également des cytokines permettant de déclencher et de réguler l'inflammation.

Ces phagocytes (PNN et monocytes) migrent vers le site de l'infection par chimiotactisme et en se liant à différentes protéines (sélectines, intégrines) de l'endothélium vasculaire. Ils phagocytent alors les micro-organismes extra-cellulaires en les ingérant dans un phagosome qui se transforme en phagolysosome. Enfin, des enzymes et des radicaux libres se chargent de la lyse du microbe dans le phagolysosome.

- Les mastocytes : ils sont présents dans la peau et les muqueuses. Ils sont activés comme les macrophages par des motifs microbiens. Ces cellules assurent un rôle dans la destruction des microbes en sécrétant des enzymes protéolytiques. Ce sont également des médiateurs de l'inflammation (production de TNF).
- Les cellules dendritiques : ces cellules sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) très efficaces qui peuvent migrer des tissus vers les OLS. Elles sont présentes dans de nombreux sites et peuvent déclencher une réponse immunitaire en présentant l'Ag aux cellules de l'immunité adaptative (IA).
- Les cellules NK (natural killer) : ces cellules tueuses naturelles peuvent reconnaître les cellules infectées grâce à des antigènes de surface et sont capables de les détruire en induisant leur apoptose. L'activation des cellules NK résulte d'une balance activation-inhibition de leurs récepteurs de surface. Elles favorisent l'action de phagocytose des macrophages et ont un rôle complémentaire de l'action des LTCD8<sup>+</sup> dans la lutte contre les cellules infectées par des virus.
- Le système du complément : Le système du complément est un acteur majeur de l'II mais également de l'IA. Ce système est constitué d'un ensemble de protéines circulantes qui permettent de détruire certaines bactéries directement ou par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques. C'est un système complexe qui résulte de l'activation de protéines par des enzymes protéolytiques. La protéine c3, une fois clivée en protéines

C3A (rôle : attraction des leucocytes au site d'activation) et C3B (rôle : opsonisation) en est l'élément principal.

- Les cytokines : ce sont de petites molécules solubles, médiatrices de l'inflammation ou des réactions immunitaires. Elles sont secrétées par de nombreux types cellulaires et ont des rôles variables. Certaines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IFN- $\gamma$ , ...), d'autres sont anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ ).

Ainsi, la défense contre les agents pathogènes est assurée par de nombreux types cellulaires différents appartenant à l'II. La protection contre les bactéries extracellulaires est assurée par les PNN, les monocytes/macrophages et le complément. Les macrophages activés luttent contre les micro-organismes intracellulaires. Enfin, les cellules NK et certaines cytokines luttent contre les infections virales.

Malgré ces moyens de défenses efficaces, certaines bactéries ont évolué au fil du temps et sont capables d'échapper au SII. C'est le cas par exemple de *Listeria monocytogenes* qui échappe aux vacuoles de phagocytose grâce à la sécrétion de la Listeriolysine O (LLO) (Gedde *et al.* 2000).

Un second système est présent afin d'assurer une protection plus efficace et plus spécifique. C'est le SIA.

#### 1.2.1.4. Moyens de défense de l'organisme : Immunité adaptative (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011)

L'immunité adaptative (IA) est une composante du système immunitaire qui se développe dans le temps et se renforce avec les contacts antigéniques répétés. Cette protection se développe de façon plus lente car elle est induite par la coopération cellulaire. Pour éliminer les pathogènes, elle met en jeu des moyens de défenses plus spécifiques et plus efficaces que l'II, tout en mobilisant les cellules et molécules impliquées dans l'II.

Elle est à la fois spécifique et diversifiée. Les Ag sont reconnus de façon spécifique par les lymphocytes. Elle est diversifiée grâce à un répertoire lymphocytaire très développé issu de réarrangements de gènes codant pour les récepteurs de l'antigène des lymphocytes B (LB) et T pendant leur ontogénie. La réponse immunitaire adaptative repose également sur le phénomène de mémoire immunitaire. Ce système permet à un individu qui est exposé une

seconde fois à un agent infectieux identique d'avoir une réponse immunitaire plus rapide et amplifiée. La réponse immunitaire adaptative s'appuie sur un mécanisme d'expansion clonale. En effet, un lymphocyte, spécifique d'un Ag, va proliférer après contact avec cet Ag. Cela aboutit à la formation de milliers de lymphocytes spécifiques du même Ag. Enfin, l'IA est dirigée contre les Ag étrangers à l'organisme et ne réagit donc pas contre les cellules du soi.

On distingue 2 types d'IA : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

L'immunité humorale repose sur l'interaction anticorps(Ac)-Ag. Les LB, qui sont les médiateurs de l'immunité humorale, possèdent à leur surface des récepteurs pour l'antigène (BCR ou immunoglobulines (Ig) de surface) qui leur permettent de lier des Ag spécifiques ayant une conformation particulière (protéines, acide nucléique, lipides). Une majorité de LB va se différencier en plasmocytes sécréteurs d'Ac après avoir été activée. Les autres deviennent des lymphocytes B mémoires qui sont stockés et seront réactivés en cas de contact ultérieur avec le même Ag. L'activation des LB résulte du contact direct LB-Ag et du contact entre le LB spécifique et un LTCD4<sup>+</sup> présentant un fragment antigénique à sa surface après rencontre avec une CPA.

Les Ac, sous forme sécrétée ou membranaire, se fixent aux Ag microbiens extracellulaires afin de neutraliser les agents infectieux. La reconnaissance de l'Ag par l'Ac s'effectue au niveau des domaines variables des chaînes polypeptidiques (légères ou lourdes) de l'Ig. Il existe différentes classes d'Ac chez l'homme : IgD, IgM, IgE, IgA ou IgG.

L'immunité cellulaire est mise en jeu quand les agents infectieux sont intracellulaires. Elle fait appel aux LT qui sont capables de lyser une cellule infectée. On les caractérise par leurs protéines de surface (CD ou Cluster de différenciation) et on les désigne en suivant une nomenclature numérique. Les principaux LT sont les LTCD4<sup>+</sup> (« auxiliaires ») et les LTCD8<sup>+</sup> (« cytotoxiques »). Les LT possèdent un récepteur de surface pour l'antigène ou TCR (pour « T cell receptor ») qui leur permet de reconnaître des fragments antigéniques peptidiques présentés par les CPA d'une façon restreinte par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les LTCD4<sup>+</sup> activés ont un rôle important car ils peuvent stimuler les LB sécréteurs d'Ac et stimuler les LTCD8<sup>+</sup> afin qu'ils exercent leur action lytique ou qu'ils deviennent des LTCD8<sup>+</sup> mémoires. Les LTCD4<sup>+</sup> activés peuvent aussi se différencier en LTCD4<sup>+</sup> mémoires.

L'II et l'IA sont deux systèmes qui collaborent pour protéger l'organisme. On peut observer cette collaboration au travers de différents exemples :

- C'est grâce aux CPA de l'II que les Ag microbiens sont présentés aux lymphocytes dans les OLS. C'est le cas des cellules dendritiques qui forment un véritable lien entre l'II et l'IA.
- La liaison entre les Ac spécifiques et les Ag microbiens circulants favorise la destruction du microbe extracellulaire par les cellules phagocytaires par des mécanismes de cytotoxicité dépendante des anticorps ou ADCC.
- la liaison Ac-Ag permet l'activation du complément en déclenchant la voie classique. Ceci engendre l'opsonisation et la phagocytose de la bactérie (le plus souvent encapsulée).
- Les LTCD4<sup>+</sup> stimulent les macrophages et favorisent la phagocytose. Ces mêmes LTCD4<sup>+</sup> recrutent les PNN et les monocytes au niveau du foyer infectieux.

### 1.2.2. L'immunité lors de l'injection de vaccins

#### 1.2.2.1. La réponse immunitaire primaire

L'intrusion d'un Ag dans l'organisme, que ce soit par vaccination ou par infection naturelle, est détectée par le système immunitaire. Une réaction immunitaire primaire se met en place lors de la première rencontre avec l'Ag dans les OLS. Cette réaction est lente et peu spécifique. Elle se déroule en 3 phases. La première phase, ou phase inflammatoire, intervient rapidement et permet l'élimination de très nombreux agents infectieux grâce aux cellules et molécules de l'II. Les cellules en périphérie détectent l'intrusion des agents infectieux, les phagocytent et attirent d'autres cellules de l'II sur le lieu de l'infection. La seconde phase intermédiaire permet également l'élimination de germes par l'II. Enfin, la dernière phase tardive fait intervenir les LB et les LT. Les LB et les LT qui reconnaissent spécifiquement les Ag sont sélectionnés. Un processus d'expansion clonale est alors déclenché permettant d'aboutir à la formation de nombreux clones B et T spécifiques des Ag. Les LT exercent leur action « cytotoxique » ou « auxiliaire » et les LB se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ac.

La réponse immunitaire s'adapte aux types de pathogènes rencontrés. La réponse humorale (LB) est efficace sur les agents infectieux extracellulaires comme les bactéries

extracellulaires ou les parasites extracellulaires. La réponse cellulaire (LT) est efficace sur les agents infectieux intracellulaires comme les virus, certaines bactéries et les parasites (protozoaires) intracellulaires.

Lors de la réponse primaire, les Ac produits sont de différentes natures (IgM, IgA, IgG, ...). Les IgM sont produites de façon plus précoce que les IgA et les IgG dont l'augmentation est lente et différée. Les IgG et les IgM activent le système du complément et les IgG peuvent également opsoniser les Ag. Ils peuvent donc neutraliser les microbes et les toxines.

Une fois les germes éliminés, la réponse immunitaire diminue car une grande majorité des lymphocytes activés meurt par apoptose. C'est le processus de contraction clonale. Seules quelques cellules de l'IA survivent et deviennent des cellules mémoires spécifiques de l'Ag. Celles-ci seront mises en jeu en cas de nouveaux contacts avec un Ag identique (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011).

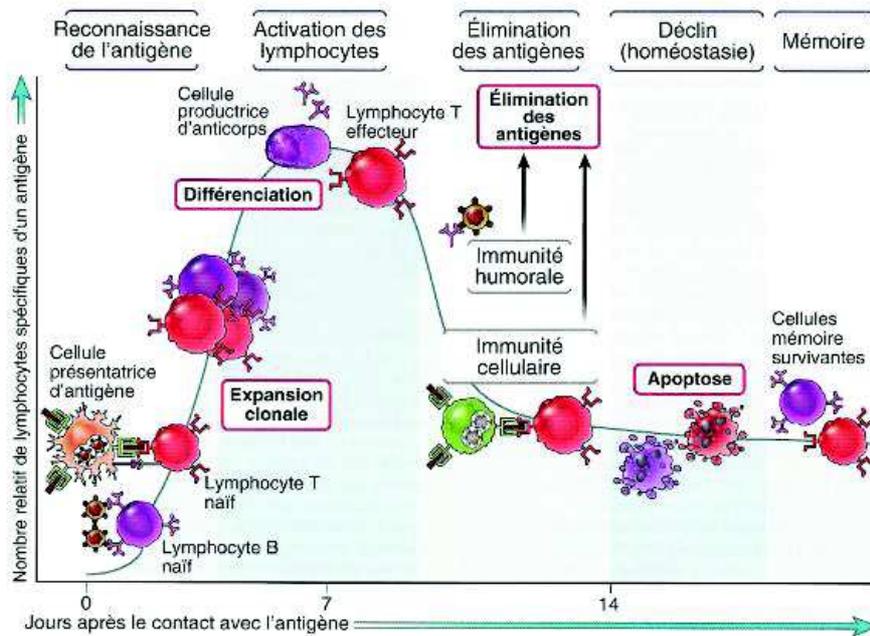


Figure 2 : Les différentes phases des réponses immunitaires adaptatives selon (Abbas *et al.* 2016).

Lors de l'injection d'un vaccin, on observe donc 3 périodes :

- La période de latence entre l'injection du vaccin et l'apparition des Ac ;
- La période de croissance au cours de laquelle les concentrations d'Ac augmentent de façon exponentielle ;
- La période de décroissance au cours de laquelle les concentrations d'Ac diminuent rapidement puis lentement.

#### 1.2.2.2. La réponse immunitaire secondaire, le principe de la mémoire immunitaire

Lors d'une primo-infection par un agent infectieux, la réponse primaire se met en place. Cependant, en cas de nouveau contact avec le même agent infectieux, le système immunitaire sera capable de l'éliminer avant même que les symptômes de la maladie n'apparaissent grâce à la réponse immunitaire secondaire. Ce phénomène de protection est dû à certaines cellules qui composent la mémoire immunitaire (LT mémoires centraux ou périphériques ; LB mémoires ; ...).

La réponse immunitaire secondaire est plus rapide, plus efficace et plus intense que la réponse primaire (cellules mémoires plus efficaces ; action effectrice des LT plus rapidement activée ; seuil d'activation des cellules mémoires plus facilement atteint). Elle est également qualitativement et quantitativement plus importante que la réponse primaire (nombre de LT et de plasmocytes spécifiques de l'Ag plus important et concentration d'Ac résiduelle élevée ; maturation de l'affinité des récepteurs lymphocytaires) (Abbas *et al.* 2016) (Chatenoud et Bach 2012) (Assim 2011).

La protection vaccinale induite par la vaccination repose sur ce phénomène de cellules mémoires.

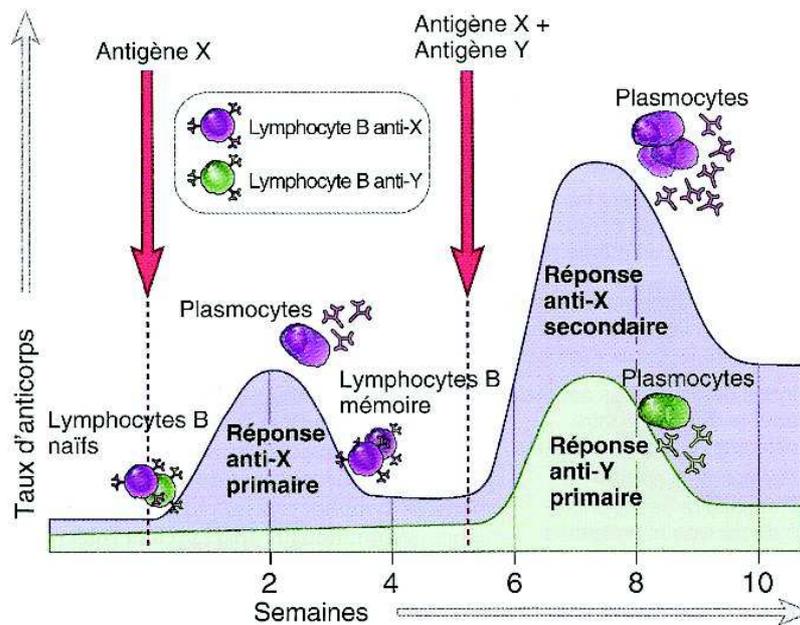


Figure 3 : Réponses immunitaires primaire et secondaire suite à l'exposition d'Ag X et/ou Y selon (Abbas *et al.* 2016).

Finalement, l'administration d'un vaccin peut se résumer en quelques étapes (De Franco *et al.* 2009) (Abbas *et al.* 2016) :

- Injection du vaccin ;
- L'Ag microbien est capté au site d'injection par les CPA et un phénomène inflammatoire apparaît ;
- Les CPA phagocytent l'Ag et présentent des fragments antigéniques à leur surface ;
- Les CPA migrent dans les OLS les plus proches (ganglions, ...) ;
- Les CPA entrent en contact avec les LTCD4+. Les LTCD8+ et les LB sécréteurs d'Ac sont activés ;
- Une fois ces cellules opérationnelles, elles sortent de l'OLS et se rendent au niveau du site d'injection du vaccin ;
- Destruction des Ag microbiens ;
- Forte diminution du nombre de cellules immunitaires (apoptose) ;
- Les cellules immunitaires survivantes (LB et LT) deviennent des cellules mémoires qui seront réactivées en cas de rencontre avec le même pathogène.

### 1.2.2.3. La nécessité des doses de rappels

Les vaccins ne doivent pas être administrés trop tôt ou trop tard chez les nourrissons. A la naissance, ceux-ci sont protégés par des Ac maternels qui disparaissent rapidement, exposant les enfants à des infections. Certaines vaccinations visant à les immuniser doivent donc survenir plus ou moins rapidement au cours de la première année de vie.

En l'absence d'un premier contact avec une maladie infectieuse immunisante, la protection vis-à-vis d'une maladie s'acquiert lors de l'injection de primo-vaccination. Cependant, les concentrations d'Ac diminuent dans le temps et, pour certaines maladies, des injections de rappels sont nécessaires afin d'entretenir cette protection. Les vaccins non vivants nécessitent ces doses de rappels, à la différence des vaccins vivants atténués (VVA) (Pilly et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017).

Le but des injections de rappels est donc de réactiver les lymphocytes mémoires spécifiques afin d'assurer un seuil suffisant de protection. Pour maintenir cette protection en l'absence de stimulations antigéniques naturelles, les doses de rappels doivent être administrées en suivant une temporalité précise pour chaque maladie à prévention vaccinale. L'administration des Ag vaccinaux doit être réalisée avant la disparition complète des Ac induits par la dernière injection de vaccin. Si l'injection de rappel est réalisée trop tôt, elle peut voir son efficacité très réduite.

On retrouve les doses de rappels nécessaires à certaines vaccinations dans le calendrier vaccinal en vigueur. Elles sont ajustées en fonction de l'épidémiologie de la maladie et de l'avancée des connaissances scientifiques et médicales.

## 1.3. Les vaccins et la vaccination

### 1.3.1. Définition et bénéfices des vaccins et des vaccinations

#### 1.3.1.1. Définition

Un vaccin est une préparation complexe associant divers éléments de formulation avec des agents microbiens (bactéries ou virus), tués ou dont la virulence a été atténuée par différents procédés. Le vaccin est administré à l'Homme ou l'animal dans le but d'induire une réponse immunitaire conférant à l'être vacciné une immunité active et durable vis-à-vis du ou des pathogènes dont on veut le protéger (Ajjan *et al.* 2009). La plupart du temps, les vaccins sont administrés à l'ensemble de la population (sauf contre-indication) afin

d'éradiquer les maladies infectieuses, de les éliminer ou de les contrôler. Parfois, l'objectif est uniquement de protéger les personnes à risque en adoptant une stratégie de vaccination sélective.

Même si les vaccins sont considérés comme des médicaments, ils possèdent une place à part dans le répertoire pharmaceutique actuel. Plusieurs choses les distinguent des médicaments traditionnels et notamment leur mode d'action et de fabrication.

Tableau I : Les principales différences entre vaccins et médicaments traditionnels.

	<b>Vaccins</b>	<b>Médicaments traditionnels</b>
<b>Conservation</b>	au frais (entre +2,0°C et +8,0°C)	le plus souvent à température ambiante
<b>Fabrication</b>	origine biologique	origine chimique le plus souvent
<b>Mode d'action</b>	immunologique	pharmacologique
<b>Action</b>	préventive	curative ou préventive
<b>Bénéfice</b>	individuel et collectif le plus souvent	individuel
<b>Voie d'administration</b>	voie injectable le plus souvent	voie orale le plus souvent

Les vaccins sont destinés à protéger l'individu vacciné mais également la collectivité pour la plupart des vaccinations (sauf tétanos). Les patients qui ne peuvent être vaccinés pour diverses raisons bénéficient d'une protection collective induite par les vaccinations individuelles. Certaines maladies possèdent un pouvoir de transmission important au sein de la population et les vaccinations individuelles permettent de casser la chaîne de transmission de la maladie et ainsi réduire le nombre de cas. L'immunité de groupe conférée représente une plus faible probabilité de rencontrer un agent infectieux au sein d'une population avec un taux élevé de vaccination. Néanmoins, elle reste limitée dans le temps et dans l'espace (Vaccination info Service 2018).

Les vaccins ne sont donc pas simplement des médicaments mais bien une préparation à base d'agents infectieux modifiés que l'on va administrer à un individu en bonne santé afin d'induire une réponse immunitaire protectrice.

Les vaccins et la vaccination constituent une science à part entière qui fait appel à l'immunologie et à l'infectiologie. Le Pr Jonas Salk a émis pour la première fois le terme et le concept de « vaccinologie » vers la fin des années 1970. Le but de cette science récente est l'étude des vaccins et de ce qui est nécessaire pour une vaccination efficace (Saliou et Girard 2005).

#### 1.3.1.2. Les bénéfices des vaccins et des vaccinations

Les vaccins font partie des plus importantes avancées scientifiques du domaine de la santé que le monde ait connues. Les bénéfices qu'ils apportent sont immenses. Ils ont permis d'éradiquer la variole et de diminuer de façon importante la mortalité et le nombre de cas de certaines maladies infectieuses. Par exemple, le nombre de décès imputables à la rougeole a diminué de 84% au niveau mondial entre 2000 et 2016 et l'éradication de la poliomyélite d'ici quelque temps semble de plus en plus probable (OMS 2018).

Si on se focalise juste sur les Etats-Unis, les bénéfices sont importants selon le CDC (CDC 2019).

DISEASE	PRE-VACCINE ERA ESTIMATED ANNUAL MORBIDITY <sup>1</sup>	MOST RECENT REPORTS OR ESTIMATES OF U.S. CASES	PERCENT DECREASE
Diphtheria	21,053	1 <sup>2</sup>	>99%
<i>H. influenzae</i> (invasive, <5 years of age)	20,000	33 <sup>2,3</sup>	>99%
Hepatitis A	117,333	4,000 <sup>4</sup>	97%
Hepatitis B (acute)	66,232	20,900 <sup>4</sup>	68%
Measles	530,217	273 <sup>2</sup>	>99%
Meningococcal disease	2,886 <sup>5</sup>	340 <sup>2</sup>	88%
Mumps	162,344	2,251 <sup>2</sup>	99%
Pertussis	200,752	13,439 <sup>2</sup>	93%
Pneumococcal disease (invasive, <5 years of age)	16,069	1,700 <sup>6</sup>	89%
Polio (paralytic)	16,316	0 <sup>2</sup>	100%
Rotavirus (hospitalizations, <3 years of age)	62,500 <sup>7</sup>	30,625 <sup>8</sup>	51%
Rubella	47,745	5 <sup>2</sup>	>99%
Congenital Rubella Syndrome	152	0 <sup>2</sup>	100%
Smallpox	29,005	0 <sup>2</sup>	100%
Tetanus	580	20 <sup>2</sup>	97%
Varicella	4,085,120	102,128 <sup>9</sup>	98%

1. CDC. *JAMA* November 14, 2007; 298(18):2155–63.

2. CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System, Week 52 (Provisional Data), Weekly Tables of Infectious Disease Data, Atlanta, GA. CDC Division of Health Informatics and Surveillance, 2019. Available at [www.cdc.gov/nndss/infectious-tables.html](http://www.cdc.gov/nndss/infectious-tables.html). Accessed January 4, 2019.

3. An additional 11 cases of Hib are estimated to have occurred among the 221 notifications of Hib (<5 years) with unknown serotype.

4. CDC. Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2016.

5. CDC. *MMWR* October 6, 1995; 43(53):1–98.

6. CDC. Active Bacterial Core Surveillance, 2016 data (unpublished).

7. CDC. *MMWR*, February 6, 2009; 58(RR-2):1–25.

8. CDC. New Vaccine Surveillance Network, 2017 data (unpublished); U.S. rotavirus disease now has a biennial pattern.

9. CDC. Varicella Program, 2017 data (unpublished).

Figure 4 : Comparaison de la morbidité annuelle de maladies à prévention vaccinale aux Etats-Unis avant l'arrivée des vaccins avec les données les plus récentes (CDC 2019).

Entre 1994 et 2013, environ 322 millions de cas de maladies infectieuses et environ 21 millions d'hospitalisations ainsi que plus de 731 000 décès ont pu être évités grâce à certaines vaccinations mises en place par le programme VFC (Whitney *et al.* 2014).

En France, les bénéfices sanitaires de certaines vaccinations sont également visibles comme le montre Santé publique France au travers des quelques exemples dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Tableau de Santé publique France modifié montrant de l'impact épidémiologique de certaines vaccinations introduites en France chez les nourrissons (Vaccination info Service 2018).

<b>Maladie</b>	<b>Nombre de cas (annuel ou annuel déclarés ou décès annuel déclarés) avant l'introduction de la vaccination en France</b>	<b>Nombre de cas annuel actuel</b>
<b>diphtérie</b>	45 500 cas déclarés (1945)	0
<b>tétanos</b>	850 décès déclarés (moyenne 1946-1950)	3 (moyenne 2005-2016)
<b>poliomyélite paralytique</b>	1 700 cas déclarés (moyenne 1950-1954)	0
<b>rougeole</b>	500 000-600 000 (avant 1980)	40-15 000 (2006-2016)
<b>rubéole chez la femme enceinte</b>	190 (moyenne 1976-1980)	9 (moyenne 2011-2015)
<b>méningites à <i>H. influenzae</i> type b (enfants &lt; 5 ans)</b>	600 (avant 1990)	< 3 (moyenne 1999-2015)

Au niveau mondial, les bénéfices en termes de santé sont importants. En effet, l'OMS estime que les vaccins permettent de sauver jusqu'à 3 millions de vie par an dans le monde (OMS 2018). De plus, ils permettent de limiter dans une certaine mesure les problèmes causés par l'émergence de l'antibiorésistance (OMS 2016).

Globalement, les vaccinations apportent des bénéfices sanitaires individuels et collectifs mais également économiques. En effet, leur utilisation diminue le nombre d'hospitalisations et de consultations médicales et évitent les coûts liés à certains handicaps ou pertes de productivités. Ozawa *et al.* montrent que les bénéfices économiques des vaccinations sont

importants. L'impact économique de vaccinations contre 10 maladies à prévention vaccinale a été estimé entre 2001 et 2020 pour 73 pays où les revenus par habitant sont faibles ou modérés. Selon les estimations, ces vaccinations permettront d'économiser 350 milliards USD en coûts liés à la santé et les gains de productivité liés au nombre de décès évités (environ 20 millions) sont estimés à environ 330 milliards USD. De plus, l'impact économique et social de ces vaccinations est estimé à 820 milliards USD pour 2001-2020 dont 600 milliards USD pour la période 2011-2020 (Ozawa *et al.* 2017).

### 1.3.2. Les différents types de vaccins

#### 1.3.2.1. Vaccins viraux et vaccins bactériens

Les vaccins peuvent être classés en différentes catégories en fonction de la nature de l'Ag vaccinal utilisé. On peut par exemple les classer par type de germe utilisé, c'est-à-dire virus ou bactérie.

#### Les vaccins bactériens :

Un vaccin bactérien est composé de bactéries tuées ou atténuées, entières ou en fragments, qui est injecté à l'Homme ou à l'animal dans le but de prévenir certaines infections bactériennes (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009). C'est le cas des vaccins contre la tuberculose (BCG AJVaccines<sup>®</sup>), contre les infections à méningocoques (Menveo<sup>®</sup>), contre les infections à pneumocoque (Pneumovax<sup>®</sup>) ou encore contre la leptospirose (Spirolept<sup>®</sup>).

#### Les vaccins viraux :

Un vaccin viral est composé lui de virus tués ou atténués, entiers ou en fragments (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009). Il est administré pour prévenir certaines infections virales comme la rougeole, les hépatites A et B, la fièvre jaune, la grippe...

#### 1.3.2.2. Vaccins vivants et non vivants

Il est également possible de classer les vaccins en fonction de l'état dans lequel se trouvent les Ag vaccinaux. Il y a 4 classes de vaccins actuellement sur le marché. On trouve les VVA, les vaccins à germes entiers inactivés, les vaccins sous-unitaires et les vaccins à base d'anatoxine.

#### 1.3.2.2.1. Les vaccins vivants atténués

Au cours de l'histoire, l'idée de l'atténuation d'agents infectieux a été énoncée le plus clairement en premier lieu par Pasteur lors de ses travaux sur *Pasteurella multocida*, sur l'anthrax du mouton et sur le virus de la rage (Plotkin 2014). De nombreux vaccins ont été développés sur la base de ce procédé.

Les VVA sont fabriqués à partir d'agents infectieux vivants (bactéries, virus) dont la virulence a été atténuée en laboratoire par passages successifs sur des milieux de culture (exemple : œufs embryonnés pour les vaccins antigrippaux). L'agent infectieux est ainsi en mesure de créer une infection chez le sujet vacciné car il conserve son pouvoir immunogène. Cependant, ces agents atténués ont perdu leur pathogénicité et n'entraînent donc pas ou très peu de symptômes chez le patient vacciné.

Les VVA induisent une réaction rapide du système immunitaire et une protection vaccinale proche de celle induite par une infection naturelle. De plus, la fabrication ne nécessite pas d'adjuvants et de faibles doses d'Ag suffisent à immuniser le patient.

Cependant, la nature de ces vaccins fait qu'ils ne sont pas dénués de tout risque. En effet, certains agents infectieux peuvent dans de très rares cas redevenir pathogènes à l'image du virus de la poliomyélite (poliovirus dérivés de souches vaccinales) ou être transmis à l'entourage non vacciné d'une personne vaccinée.

Ils sont, en règle générale, contre-indiqués chez certaines catégories de population comme les femmes enceintes et les patients immunodéprimés (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009).

#### 1.3.2.2.2. Les vaccins à germes entiers inactivés

Deux équipes de chercheurs (Salmon et Smith ; Roux et Chamberland) ont développé les premiers vaccins inactivés vers la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle de façon simultanée (Plotkin 2014).

Ces vaccins sont fabriqués à partir de germes entiers qui ont été inactivés par des traitements chimiques ou physiques. Les germes obtenus ont perdu leur pouvoir pathogène mais conservent une immunogénicité faible. Pour augmenter l'immunogénicité de ces vaccins, des adjuvants sont associés au cours du processus de fabrication. Une seule dose de ces vaccins ne suffit pas à induire une réponse immunitaire satisfaisante sur le long terme.

Des injections de rappels sont donc nécessaires pour induire une immunité suffisante et durable. Ces vaccins sont plus sûrs et plus stables que les VVA. En effet, les patients ne risquent pas de développer la maladie contre laquelle on les vaccine (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009).

#### 1.3.2.2.3. Les vaccins sous-unitaires

Ces vaccins sont constitués de fragments antigéniques d'un ou de plusieurs agent(s) infectieux sélectionné(s). Pour fabriquer ces vaccins, il faut identifier précisément les fragments antigéniques qui permettent d'induire une réponse immunitaire optimale. Ces fragments peuvent être de différentes natures. Comme les vaccins entiers inactivés, les vaccins sous-unitaires sont sûrs et efficaces et il n'y a pas de risques de développer la maladie suite aux injections. La stimulation immunitaire est plus ciblée et ces vaccins sont mieux tolérés. Cependant, leur immunogénicité étant faible, plusieurs doses de vaccins sont nécessaires afin d'obtenir une protection vaccinale suffisante (OMS 2018a). Ces doses (primovaccination et rappels) sont définies pour chaque vaccin dans le calendrier vaccinal en vigueur. Il existe différents types de vaccins sous-unitaires :

- Les vaccins sous-unitaires polysaccharidiques (ou polyosidiques) :

De nombreuses bactéries, du fait d'une protection assurée par une capsule polysaccharidique les entourant, échappent au système immunitaire. Cependant, d'anciennes études ont montré que le développement d'Anticorps (Ac) anti-capsules favorisaient la phagocytose. Ce constat fut utilisé pour le développement du premier vaccin polysaccharidique vers 1970 par Gottschlich, Artenstein et leur équipe. Ce vaccin visait à prévenir des infections dues au méningocoque (Plotkin 2014).

Les vaccins polyosidiques sont des vaccins sous-unitaires qui induisent une immunité à court terme. Ces vaccins permettent au système immunitaire de déclencher sa réaction en ciblant des molécules présentes dans la capsule polysaccharidique des bactéries (exemple : vaccin pneumococcique 23-valences Pneumovax<sup>®</sup>). L'immunité induite ne perdure pas dans le temps et des doses de rappels sont nécessaires (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009).

Afin de développer l'immunogénicité de ces vaccins chez les nourrissons et de déclencher une réponse immunitaire protectrice (réponse humorale) sur un plus long terme, certains vaccins polyosidiques associent la sous-unité antigénique à une ou plusieurs

protéines porteuses. Ces vaccins sont des vaccins conjugués, liant la protéine porteuse au polysaccharide de la capsule bactérienne (OMS 2018a) (Ajjan *et al.* 2009) (Plotkin 2014).

- Les vaccins sous-unitaires protéiques :

Le premier vaccin à base de protéines antigéniques (anthrax) a été développé vers 1960 par l'armée américaine (Plotkin 2014). D'autres vaccins sous-unitaires ont vu le jour par la suite.

Ces vaccins, à la différence des autres vaccins sous-unitaires, sont constitués de protéines antigéniques spécifiques de l'agent infectieux (OMS 2018a). Certains vaccins protéiques sont également appelés « recombinants » car ils sont produits sur des cellules de levures (comme *Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant (exemple : vaccins contre l'hépatite B).

1.3.2.2.4. Les vaccins à anatoxines

C'est grâce à Glenny et Hopkins en 1923 que les vaccins à anatoxines ont vu le jour. Ils ont rendu la toxine diphtérique moins toxique après passage au formol. La même année, Ramon a réussi à inactiver la toxine en conservant son pouvoir immunogène (Plotkin 2014).

Ces vaccins sont conçus à partir de fragments de bactéries toxinogènes. Ces bactéries produisent des toxines qui sont responsables des symptômes de l'infection. Ce sont ces toxines, préalablement inactivées chimiquement en anatoxines, que l'on retrouve dans les vaccins afin de stimuler le système immunitaire. Comme les autres vaccins non vivants, ils n'induisent pas la maladie qu'ils préviennent (OMS 2018a) (De Franco *et al.* 2009) (Ajjan *et al.* 2009).

Les principaux vaccins qui contiennent des anatoxines sont les vaccins antitétaniques et antidiphtériques, même si l'on retrouve l'anatoxine pertussique dans des vaccins contenant la valence coquelucheuse multicomposée. Le vaccin contenant uniquement l'anatoxine tétanique (Vaccin Tétanique Pasteur®) n'est plus disponible depuis août 2018.

Ces vaccins nécessitent la présence d'adjuvants pour être efficaces et induire une bonne réponse immunitaire comme le phosphate d'aluminium ou l'hydroxyde d'aluminium par exemple.



<b>varicelle</b>	Varilrix® Varivax®	<b>rage</b>	Vaccin Rabique Pasteur® Rabipur®	<b>pneumocoque</b>	Prevenar 13® Pneumovax®	<b>coqueluche acellulaire</b>	Boostrixtetra® Hexyon® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa® Pentavac® Repevax® Tetravac- acellulaire® Vaxelis®
<b>zona</b>	Zostavax®	<b>leptospirose</b>	Spirolept®	<b>fièvre typhoïde</b>	Typhim VI® Tyavax®	<b>papillomavirus (HPV)</b>	Cervarix® Gardasil® Gardasil 9®
<b>tuberculose</b>	BCG AJVaccines®	<b>encéphalite à tiques</b>	Encepur® Ticovac®			<b>grippe</b>	Influvac® Influvactetra® VaxigripTetra® FluarixTetra®
<b>rotavirus</b>	Rotarix® Rotateq®	<b>encéphalite japonaise</b>	Ixiaro®				
<b>dengue</b>	Dengvaxia®						

Différents dosages existent pour certains vaccins cités dans ce tableau.

### 1.3.3. La composition et la fabrication des vaccins

#### 1.3.3.1. L'Antigène vaccinal

Les vaccins sont composés de plusieurs éléments qui ont des rôles différents. L'un des plus importants est l'Ag vaccinal. En effet, c'est grâce aux Ag que l'immunité individuelle et collective pour une maladie peut s'établir. Ils sont développés à partir de germes (virus, bactéries) mis en culture. Comme vu précédemment, l'Ag vaccinal sélectionné (germe entier atténué ou inactivé ou un fragment de ce germe) est choisi en fonction de sa capacité à induire une réponse immunitaire optimale.

#### 1.3.3.2. Les autres composants

D'autres éléments primordiaux entrent dans la composition des vaccins. Il peut s'agir d'un diluant externe, si le vaccin ne se présente pas en seringue préremplie, ou de différents agents possédant des rôles définis (agent de conservation, agent de stabilisation, adjuvants, autres composants). S'il s'agit d'un diluant, celui-ci n'est pas interchangeable car fabriqué spécifiquement pour chaque Ag vaccinal.

##### - Le liquide de suspension :

Il s'agit d'un liquide permettant la mise en suspension de fines particules de poudre. Ce liquide dans les vaccins peut-être du sérum physiologique, de l'eau pour préparations injectables (PPI), une solution tampon ou simplement de l'eau stérile.

##### - Les agents de conservation et de stabilisation :

Ces agents sont utilisés dans les vaccins afin de maintenir leur intégrité et donc empêcher leur dégradation précoce. Ils permettent de conserver une qualité optimale des vaccins et ont donc un rôle important en matière de sécurité vaccinale.

L'ajout d'agents conservateurs dans les vaccins permet d'éviter un développement bactérien ou fongique et donc une contamination potentielle. De nombreux agents conservateurs sont utilisés. On retrouve des antibiotiques de la famille des aminosides comme la néomycine, la polymyxine B, la streptomycine, ou la gentamycine et également d'autres agents comme le formaldéhyde, le phénol, le glutaraldéhyde, le 2-phénoxyéthanol, le borate de sodium, etc...

Le thiomersal est également un agent conservateur dont l'utilisation est souvent décriée depuis les années 1990. C'est un dérivé organique contenant du mercure, sous la forme d'éthyl-mercure. Il est très efficace et a été utilisé de nombreuses années dans la production de vaccins monodoses et surtout multidoses. De nombreuses études ont été menées sur le thiomersal mais aucune n'a pu démontrer avec certitudes une relation de causalité avec certains déficits neuropsychologiques observés chez les enfants (Parker *et al.* 2004). Les doses de thiomersal qui étaient contenues dans les vaccins étant très faibles, le risque toxicologique était à priori exclu. Cependant, par principe de précaution, les autorités de santé française (AFSSAPS, nouvellement ANSM), et mondiale (OMS) ont demandé aux laboratoires producteurs de retirer progressivement le thiomersal de la formulation des vaccins (Tolou 2013).

Concernant les agents stabilisateurs, ils permettent de conserver l'efficacité des vaccins de la fabrication jusqu'à l'administration au patient. Ils participent à la non adhérence des Ag aux parois en verre des ampoules de vaccins, évitant ainsi une diminution de l'immunogénicité.

Les principaux agents stabilisateurs les plus souvent utilisés sont le lactose ; le sorbitol ; la gélatine ; l'albumine de sérum humain ou bovin ; le saccharose. Le Tween 20 ou 80 sont d'autres agents tensioactifs stabilisateurs, ou surfactants, permettant une bonne solubilisation des composants.

- Les adjuvants :

La notion d'adjuvant a vu le jour il y a plus de 90 ans maintenant, à l'époque des tests de sérums antidiphtériques et antitétaniques. Afin d'augmenter l'efficacité de son vaccin antidiphtérique, Alexander T Glenny utilisa comme adjuvant les sels d'aluminium en 1926.

Les adjuvants sont des molécules utilisées pour initier la réponse immunitaire vis-à-vis des Ag vaccinaux. Ils permettent le déclenchement d'une réaction inflammatoire locale. Grâce à leurs impacts sur la réponse immunitaire innée, ils peuvent stimuler l'induction des réponses immunitaires humorale et cellulaire (Annexe 2). Grâce aux adjuvants, la quantité d'Ag présente dans le vaccin est réduite de façon notable ainsi que le nombre d'injections nécessaires pour protéger un individu (ANP 2016).

Au niveau des cellules du système immunitaire, on retrouve des PRR (Pattern Recognition Receptors) à la surface des CPA et des macrophages. Des PAMP (Pathogen

Associated Molecular Pattern) d'agent infectieux se lie à ces PRR. Concernant les vaccins, on différencie les vaccins vivants des vaccins non vivants. Les VVA conservent une grande majorité des PAMP des agents infectieux lors du processus de fabrication. Ils seront détectés par les PRR d'une CPA lors de l'injection de ce type de vaccin. Ces vaccins sont très immunogènes et ne nécessitent donc pas la présence d'adjuvants pour déclencher la réaction immunitaire. A l'inverse, les vaccins non vivants ne possèdent pas de PAMP car ces derniers sont dénaturés lors du processus de fabrication (lors de l'étape d'inactivation). Ces vaccins ne peuvent pas induire une réaction immunitaire suffisante sans les PAMP. L'ajout d'adjuvants est donc nécessaire lors de la fabrication pour pallier le manque de PAMP et déclencher l'immunité innée. Les adjuvants permettent ainsi de potentialiser la réponse immunitaire et augmenter l'efficacité du vaccin (HCSP 2013) (Garçon *et al.* 2011).

Il existe actuellement un grand nombre d'adjuvants sur le marché des vaccins. Les principaux utilisés de nos jours en France sont les sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium majoritairement ou phosphate d'aluminium) même si depuis les années 1980, de nouveaux adjuvants ont été développés (le phosphate de calcium, le MF59, le monophosphoryl lipid (MPL), les liposomes/virosomes, le lipopolysaccharide (LPS), le QS-21, les CpG (Cytidine p Guanosine, ...)) (Garçon et Di Pasquale 2016).

Les adjuvants à base de sels d'aluminium essuient des critiques depuis longtemps en raison de potentiels effets indésirables qui leur seraient imputables (myofasciite à macrophages, sclérose en plaques, ...). A l'heure actuelle, le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de vaccins contenant des adjuvants aluminiques reste très positif et il n'y a pas lieu d'arrêter les vaccinations qui en contiennent (HCSP 2013) (ANP 2016). Une étude publiée récemment montre cependant la nécessité de nouvelles études toxico-cinétiques expérimentales sur les adjuvants aluminiques afin de confirmer ou non leur innocuité et déterminer un lien de causalité potentiel avec ces différentes maladies (Masson *et al.* 2017).

#### 1.3.3.3. Le processus de fabrication des vaccins

La fabrication d'un vaccin est un processus long et complexe qui peut prendre entre 6 et 18 mois, voire 36 mois pour certains. Environ 70% du temps de production d'un vaccin est affecté aux divers contrôles. De nombreuses étapes sont nécessaires et la fabrication dépend de la souche antigénique et du type de vaccin souhaité.

La plupart des vaccins suivent les étapes de fabrication ci-dessous (sauf vaccins produits par la technique de « vaccinologie inverse »).

Les industriels commencent par regarder dans la banque de germes celui ou ceux qui les intéressent. Ils sélectionnent ces germes afin de produire des Ag. Les germes sélectionnés sont connus et caractérisés et ne possèdent pas de mutations.

Une fois le germe sélectionné, il faut le mettre en culture pour lancer la production de l'Ag souhaité. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement certains paramètres lors de la fabrication (pression, température, temps, type de milieu de culture, ...). Certains vaccins sont obtenus après une mise en culture sur des œufs de poule embryonnés comme le Stamaril<sup>®</sup> ou anciennement le Fluarix<sup>®</sup>Tetra. D'autres sont produits à partir de cellules de lignée immortelle comme les cellules VERO (Repevax<sup>®</sup>) ou MRC-5 (Zostavax<sup>®</sup>) ou sur des fibroblastes embryonnaires de poulet (Encepur<sup>®</sup>, le Ticovac adulte<sup>®</sup> et le Ticovac enfant<sup>®</sup>).

Ensuite, l'Ag produit est extrait lors de la récolte. Une étape de purification par différents procédés est alors nécessaire pour éliminer les impuretés.

Puis, il faut inactiver le virus, si nécessaire, grâce à des agents chimiques comme le formaldéhyde ou par l'action de la chaleur. Cette étape permet de supprimer la pathogénicité du germe tout en conservant son immunogénicité. L'Ag ainsi obtenu peut être combiné à d'autres Ag afin d'obtenir les valences souhaitées.

Pour fabriquer le vaccin, il faut par la suite mélanger les Ag et les autres composants. Le mélange obtenu est alors réparti dans des seringues ou des flacons et est parfois lyophilisé si nécessaire afin d'assurer une meilleure conservation.

Les dernières étapes sont les étapes du conditionnement définitif, de la libération des lots de vaccins et de la livraison aux différents clients (Vaccination info Service 2017) (LEEM 2016).

## LES ÉTAPES DE LA FABRICATION D'UN VACCIN

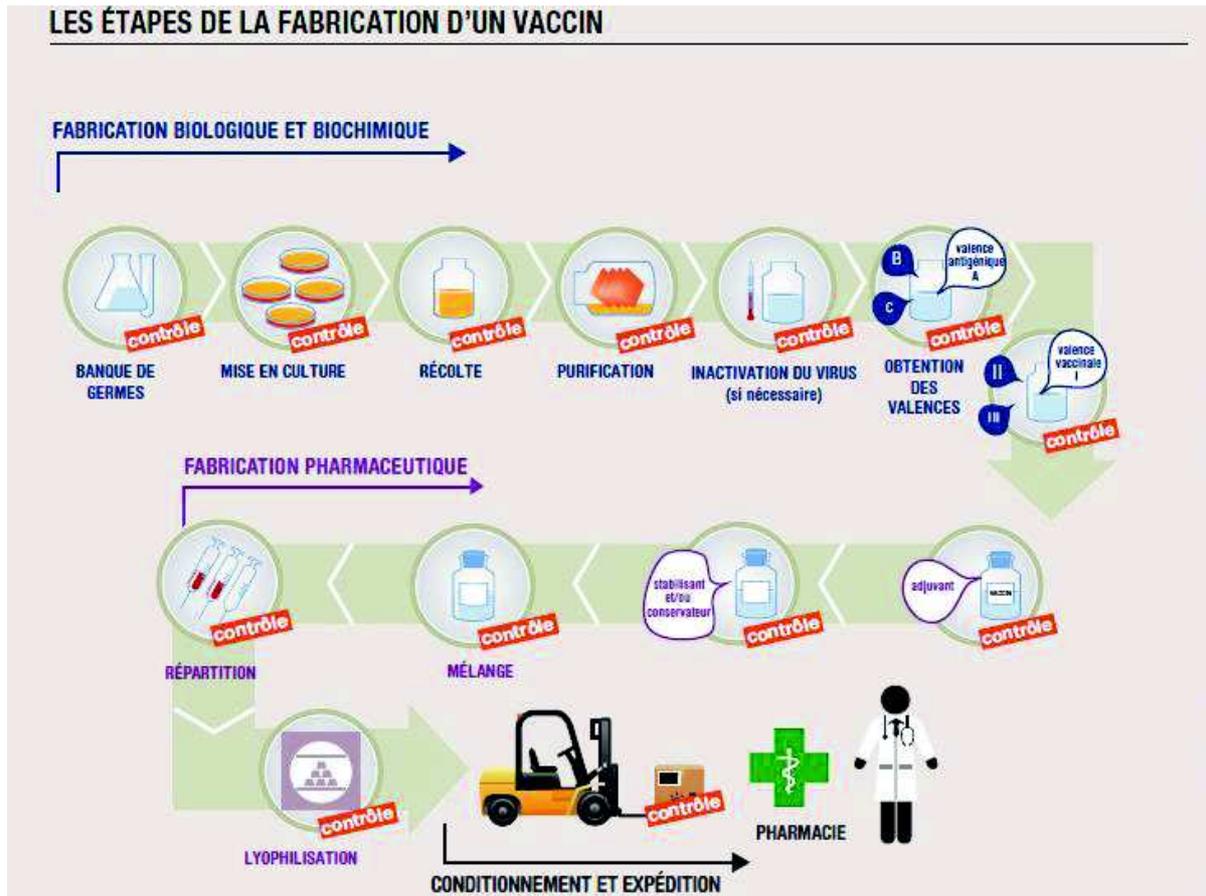


Figure 5 : Le cycle de fabrication des vaccins (LEEM 2016).

### 1.3.4. L'administration des vaccins

Globalement, les techniques d'administration de vaccins dans le monde sont semblables à celles recommandées par l'OMS (OMS 2015). Les recommandations concernant les techniques d'injections vaccinales sont souvent similaires comme pour les injections intramusculaires (IM) (angle 90° ; aspiration non recommandée ; injection rapide ; taille de l'aiguille entre 5/8 po et 1 ½ po ; calibre de l'aiguille entre 22 et 25 G) (Public Health Agency of Canada 2017) (CDC 2015) (ACIP 2018), même si certaines différences sont observées comme en Australie où ces injections sont réalisées de façon plutôt lente (environ 5 secondes) (Australian Government Department of Health 2015).

La technique d'administration varie en fonction de l'âge et des caractéristiques physiques des patients. Elle varie également en fonction de la composition des vaccins et des études menées sur ceux-ci. Différentes règles de base sont à suivre avant l'administration du vaccin : lavage de mains, port de gant, désinfection locale de la peau avec antiseptique ou alcool (attendre l'évaporation). Avant l'injection, le vaccin doit être amené à température

ambiante. Il doit également être agité et vérifié visuellement. Dans les seringues préremplies, une bulle d'air est présente du côté du piston avant l'injection. L'injection peut être réalisée en s'assurant que la bulle d'air reste du côté du piston et celle-ci ne devrait pas être purgée afin d'éviter les pertes de produits. De plus, elle semble être nécessaire pour injecter la totalité du vaccin et purger l'aiguille (Elmer-Haerrig 2014) (MSSS Québec 2018) (InfoVac France 2019). En pratique, la purge de la bulle d'air semble être réalisée par un nombre indéterminé de professionnels de santé en France (Vallée *et al.* 2017). Cependant, la pratique de la purge n'est renseignée ni dans les RCP, ni dans les notices des vaccins, ni dans le VIDAL.

Différentes voies d'administrations (IM, sous-cutanée (SC), intradermique (ID)) et lieux d'injections sont possibles en fonction des situations. Dans tous les cas, la voie intravasculaire ne doit pas être utilisée (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012). En France, l'administration de vaccins dans la fesse des nourrissons n'est plus recommandée. En effet, le tissu graisseux est épais à cet endroit et l'injection est donc plus souvent intragraisseuse qu'IM. Il existe donc un risque de perte d'efficacité ainsi qu'un risque d'atteinte du nerf sciatique (Ajjan *et al.* 2009).

#### 1.3.4.1. La voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée est très utilisée pour l'administration de vaccins. Elle consiste à injecter la solution antigénique dans le tissu sous-cutané, principalement au niveau de la zone supérieure du triceps, dans la région du deltoïde. Le vaccin est traditionnellement inoculé dans le bras non directeur (choix du patient) en réalisant un pli cutané. Il faut rechercher un reflux avant l'administration. Un angle de 45° doit être respecté pour son administration. Cette voie est recommandée pour certains vaccins (la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole) et est utilisée quand la voie IM ne peut l'être. C'est le cas chez les patients thrombocytopéniques ou ayant des troubles de la coagulation à cause du risque de saignements (Ajjan *et al.* 2009) (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012).

#### 1.3.4.2. La voie intramusculaire

La voie IM est l'une des deux voies les plus utilisées en France. Pour les adultes et les nourrissons à partir d'un à deux ans et ayant une masse musculaire suffisante, l'injection se fait de façon préférentielle dans le bras non directeur au niveau de la face externe du muscle

deltoïde. L'administration doit être réalisée en suivant un angle de 90° et un reflux peut être effectué. Contrairement à l'injection SC, il ne faut pas effectuer de plis cutanés mais tendre la peau. Une technique d'injection en « Z » peut être réalisée à cet effet (Annexe 3). Pour les nourrissons de moins d'un an, le vaccin est administré au niveau du muscle vaste externe de la cuisse, dans sa partie antéro-latérale (Ajjan *et al.* 2009) (OMS 2015) (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012).

En cas d'hémophilie ou de prise de traitements anticoagulants, cette voie d'administration est contre-indiquée, à la différence des voies SC et ID. Dans cette situation, la vaccination est à réaliser au niveau d'une zone facile à comprimer comme le bras (Ajjan *et al.* 2009) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2006).

La voie IM est utilisée pour l'administration de vaccins contre de nombreuses maladies. Cependant, cette voie n'est pas exclusive à tous les vaccins. Certains peuvent être administrés également par voie SC.

#### 1.3.4.3. La voie intradermique

Cette voie est utilisée pour le vaccin BCG contre la tuberculose. Ce geste est complexe à réaliser chez les nourrissons. L'injection se fait dans le derme de la peau, en suivant un angle allant de 10° à 15°. Le site recommandé est situé au niveau du muscle deltoïde sur la face externe du bras, à la jonction entre la partie moyenne et supérieure. Le liquide injecté crée une zone d'œdème de quelques millimètres de diamètre (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012).

#### 1.3.4.4. Les voies orales et nasales

Les voies muqueuses orales et nasales sont peu utilisées à ce jour. Les principaux avantages sont l'absence de douleurs et la baisse de l'anxiété liés à la voie d'administration. Les vaccins contre les Rotavirus doivent être utilisés par voie orale uniquement. Le vaccin contre la grippe (Fluenz Tetra®) était utilisé par voie nasale mais n'est plus commercialisé depuis le 29 octobre 2018.

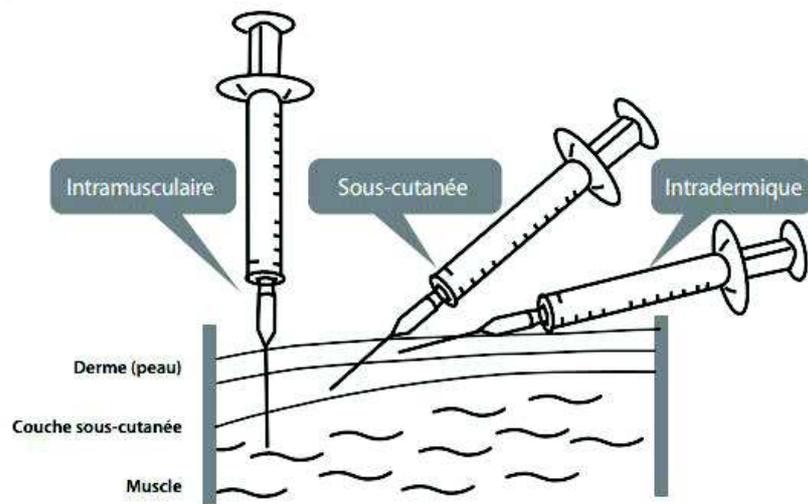


Figure 6 : Les différentes voies d'administration des vaccins injectables (OMS 2015).

Tableau IV : Vaccins disponibles en France et voies d'administrations recommandées en mai 2019. Données Vidal 2019.

Vaccins par pathologies	Voie intramusculaire	Voie sous-cutanée	Voie intradermique	Voie orale	Voie nasale
<b>coqueluche et/ou poliomyélite</b>	Oui (Boostrixtetra <sup>®</sup> , Hexyon <sup>®</sup> , Imovax Polio <sup>®</sup> , Infanrix Quinta <sup>®</sup> , Infanrix hexa <sup>®</sup> , Pentavac <sup>®</sup> , Repevax <sup>®</sup> , Tetravac-acellulaire <sup>®</sup> , Vaxelis <sup>®</sup> )	Oui (Imovax Polio <sup>®</sup> ) Oui possible exceptionnellement (Repevax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>diphtérie et tétanos</b>	Oui (Boostrixtetra <sup>®</sup> , Hexyon <sup>®</sup> , Infanrix Quinta <sup>®</sup> , Infanrix hexa <sup>®</sup> , Pentavac <sup>®</sup> , Repevax <sup>®</sup> , Revaxis <sup>®</sup> , Tetravac-acellulaire <sup>®</sup> , Vaxelis <sup>®</sup> )	Oui (Revaxis <sup>®</sup> ) Oui si troubles de la coagulation (Repevax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>encéphalite à tiques</b>	Oui (Encepur <sup>®</sup> , Ticovac Adultes <sup>®</sup> , Ticovac Enfants <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation (Encepur <sup>®</sup> , Ticovac <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>encéphalite japonaise</b>	Oui (Ixiaro <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation (Ixiaro <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>fièvre jaune</b>	Oui (Stamaril <sup>®</sup> )	Oui de façon préférentielle (Stamaril <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>grippe saisonnière</b>	Oui (Fluarix <sup>®</sup> Tetra, Influvac <sup>®</sup> , Influvac <sup>®</sup> Tetra, Vaxigrip Tetra <sup>®</sup> )	Oui (Influvac <sup>®</sup> , Influvac <sup>®</sup> Tetra, VaxigripTetra <sup>®</sup> )	Non	Non	Non

<b><i>infection à Haemophilus influenzae type b</i></b>	Oui de façon préférentielle (Act-HIB <sup>®</sup> , Hexyon <sup>®</sup> , Infanrix Quinta <sup>®</sup> , Infanrix hexa <sup>®</sup> , Pentavac <sup>®</sup> , Vaxelis <sup>®</sup> )	Oui (Act-HIB <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>hépatite A</b>	Oui (Avaxim <sup>®</sup> (80 et 160 U), Havrix <sup>®</sup> (720 et 1440 U), Twinrix Adulte <sup>®</sup> , Twinrix Enfant <sup>®</sup> , Tyavax <sup>®</sup> , Vaqta <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation (Avaxim <sup>®</sup> (80 et 160 U), Havrix <sup>®</sup> (720 et 1440 U), Twinrix <sup>®</sup> (Enfant et Adulte), Tyavax <sup>®</sup> , Vaqta <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>hépatite B</b>	Oui (Engerix B <sup>®</sup> (10 et 20 µg), Fendrix <sup>®</sup> , Hbvaxpro <sup>®</sup> (5, 10 et 40 µg), Hexyon <sup>®</sup> , Infanrix hexa <sup>®</sup> , Twinrix <sup>®</sup> (Enfant et Adulte), Vaxelis <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation (Engerix B <sup>®</sup> (10 et 20), Hbvaxpro <sup>®</sup> (5, 10 et 40 µg), Twinrix <sup>®</sup> (Enfant et Adulte))	Non	Non	Non
<b>leptospirose</b>	Non	Oui (Spirolept <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>infections à méningocoques</b>	Méningocoques C : Oui (Menjugate 10 µg <sup>®</sup> , Neisvac <sup>®</sup> ) Méningocoques ACWY : Oui (Menveo <sup>®</sup> , Nimenrix <sup>®</sup> ) Méningocoques B : Oui (Bexsero <sup>®</sup> )	Non	Non	Non	Non

<b>oreillons, rougeole, rubéole</b>	Oui (M-M-RvaxPro <sup>®</sup> , Priorix <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation (M-M-RvaxPro <sup>®</sup> , Priorix <sup>®</sup> ) Oui de façon préférentielle (Priorix <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>infections à papillomavirus</b>	Oui (Cervarix <sup>®</sup> , Gardasil <sup>®</sup> , Gardasil 9 <sup>®</sup> )	Non	Non	Non	Non
<b>infections à pneumocoque</b>	Oui (Pneumovax <sup>®</sup> , Prevenar 13 <sup>®</sup> )	Oui (Pneumovax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>rage</b>	Oui (Rabipur <sup>®</sup> , Vaccin Rabique Pasteur <sup>®</sup> )	Non	Non	Non	Non
<b>rotavirus</b>	Non	Non	Non	Oui (Rotarix <sup>®</sup> , RotaTeq <sup>®</sup> )	Non
<b>tuberculose</b>	Non	Non	Oui (BCG <sup>®</sup> AJVaccines)	Non	Non
<b>fièvre typhoïde</b>	Oui (Tyavax <sup>®</sup> , Typhim Vi <sup>®</sup> )	Oui (Typhim Vi <sup>®</sup> ) ; Oui si troubles de la coagulation (Tyavax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>varicelle</b>	Oui (Varivax <sup>®</sup> )	Oui (Varilrix <sup>®</sup> , Varivax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non
<b>zona</b>	Oui (Zostavax <sup>®</sup> )	Oui si troubles de la coagulation ou non (Zostavax <sup>®</sup> )	Non	Non	Non

### 1.3.5. Les vaccins : Effets indésirables (EI) et contre-indications (CI)

#### 1.3.5.1. Les CI à l'usage de vaccins

Avant toute vaccination, le professionnel de santé qui vaccine et/ou prescrit doit interroger le patient. Il doit rechercher toutes les informations dans ses antécédents médicaux personnels et familiaux qui contre-indiqueraient de façon temporaire ou définitive l'utilisation du vaccin concerné. Les CI à l'utilisation des vaccins sont peu nombreuses et dépendent des vaccins et de l'état de santé du patient. Il faut noter que la vaccination devra être différée pour tous les patients qui présentent une infection fébrile aiguë et/ou sévère dans la quasi-totalité des cas (Vaccination info Service 2017a).

Les vaccins sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel de réaction d'hypersensibilité grave (anaphylaxie) liée à une administration précédente ou au composant incriminé, qu'il soit présent à l'état de traces ou non (ACIP 2018). Les composants des vaccins à l'origine de ces réactions peuvent être la gélatine, l'ovalbumine, le formaldéhyde, les antibiotiques de la famille des aminosides ou très rarement les Ag eux-mêmes par exemples (McNeil et DeStefano 2018).

Concernant les patients allergiques aux œufs (à l'ovalbumine ou autres protéines d'œufs), les vaccins produits sur œufs embryonnés de poulet (grippe, fièvre jaune) sont plus susceptible d'induire des réactions d'hypersensibilité graves (même si le risque reste très faible) que ceux produits sur fibroblastes d'embryons de poulet (encéphalite à tiques, rougeole, oreillons, rubéole (ROR)) à cause de la quantité de protéines d'œufs retrouvée (Caubet *et al.* 2009) (Mesvaccins.net 2019). Cependant, le CDC recommande actuellement que les personnes qui n'ont présenté qu'une urticaire après une exposition à des œufs devraient recevoir une dose de vaccin contre la grippe. Enfin, ceux qui ont eu une réaction d'hypersensibilité grave comme l'anaphylaxie après une vaccination antigrippale ne doivent pas recevoir une nouvelle dose de vaccin contre la grippe (CDC 2017). Dans la pratique courante, la prudence est de mise et l'analyse de la balance bénéfice-risque par le professionnel de santé est nécessaire. En France, les vaccins contenant des traces de protéines d'œufs sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à ces substances.

D'autres situations peuvent contre-indiquer l'utilisation de certains vaccins (exemple : enfant en bas âge ayant été antérieurement vacciné à l'aide d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse et ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les sept jours suivant l'acte) (Vidal 2019a). Certaines vaccinations sont également contre-indiquées chez certains patients.

- Les femmes enceintes :

Les VVA, bactériens ou viraux, constituent la principale contre-indication de la vaccination chez les femmes enceintes. Ils sont contre-indiqués par précaution. C'est le cas des vaccins suivant :

- vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole (M-M-RvaxPro<sup>®</sup> ; Priorix<sup>®</sup>)
- vaccin contre la fièvre jaune (Stamaril<sup>®</sup>)
- vaccin contre la grippe (Fluenz Tetra<sup>®</sup>) (non disponible)
- vaccin contre la varicelle (Varilrix<sup>®</sup> ; Varivax<sup>®</sup>)

Cependant, une vaccination contre la fièvre jaune en cas de grossesse est possible si un risque infectieux important est encouru par la personne et que la balance bénéfico-risque est positive (CRAT 2018) (CDC 2018a) (Ajjan *et al.* 2009) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

- Les patients immunodéprimés :

Dans le cadre de certains cancers, certains patients traités par chimiothérapie sont immunodéprimés. Dans la mesure du possible, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations avant le début du traitement. Si ce n'est pas le cas, les vaccinations pourront être effectuées après la cure de chimiothérapie en suivant un protocole particulier. Les VVA sont quant à eux contre-indiqués pendant et jusqu'à 6 mois après la chimiothérapie (fièvre jaune et ROR), voire un an ou plus parfois (varicelle). En ce qui concerne le BCG, il est contre-indiqué quel que soit le délai.

Certains patients qui peuvent être transplantés d'un organe solide nécessitent une vaccination. Il faut donc faire le nécessaire pour mettre à jour les vaccinations avant la greffe. Si la vaccination a lieu après la greffe, il faudra attendre au moins 6 mois après la transplantation. Cependant, les VVA seront définitivement contre-indiqués après la greffe.

Certains vaccins sont également contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs (6 mois pour l'infliximab par exemple) ou avec une corticothérapie à dose immunosuppressive dans le contexte de maladies auto-immunes ou inflammatoires (adulte : 10mg/jour d'équivalent prednisone ou plus pendant plus de 14 jours ; enfant : 2mg/kg/jour d'équivalent prednisone (et si plus de 20mg/jour pour les enfants de plus de 10 kg) pendant plus de 14 jours) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019) (Vidal 2019a). C'est le cas de VVA comme le BCG et le vaccin contre la fièvre jaune par exemple (Inpes 2015) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

Concernant les patients atteints du VIH, la vaccination contre la tuberculose (BCG AJVaccines<sup>®</sup>) est contre-indiquée quel que soit le nombre de LTCD4 en raison du risque d'apparition de « bécégite » localisée ou disséminée. D'autres VVA ne sont envisageables au cas par cas que si les LTCD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> (fièvre jaune, ROR, varicelle) (INPES 2015). D'autres vaccinations (VVA dont le BCG) sont également contre-indiquées en cas de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012) (INPES 2015) (Vidal 2019b) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

#### 1.3.5.2. Les effets indésirables (EI) des vaccins

Les vaccins, comme tous les médicaments, peuvent induire des effets indésirables à des fréquences variables. Les EI que l'on retrouve les plus fréquemment sont des réactions locales et générales, souvent bénignes, apparaissant en moyenne 1 à 2 jours après la vaccination (irritabilité ; somnolence ; fièvre ; céphalées ; vertiges ; réactions locales au point d'injections : douleur, œdème et/ou inflammation, érythème, induration ; diarrhée ; nausées ; vomissements ; douleurs abdominales ; arthralgie ; myalgie ; rash cutané...) (Ajjan *et al.* 2009) (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012).

Cependant, chez certains patients, les vaccins sont susceptibles d'engendrer chez certains patients des effets indésirables moins fréquents mais plus préoccupants. Ce sont des réactions sévères nécessitant une consultation médicale mais n'entraînant pas de problèmes sur le long terme dans la plupart des cas (urticaire géante et autres éruptions cutanées ; convulsions ; crise d'asthme). Un choc anaphylactique, dont l'évolution peut être mortelle, est également possible suite à l'administration d'un vaccin (incidence : environ 0,65 cas/million de doses) (Bohlke *et al.* 2003). Cette réaction, parfois accompagnée d'un œdème

de Quincke, peut être guérie sans qu'il y ait de conséquences sur le long terme (Ajjan *et al.* 2009) (Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations 2012).

Dans tous les cas, une analyse de la balance bénéfice-risque et l'anamnèse complète du patient sont indispensables lors d'un entretien pré-vaccinal par tous professionnels de santé. Tous les EI graves rapportés par les patients doivent être signalés et notifiés par tous professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent afin de démontrer ou non l'imputabilité du vaccin. La liste des 31 CRPV est disponible sur le site de l'ANSM. De plus, depuis juin 2011, les patients peuvent déclarer eux même les EI directement en ligne sur le site du ministère de la santé (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019a).

### 1.3.6. La politique vaccinale française

#### 1.3.6.1. Instance en charge des vaccins

##### 1.3.6.1.1. La Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS est une instance publique indépendante à caractère scientifique, composée d'experts du domaine médical. Cet organisme consultatif émet des avis et recommandations scientifiques, pris en compte par le législateur. Elle a été créée par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie (Légifrance 2004) suite au rapport du Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie publié le 23 janvier 2004 mesurant la nécessité de mieux structurer le système de soins (HCAAM 2004). Elle est composée d'un collège de 7 membres ; de 8 commissions spécialisées dont la commission de transparence (CT) et la commission technique des vaccinations (CTV) ; de centaines d'experts-visiteurs ainsi que de nombreux services et directions (HAS 2017).

Concernant cet organisme, un changement important a eu lieu en 2017. Le ministre des Affaires Sociales et de la Santé a décidé le transfert des missions du Comité Technique des Vaccinations du HCSP vers la HAS. La Commission Technique des Vaccinations de la HAS a donc été créée le 22 mars 2017 suite à la parution de l'article 4 de la loi n°2017-220 du 23 février 2017 ratifiant l'ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016. Celle-ci reprend donc les anciennes missions du HCSP (Légifrance 2017). Elle est donc chargée de proposer des recommandations concernant les vaccinations et les adaptations nécessaires afin d'aboutir à l'édition d'un nouveau calendrier vaccinal annuel. Elle aide la CT et la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) de la HAS à la préparation de leurs avis

sur les vaccins et apporte son expertise sur la vaccination à tous les services de la HAS. Elle est composée de 26 membres ayant une voix délibérative (dont 22 experts scientifiques du domaine de la santé ayant des compétences dans le domaine de la vaccinologie) et de 10 membres ayant une voix consultative (HAS 2017a).

La HAS dispose également d'une autre commission qui a un rôle important dans la politique vaccinale française : la CT. Celle-ci donne des avis sur le remboursement des médicaments ayant obtenu l'AMM. Elle évalue le niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) des médicaments, contribuant à la fixation du prix et permettant de définir un remboursement éventuel ainsi qu'un taux de remboursement (HAS 2018).

#### 1.3.6.1.2. D'autres instances

##### - Le Comité économique des produits de santé (CEPS) :

Cet organisme est placé sous l'autorité des ministères des Solidarités et de la Santé et de l'Economie et des Finances. Il est chargé de fixer le prix des médicaments et dispositifs médicaux qui seront remboursés par l'Assurance Maladie. Pour ce faire, il reçoit et utilise l'évaluation d'ASMR de la CT de la HAS (Ministère des Solidarités et de la Santé 2017).

##### - L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) :

Cette instance est chargée d'établir les taux de remboursements des médicaments en fonction de l'évaluation du SMR de la CT. Concernant les vaccins, les taux peuvent être variables même si la plupart des vaccins prescrits sur ordonnance sont remboursés (Ministère des Solidarités et de la Santé 2016).

##### - Le Ministère des Solidarité et de la Santé :

Le Ministère des Solidarités et de la Santé est en charge de la politique vaccinale française. Il fixe le cap de la politique vaccinale et rend public le calendrier vaccinal chaque année.

##### - Santé publique France :

Cet organisme, issu de la fusion entre l'InVS, l'Inpes et l'Eprus le 1<sup>er</sup> mai 2016, évalue la couverture vaccinale et donne des informations aux professionnels de santé sur les vaccinations (Santé publique France 2016).

- L'Assurance Maladie :

C'est l'organisme qui procède au remboursement des frais liés à la santé et ici, des vaccins et des vaccinations. Certains vaccins sont pris en charge à 100%, comme le ROR (de 12 mois à 17 ans révolus) et le vaccin contre la grippe saisonnière chez les populations à risque (patients ALD, patients âgés de plus de 65 ans). La plupart des vaccins sont remboursés à hauteur de 65% par l'Assurance Maladie mais certains ne le sont pas (fièvre jaune, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, choléra, ...) (Ameli 2018).

1.3.6.2. Le calendrier vaccinal

1.3.6.2.1. Définition et conception

Tous les pays possédant des protocoles de vaccinations ont leur propre calendrier vaccinal. Les recommandations dans ces calendriers diffèrent parfois en fonction des objectifs de santé publique nationaux et des vaccinations recommandées et obligatoires. On peut retrouver l'ensemble des calendriers en vigueur des pays de l'Union Européenne sur le site de l'ECDC (ECDC 2019).

En France, la vaccination des enfants et des adultes est régie par le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales. Ce document est rendu publique par le Ministre des Solidarités et de la Santé qui décide de la politique d'immunisation et annonce les nouvelles recommandations (Légifrance 2018).

Le calendrier vaccinal contient des recommandations vaccinales générales et spécifiques à certaines situations. Il s'adresse aux personnes résidant en France et décrit les vaccinations à effectuer en fonction de l'âge et des particularités individuelles. Il donne des informations sur tous les vaccins disponibles, sur les procédures à suivre en cas de pénurie de certains vaccins ainsi que sur les rattrapages vaccinaux possibles. Il existe également une version simplifiée du calendrier vaccinal. Celui-ci classe les agents microbiens ou les maladies en fonction de l'âge approprié que doivent avoir les patients afin d'être protégés de façon optimale par la vaccination (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019b).

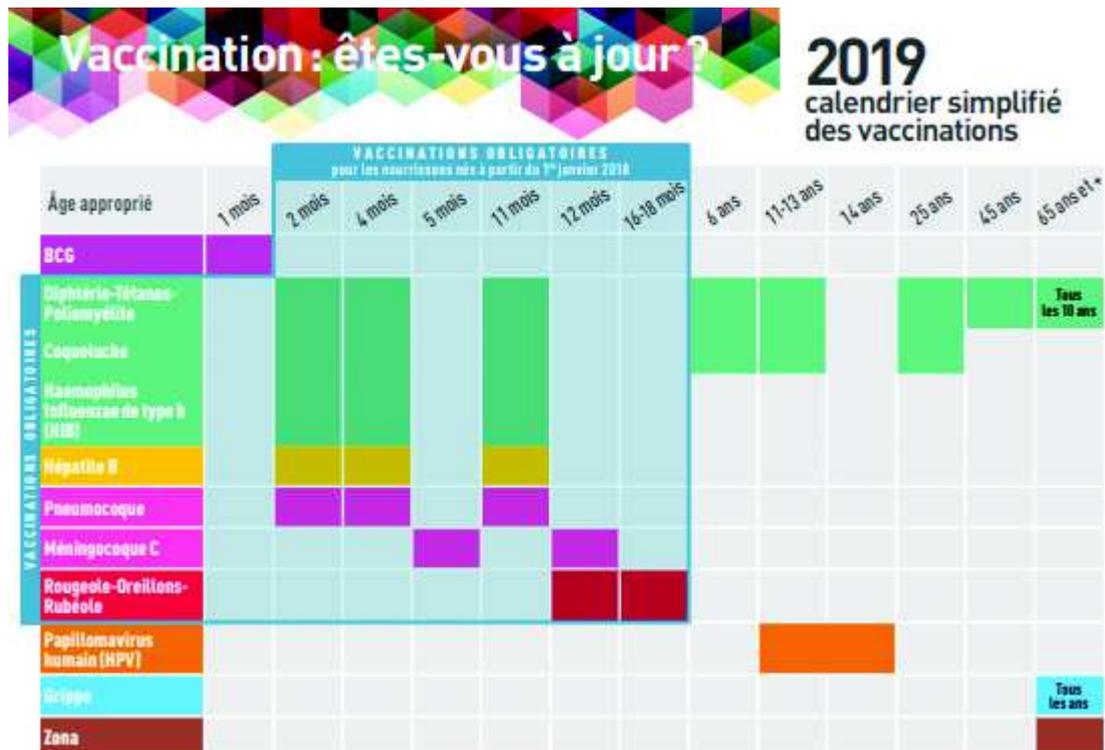


Figure 7 : Calendrier simplifié des vaccinations 2019, format carte postale (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019b).

#### 1.3.6.2.2. Evolution au fil des années

En France, le calendrier vaccinal est mis à jour chaque année suite aux propositions du CTV de la HAS. La version actuellement en vigueur est datée du 1<sup>er</sup> mars 2019. Ces mises à jour sont indispensables, au regard des progrès technologiques, des nouvelles données scientifiques et épidémiologiques nationales et internationales.

#### 1.3.6.2.3. Vaccinations obligatoires et recommandées

La principale nouveauté en 2018 est la prise en compte de l'extension des obligations vaccinales chez les nourrissons. Dorénavant, tous les nourrissons nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 doivent recevoir 8 vaccinations supplémentaires. Ces vaccinations sont obligatoires pour l'inscription ou le maintien en collectivité des nourrissons (Ministère des Solidarités et de la Santé 2018).

Les vaccinations devenues obligatoires étaient déjà fortement recommandées par les autorités de santé avant la promulgation de l'article 49 de la Loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 et la parution du décret d'application n°2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire (Légifrance

2017a) (Légifrance 2018a). Les autres vaccinations du calendrier vaccinal restent recommandées.

Auparavant, en 2017, on ne dénombreait que 3 obligations vaccinales dans la population générale. Ces obligations datent du XX<sup>ème</sup> siècle à l'époque où la situation sanitaire n'était pas comparable à celle d'aujourd'hui (dates des différentes obligations vaccinales françaises en population générale : variole 1902 et levée en 1984 car annoncée éradiquée par l'OMS en 1980, diphtérie 1938, tétanos 1940, tuberculose 1950 et levée en 2007, poliomyélite 1964). A partir du vaccin contre la grippe saisonnière de 1969, les nouveaux vaccins sont devenus non plus obligatoires mais seulement recommandés. Ceci marqua un tournant dans la politique vaccinale française (Guimezanes et Mathieu 2015).

Certaines obligations vaccinales demeurent néanmoins aujourd'hui pour des catégories particulières de la population. En fonction du domaine professionnel et du métier de la personne concernée, certaines vaccinations peuvent être soit obligatoires, soit rendues obligatoires du fait de l'exposition à un risque professionnel médicalement défini (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019) :

- Métiers de la santé, étudiants et professionnels : (diphtérie, tétanos, poliomyélite et hépatite B ; fièvre typhoïde en plus pour les personnels de laboratoires d'analyses médicales à risque d'exposition).
- Métiers sociaux et médico-sociaux, services de secours et d'incendie, personnels de services funéraires ou de blanchisseries en lien avec un établissements de prévention ou de soins : (diphtérie, tétanos et poliomyélite pour la plupart ; hépatite B obligatoire ou obligatoire si exposés pour la plupart).
- Les militaires : Ils possèdent leur propre calendrier vaccinal. Sauf contre-indications reconnues, les vaccinations inscrites au calendrier vaccinal des armées sont réglementaires et de fait rendues obligatoires lors de l'incorporation (Ministère des Solidarités et de la Santé 2018a).
- Habitants de Guyane ou personnes y séjournant : Chez les nourrissons de plus de 12 mois habitant en Guyane, la vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire.
- Les voyageurs : Les voyageurs sont exposés à certaines maladies infectieuses qui peuvent être prévenues par la vaccination. Pour entrer dans certains pays, une obligation de présenter une attestation de vaccination peut être exigée par le pays

lui-même dans le cadre du règlement sanitaire international (cas de la vaccination contre la fièvre jaune). Les informations concernant les vaccinations à réaliser dans le cadre d'un départ à l'étranger se trouvent dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) ou sur des sites internet comme celui de l'institut pasteur.

Tableau V : Les vaccinations obligatoires en population générale en 2017/2018 en France (Légifrance 2018b).

En 2017	En 2018
diphtérie	diphtérie
tétanos	tétanos
poliomyélite	poliomyélite
	coqueluche
	hépatite B
	infections invasives à <i>H. influenzae</i> type b
	infections invasives à méningocoque C
	infections à pneumocoque
	rougeole
	oreillon
	rubéole

A noter que d'autres nouveautés sont également présentes dans le dernier calendrier vaccinal 2019. Désormais, l'obligation de vaccination contre la tuberculose pour certains professionnels est suspendue. La vaccination contre l'hépatite B est obligatoire chez les assistants dentaires en formation. Certains schémas vaccinaux ont été mis à jour (Bexsero<sup>®</sup>, vaccins contre l'hépatite A). Enfin, les compétences vaccinales des pharmaciens en matière de vaccination contre la grippe sont précisées (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

#### 1.3.6.3. Par qui et où se faire vacciner en France

A ce jour, en France, on peut se faire vacciner par différents professionnels de santé dans différents lieux (Vaccination info Service 2017b).

### 1.3.6.3.1. Vaccination par un médecin

Les médecins sont autorisés à prescrire et à administrer les vaccins. Ce sont les acteurs clefs de la stratégie nationale de prévention vaccinale. Les médecins traitants et les médecins du travail, les pédiatres privés ou de centres de PMI, ont donc un rôle central. Ils proposent les vaccinations à leurs patients et suivent leur historique vaccinal.

### 1.3.6.3.2. Vaccination par une sage-femme

L'article L4151-2 du Code de la santé publique, modifié par la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016, autorise les sages-femmes à vacciner certaines personnes et à prescrire certains vaccins (Légifrance 2016). Elles peuvent vacciner toutes les femmes lors de leur suivi gynécologique, y compris les femmes enceintes, celles ayant un projet de grossesse ou en post accouchement. L'article D4151-25 du Code de la santé publique, créé par le décret n°2016-743 du 2 juin 2016, permet à une sage-femme de vacciner les nourrissons et les personnes vivant dans l'entourage proche de l'enfant dans un délai de 2 mois après l'accouchement, pour assurer une protection de l'enfant en période post-natale (Légifrance 2016a). Cela comprend les personnes vivant dans le même lieu que l'enfant, ou fréquentant de façon répétée le même domicile ou, étant chargées de garder l'enfant dans ce même lieu. La liste des vaccinations possibles par les sages-femmes est fixée par l'arrêté du 10 octobre 2016 (Légifrance 2016b).

Tableau VI : Les vaccinations pouvant être effectuées par les sages-femmes (Légifrance 2016b).

<b>patients</b>  <b>maladies</b>	<b>chez les femmes      chez les nouveau-nés      dans l'entourage d'un nouveau-né ou d'une femme enceinte</b>		
	<b>rougeole</b>	Oui	Non
<b>oreillons</b>	Oui	Non	Oui
<b>rubéole</b>	Oui	Non	Oui
<b>diphtérie</b>	Oui	Non	Oui
<b>tétanos</b>	Oui	Non	Oui
<b>poliomyélite</b>	Oui	Non	Oui
<b>coqueluche</b>	Oui	Non	Oui
<b>hépatite B</b>	Oui	Oui	Oui
<b>grippe</b>	Oui	Non	Oui
<b>papillomavirus humain</b>	Oui	Non	Non
<b>méningocoque C</b>	Oui	Non	Oui
<b>varicelle</b>	Oui	Non	Non

<b>tuberculose</b>	Non	Oui	Non
<b>infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b</b>	Non	Non	Oui

#### 1.3.6.3.3. Vaccination par un(e) infirmier(ère)

L'infirmier(ère) peut vacciner un patient s'il(elle) dispose d'une prescription médicale. Il(elle) peut également vacciner contre la grippe certains patients majeurs sans prescription préalable s'ils rentrent dans le cadre des recommandations vaccinales antigrippales (Vaccination info Service 2018a) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

#### 1.3.6.3.4. Vaccination par le pharmacien d'officine

Historiquement, seuls les médecins, les infirmiers et les sages-femmes étaient habilités à vacciner contre la grippe en France. Cependant, certains pharmaciens ont été autorisés à administrer des vaccins antigrippaux lors des campagnes vaccinales 2017-2018 et 2018-2019. Ce point sera abordé de façon approfondie dans la partie 3.

#### 1.3.6.3.5. Lieux où se faire vacciner

En France, on peut se faire vacciner dans différents lieux (Vaccination info Service 2017b) :

- le cabinet d'un médecin spécialiste en médecine générale, d'un gériatre, d'un pédiatre, d'un gynécologue.
- dans un cabinet infirmier.
- dans un des centres de vaccinations internationales si l'on prévoit de partir à l'étranger dont la liste des établissements est disponible sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé.
- dans son service de médecine du travail.
- dans les services universitaires de médecine préventive et de promotion de la santé (SUMPPS).
- dans les centre de Protection Maternelle et infantiles (PMI) pour les enfants jusqu'à 6 ans.
- chez une sage-femme.

- dans les Centre gratuit d'information de dépistage et de diagnostic (CeGIDD).
- dans un centre de planification ou d'éducation familiale.
- dans une pharmacie.

## 2. Rappels sur la grippe et sur la couverture vaccinale

### 2.1. La grippe

#### 2.1.1. Généralités et épidémiologie

La grippe est une maladie virale très contagieuse due à des virus grippaux (*Myxovirus influenzae*). Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont classés en 3 catégories en fonction de leurs caractères antigéniques (A, B et C). Le type A est le plus fréquemment rencontré lors des épidémies. On caractérise les virus grippaux de type A en différents sous-types en fonction des glycoprotéines (hémagglutinine et neuraminidase) qu'ils possèdent à la surface de leur enveloppe. On caractérise ces virus comme dans l'exemple ci-dessous :

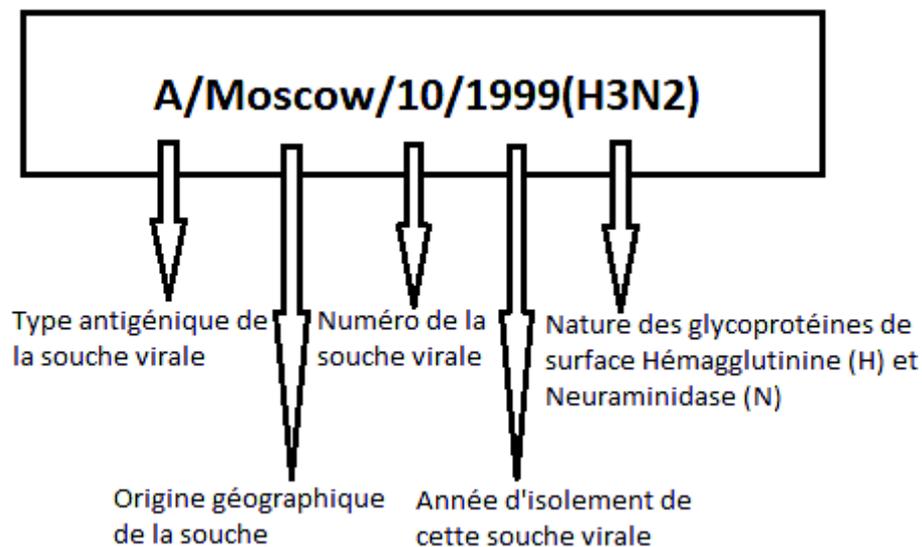


Figure 8 : Nomenclature employée pour la description d'un virus de la grippe (souche A).

Le réservoir naturel des virus de type A est principalement l'oiseau aquatique. Ces virus peuvent franchir la barrière des espèces en contaminant l'Homme. Les virus de type B

infectent l'Homme la plupart du temps. Ces virus ont une très forte variabilité antigénique qui s'explique par deux mécanismes : le glissement antigénique et la cassure antigénique.

Leur mutation survenant fréquemment et leur répartition évoluant d'une année à l'autre, de nouveaux vaccins doivent être produits chaque année avec les principales souches qui seront responsables d'infections. Les virus grippaux (type A ou B) sont responsables d'épidémies saisonnières, voire parfois d'une pandémie (type A). On retrouve ces épidémies de durées variables lors des périodes hivernales dans l'hémisphère nord ou estivales dans l'hémisphère sud.

Ces virus se transmettent par voie respiratoire par l'intermédiaire de microgouttelettes lors d'épisodes de toux ou d'éternuements. Une transmission est également possible lors d'un contact direct (mains) ou indirect (objet contaminé). Cette transmission s'effectue essentiellement au niveau intrafamilial et dans les collectivités (OMS 2019) (OMS 2019a) (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017).

La grippe est une maladie qui touche toutes les tranches d'âges dans la population, des nourrissons aux personnes âgées. Certains individus ont un terrain à risque de grippe grave et/ou de complications :

- Grossesse tout trimestre.
- Personnes âgées > 65 ans.
- Obésité (> 40 kg/m<sup>2</sup>).
- Personnes séjournant en établissement de soins de suite/médico-social d'hébergement.
- Entourage de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risques de grippe grave.
- Personnes de plus de 6 mois avec pathologie (**Asthme et BPCO ; insuffisance respiratoire chronique** obstructive ou restrictive quelle que soit la cause ; **dysplasies broncho-pulmonaires ; mucoviscidose ; insuffisance cardiaque ; valvulopathies graves ; troubles du rythme graves ; coronaropathies ; ATCD d'AVC ; formes graves d'affections neurologiques et musculaires ;** paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ; **néphropathies** chroniques graves ; syndromes néphrotiques ; drépanocytose ; **diabète** ; pathologies oncologiques et

hématologiques, **transplantation** d'organe et de CSH, **déficits immunitaires héréditaires** ; **maladies inflammatoires et/ou auto-immunes** avec traitement immunosuppresseur ; personnes infectées par le **VIH** ; **maladie hépatique** chronique avec ou sans cirrhose, ...) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019).

Cette maladie infectieuse est plutôt bénigne chez les personnes jeunes sans comorbidités associées. Par contre, elle est potentiellement grave chez les personnes fragiles (personnes âgées, personnes atteintes de maladies chroniques, femmes enceintes, nourrissons). Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante notamment chez les personnes âgées. Durant chaque saison épidémique, la grippe est responsable de plus de 5 millions de cas graves dans le monde avec environ 650 000 décès annuels selon l'OMS et entre 291 243 et 645 832 au niveau mondial selon Iuliano *et al.* (soit 4,0-8,8 / 100 000 personnes). Toutes les régions de l'OMS sont touchées même si certaines le sont plus que d'autres (Asie du Sud-Est, Pacifique occidental) (OMS 2019) (Iuliano *et al.* 2018).

En France, entre 2 et 8 millions de personnes sont touchées tous les ans par la grippe ou un syndrome grippal (INSERM 2017). Durant la saison grippale 2017-2018, les syndromes grippaux ont entraîné 2,4 millions de consultations médicales en France. De plus, la grippe a entraîné 75 467 passages aux urgences dont 9 783 hospitalisations (contre 3 400 en 2014-2015 et 6 500 en 2016-2017) (Santé Publique France 2018) (OMS 2019). La surmortalité hivernale a été estimée par Euromomo à environ 17 900 décès toutes causes confondues, dont 13 000 décès imputables à la grippe. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient environ 93% de ces 13 000 décès (saison grippale 2016-2017 : 21 200 décès dont environ 14 400 imputables à la grippe) (Santé Publique France 2018) (Euromomo 2019).

Sa surveillance est donc indispensable. Elle est gérée au niveau international par l'OMS. En France, la surveillance de la grippe s'appuie sur différents acteurs. En ville, les médecins appartenant au Réseau Sentinelles effectuent des prélèvements destinés à être analysés par des laboratoires du Centre National de Référence (CNR). Les centres hospitaliers quant à eux, effectuent les analyses et envoient les résultats au CNR. Enfin, cette surveillance est coordonnée à l'échelle nationale par Santé publique France qui reçoit les données du Réseau Sentinelles, du CNR et des services d'urgences et de réanimation (INSERM 2017).

### 2.1.2. Physiopathologie

Les virus grippaux pénètrent dans l'organisme par les voies aériennes supérieures. Ils ciblent les cellules épithéliales des voies respiratoires et s'y fixent grâce aux hémagglutinines de surface. Ils pénètrent dans ces cellules et s'y répliquent. Après la destruction de la cellule cible, les virions infectieux nouvellement produits sont libérés par les neuraminidases et infectent de nouvelles cellules (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017) (OMS 2019).

### 2.1.3. Clinique

Après une période d'incubation brève (1 à 3 jours), de nombreux symptômes se manifestent brutalement (fièvre élevée, céphalées, frissons, myalgie). Puis d'autres symptômes peuvent apparaître lors de la phase d'état (asthénie, rhinorrhée, dysphagie, dysphonie, toux sèche, arthralgies, courbatures...). La contagiosité de la maladie est plus importante au début des symptômes et décroît pendant la phase d'état. En moyenne, la grippe disparaît en 1 à 2 semaines sans traitements mais des séquelles fréquentes peuvent subsister pendant quelques semaines comme l'asthénie et la toux (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017) (CDC 2019) (OMS 2019).

Cependant, certaines complications peuvent survenir sur des terrains à risque :

- Complications respiratoires favorisées par les lésions des cellules épithéliales (surinfection bactérienne : otite moyenne aiguë, sinusite aiguë, pneumonie aiguë).
- Complications extra-respiratoires (myocardite, encéphalite, péricardite, diarrhée, syndrome de Reye, rhabdomyolyse) (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017) (CDC 2019) (OMS 2019).

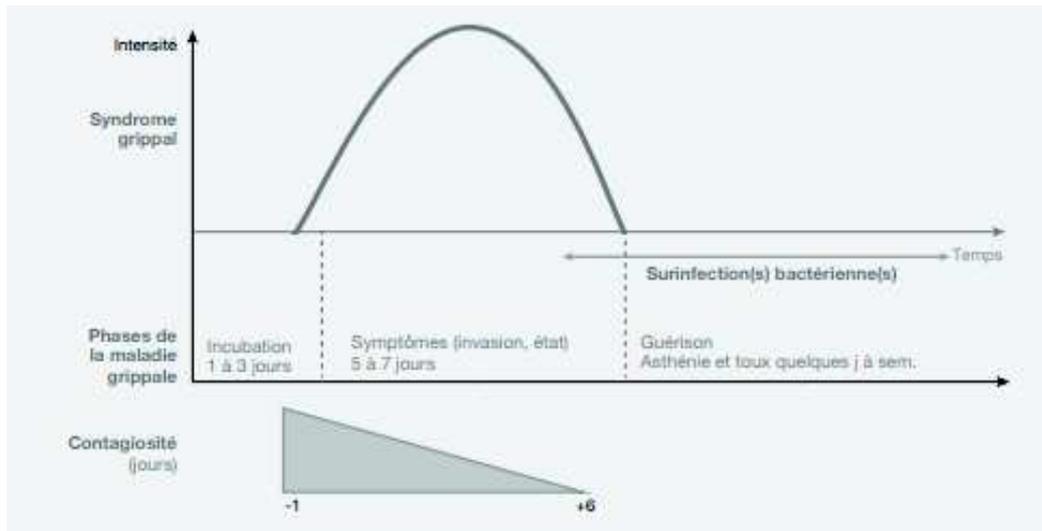


Figure 9 : Figure résumant l'évolution clinique de la grippe (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017).

#### 2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de grippe se pose en fonction des signes cliniques du patient. En cas de grippe compliquée, un examen microbiologique à but étiologique et épidémiologique est réalisé. Le principal test consiste à réaliser un prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé profond qui est associé à une PCR pour l'identification microbienne. De plus, une radiographie thoracique peut être indiquée pour un diagnostic différentiel ou en cas de grippe compliquée (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017) (OMS 2019).

#### 2.1.5. Traitement/prévention

##### 2.1.5.1. Traitements aspécifiques

Des traitements aspécifiques, symptomatiques, peuvent être mis en place en cas de grippe. Certains médicaments (paracétamol, aspirine, AINS, antitussifs) peuvent être prescrits en fonction des situations (Vidalreco 2019) (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017).

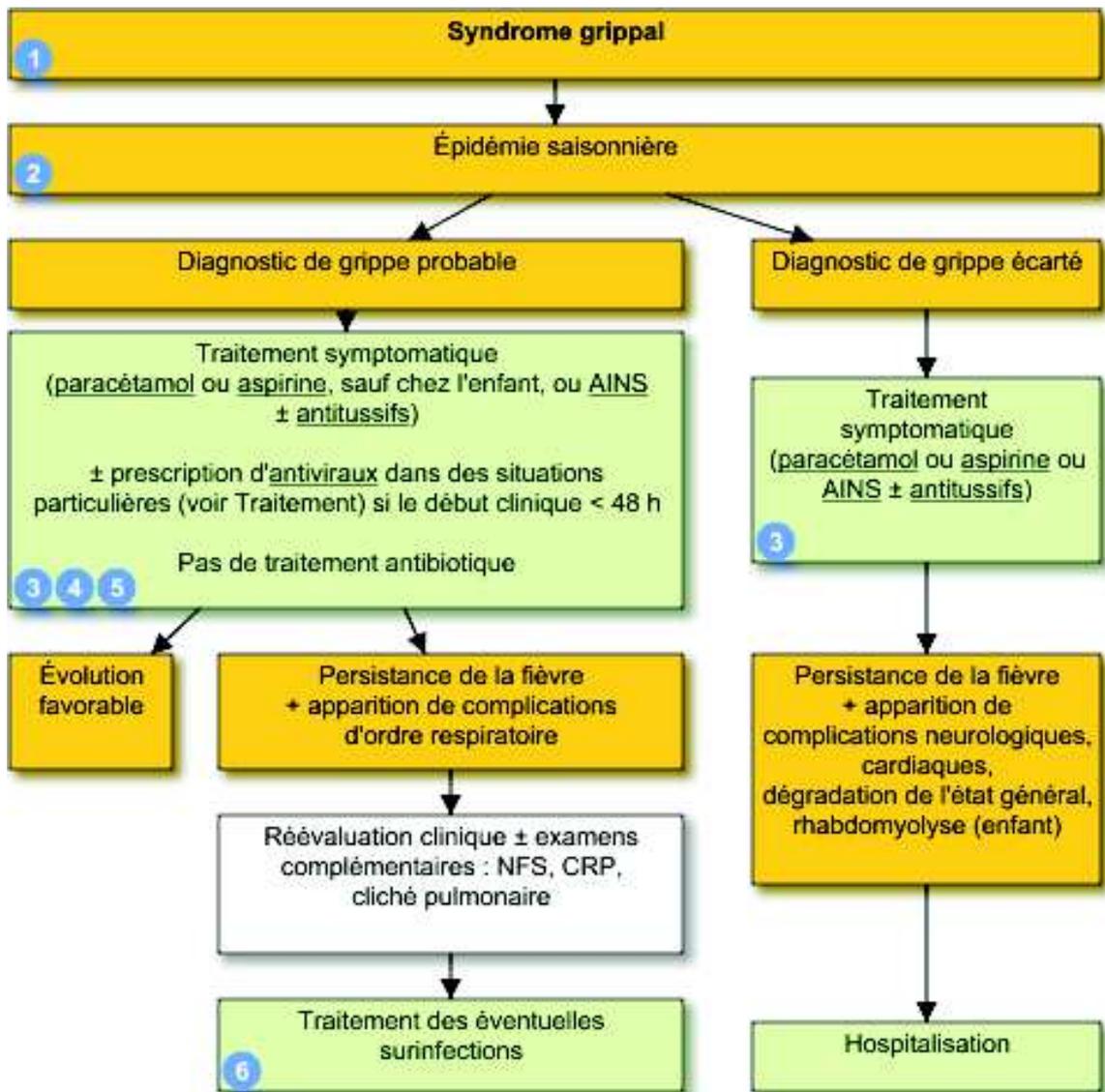


Figure 10 : Stratégie de prise en charge thérapeutique d'un syndrome grippal en France (Vidalreco 2019).

#### 2.1.5.2. Traitements spécifiques

En cas de diagnostic de grippe probable ou avéré, des antiviraux peuvent être prescrits. Il s'agit d'inhibiteurs de la neuraminidase comme l'oseltamivir (Tamiflu®) ou le zanamivir (Relenza®). Ces médicaments sont efficaces en curatif s'ils sont administrés dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Ils peuvent également être utilisés en prophylaxie post-exposition en cas de contact avec un cas de grippe diagnostiqué (Vidalreco 2019) (Pilly et collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales 2017).

### 2.1.5.3. Prévention par la vaccination

La prévention de la grippe repose sur la vaccination. Elle demeure la méthode la plus efficace pour réduire la morbi-mortalité puisqu'elle diminue de 80% la morbidité chez les adultes en bonne santé et de 70 à 80% la mortalité chez les personnes âgées (INSERM 2017). Cette vaccination est à l'heure actuelle recommandée et non obligatoire en France. Les vaccins disponibles durant la saison grippale 2018-2019 étaient majoritairement tétravalents. Ces vaccins inactivés devaient être administrés par voie IM ou SC profonde :

- Vaccin trivalent :
  - o Influvac<sup>®</sup> 2018-2019
- Vaccins tétravalents :
  - o Fluarix<sup>®</sup>Tetra 2018-2019
  - o Influvac<sup>®</sup>Tetra 2018-2019
  - o Vaxigrip<sup>®</sup>Tetra 2018-2019

Les vaccins sont produits chaque année avec de nouvelles souches soumises par l'OMS qui sont les plus susceptibles d'être responsables des épidémies saisonnières. Pour la saison grippale 2018-2019, la composition recommandée pour l'hémisphère nord était la suivante :

- A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)
- B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87)
- B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88)

En France, le schéma vaccinal recommandé est simple. Il s'agit d'une ou deux injection(s) en fonction de l'âge à réaliser entre le début et la fin de la campagne vaccinale annuelle dont les dates sont fixées par le ministère de la Santé. La vaccination contre la grippe est recommandée chez (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019) :

- les personnes âgées > 65 ans.
- les patients à partir de 6 mois présentant une maladie chronique.
- les patients avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.
- les femmes enceintes.

- l'entourage de nourrissons (< 6 mois) prématurés et d'enfants atteints de différentes pathologies.
- les professionnels de santé et autres professionnels en contact prolongé et régulier avec des personnes à risque de grippe sévère.
- les personnes qui séjournent dans des établissements particuliers (médico-sociaux d'hébergements ou SSR).
- les personnels des bateaux de croisières ou de l'aviation et guides de voyage.

#### 2.1.5.4. Mesures à adopter en cas de grippe

Pour limiter la transmission de la grippe, certaines mesures d'hygiène doivent être adoptées. Le lavage des mains doit être réalisé plusieurs fois par jour à l'aide de savon ou d'une solution hydro-alcoolique. En cas de toux ou d'éternuement, l'utilisation du coude ou d'un mouchoir en papier à usage unique doit être encouragée. Ces mouchoirs utilisés doivent être jetés. Des masques peuvent également être proposés aux patients pour limiter la transmission (Annexes 4 et 5) (INPES 2018) (OMS 2018b).

Enfin, le repos et une bonne hydratation sont à conseiller aux patients.

## 2.2. La couverture vaccinale

### 2.2.1. Bases et intérêt de la mesure

On définit la couverture vaccinale (CV) au sein d'une population donnée à un instant  $t$ . Celle-ci est exprimée en pourcentage et indique le nombre de personnes vaccinées dans la population. La CV correspond donc au rapport entre le nombre de personnes vaccinées dans une population donnée à un instant  $t$  et le nombre total de personnes dans cette même population au même instant  $t$ .

Santé publique France est chargée d'analyser de nombreuses informations, dont les données de CV, afin d'évaluer la politique vaccinale. Cet organisme mesure l'impact des recommandations vaccinales et l'estimation de la CV. Différentes méthodes sont utilisées en France pour obtenir les données permettant d'estimer la CV (analyse des certificats de santé du 9<sup>ème</sup> et du 24<sup>ème</sup> mois ; Enquêtes scolaires, Enquêtes par sondage téléphonique, analyses d'achats de vaccins par les officines ou des remboursements des vaccins (EGB)...) )

(Santé publique France 2015). Par exemple, pour l'évaluation de la CV contre la grippe saisonnière chez les personnes à risque, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) utilise les données de remboursement des vaccins en effectuant un ratio entre les bons de prise en charge utilisés et ceux envoyés aux patients cibles (Pivette *et al.* 2017).

L'estimation de la CV est un outil important dans la politique de santé publique. Elle permet de mesurer et d'évaluer l'efficacité d'un programme de vaccination une fois mis en œuvre. Cette mesure est utile pour constater si les recommandations en matière de vaccination ont bien été appliquées chez les populations ciblées.

En France, un seuil minimal de CV par maladie à prévention vaccinale est requis. Des objectifs ont été fixés par la Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'objectif n°42 de cette Loi est d'avoir une CV supérieure ou égale à 95% aux âges appropriés pour la plupart des maladies infectieuses que l'on peut prévenir par la vaccination. La grippe est la seule maladie infectieuse où l'objectif fixé en 2004 était d'atteindre au moins 75% de patients vaccinés parmi les populations cibles (objectif n°39 de la Loi n°2004-806) (Légifrance 2004a).

Ce pourcentage seuil de CV est en lien direct avec le caractère transmissible de la maladie infectieuse. On définit un nombre  $R_0$  (basic reproduction number = taux de reproduction de base) comme étant le nombre moyen d'individus qui seront infectés par une seule et même personne au sein d'une population totalement vulnérable à cette maladie, reflétant ainsi le caractère transmissible de la maladie (Andre *et al.* 2008). Différents facteurs jouent sur ce nombre et sont susceptibles de l'augmenter comme la durée de la phase infectieuse, le taux de contact avec d'autres personnes ou encore le mode de transmission de la maladie. Certaines ont un  $R_0$  très élevé comme la rougeole ( $R_0$ = environ 15) et d'autres bas comme le virus Ebola ( $R_0$ = environ 2) ou la rubéole ( $R_0$ = environ 6) par exemple (Bernillon *et al.* 2009) (Bates Ramires 2016). Ainsi, plus la pathologie est contagieuse et possède une valeur de  $R_0$  élevée, plus le taux de CV doit être élevé dans la population donnée. Il faut noter que plus ce dernier est élevé, plus la maladie infectieuse est maîtrisée et moins de personnes au sein de la population développent l'infection (Lévy-Bruhl 2015). A l'inverse, plus la CV est faible et donc la maladie non maîtrisée, plus le nombre de cas d'une maladie infectieuse au sein d'une population risque d'être important. La nécessité d'un

suivi et d'une estimation régulière de l'état de la CV pour les maladies infectieuses à prévention vaccinale est donc importante.

$$R_0 = p \times c \times D$$

où :

- $p$  est la probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact (caractérise l'efficacité d'un contact en termes de transmission)
- $c$  (en personnes par jour) est le nombre moyen de contacts qu'un individu a par unité de temps
- $D$  (en jours) est la durée moyenne de la phase infectieuse.

Figure 11 : Expression de  $R_0$  selon (Bernillon *et al.* 2009).

### 2.2.2. La CV contre la grippe

Dans la plupart des pays du monde, les taux de CV rapportés chez les personnes à risque sont encore inférieurs à 75%.

Concernant la situation française, la CV des personnes à risque est largement inférieure à l'objectif de 75% fixé au niveau mondial. Elle est estimée pour la saison grippale 2017-2018 au 28 février 2018 à 45,6% pour les personnes à risques ; 50% pour les personnes de plus de 65 ans ; 28,9% pour les personnes à risques âgées de moins de 65 ans (Santé Publique France 2018).

Concernant l'épidémie de grippe saisonnière 2018-2019, celle-ci a démarré de façon tardive et la CV a été estimé à environ 47,2% pour les personnes à risque ; 51,0% pour les personnes âgées de plus de 65 ans ; 29,2% pour les personnes à risque de moins de 65 ans. La CV est donc en augmentation par rapport à l'année passée (Santé publique France 2019). Même avec l'augmentation constatée cette année, on observe une nette diminution des taux de vaccination contre la grippe si on les compare à ceux obtenus en 2009-2010 chez les personnes à risque, qu'elles soient âgées de plus de 65 ans ou non.

### Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière des 65 ans et plus.

Objectif 05/06/2018  
**75%** **51%**

Couverture vaccinale  
 2016/2017 : 52%  
 Taux au 05/06/2017 : 52%

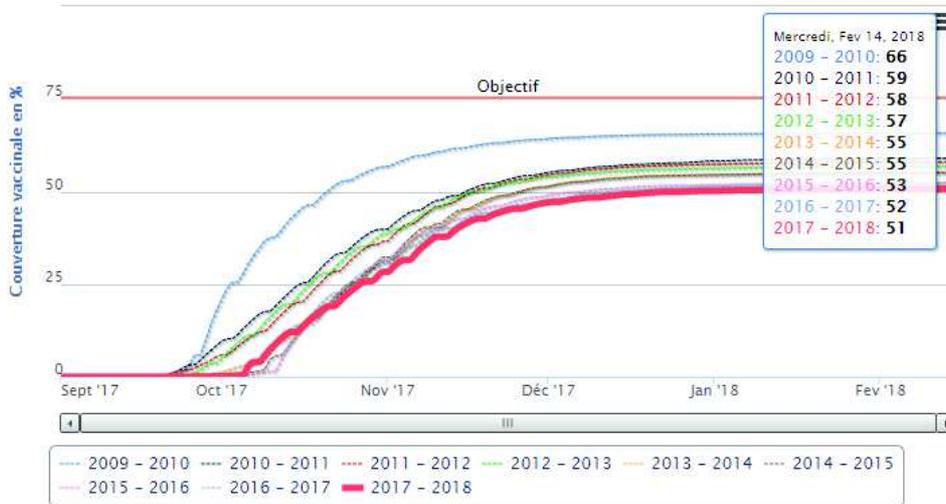


Figure 12 : Evolution de la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière en France entre les saisons épidémiques 2009-2010 et 2017-2018 selon l’outil IAS vaccination grippe (Open Health Company 2018).

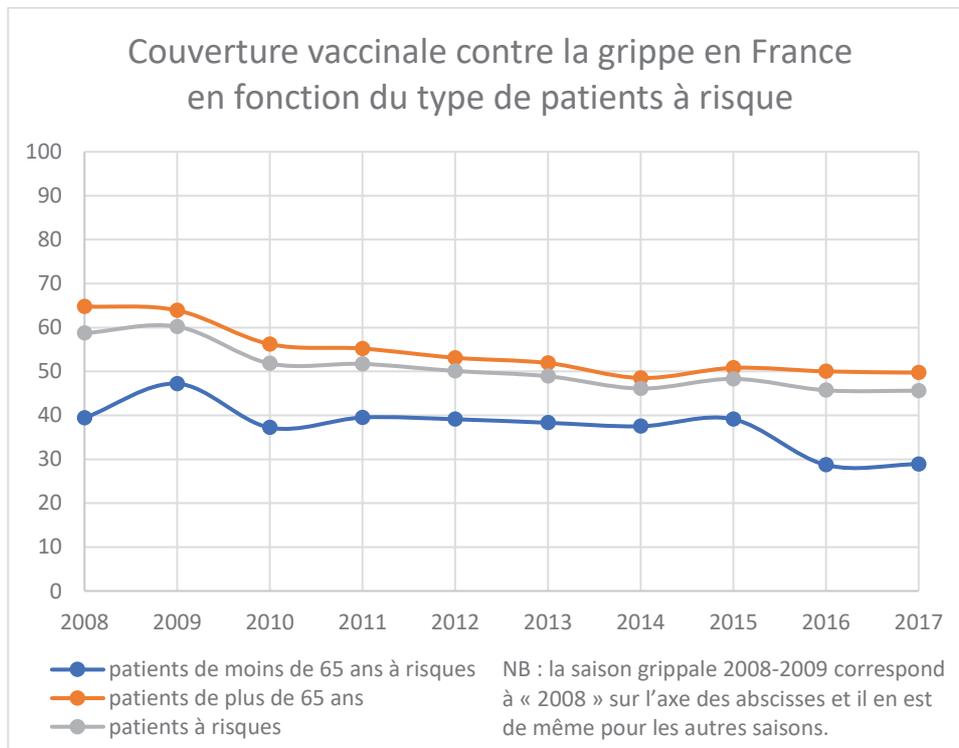


Figure 13 : Evolution de la couverture vaccinale française (%) contre la grippe chez certains patients entre 2008 et 2017 selon les données Santé publique France.

Au niveau mondial, les CV nationales diffèrent beaucoup entre elles. Jorgensen *et al.* situent les pays européens (région définie par l’OMS) par rapport à l’objectif de 75% fixé par l’OMS. Les données de CV sur lesquelles se base cette étude couvrent 7 saisons grippales (de 2008-2009 à 2014-2015) et proviennent de 49 des 52 Etats membres. Selon cette étude, tous les pays de la région européenne ont une politique vaccinale contre la grippe sauf l’Azerbaïdjan et le Tadjikistan en 2014-2015. Elle montre que le nombre de doses de vaccins antigrippaux distribués a augmenté durant ces 7 années, en passant de 60 à 68 millions. Cependant, cette augmentation masque de nombreuses disparités entre les pays car plus de la moitié des participants rapporte une diminution du nombre de vaccins distribués dans leur pays. De plus, de fortes variations sont observées dans certains pays (Roumanie : 49,4% en 2008-2009 contre 7,4% en 2014-2015 ; Biélorussie 5% en 2008-2009 contre 74,2% en 2014-2015). Au final, parmi les Etats membres qui ont des recommandations vaccinales envers les personnes âgées (46 en 2014-2015), peu de pays ont réussi à dépasser l’objectif de 75%. L’Ecosse a réussi à l’atteindre en 2014-2015. D’autres s’en approchaient comme la Biélorussie ou l’Angleterre. Enfin, les Pays-Bas avaient réussi à dépasser l’objectif en 2008-2009 et 2011-2012 mais ce taux est redescendu après. (Jorgensen *et al.* 2018).

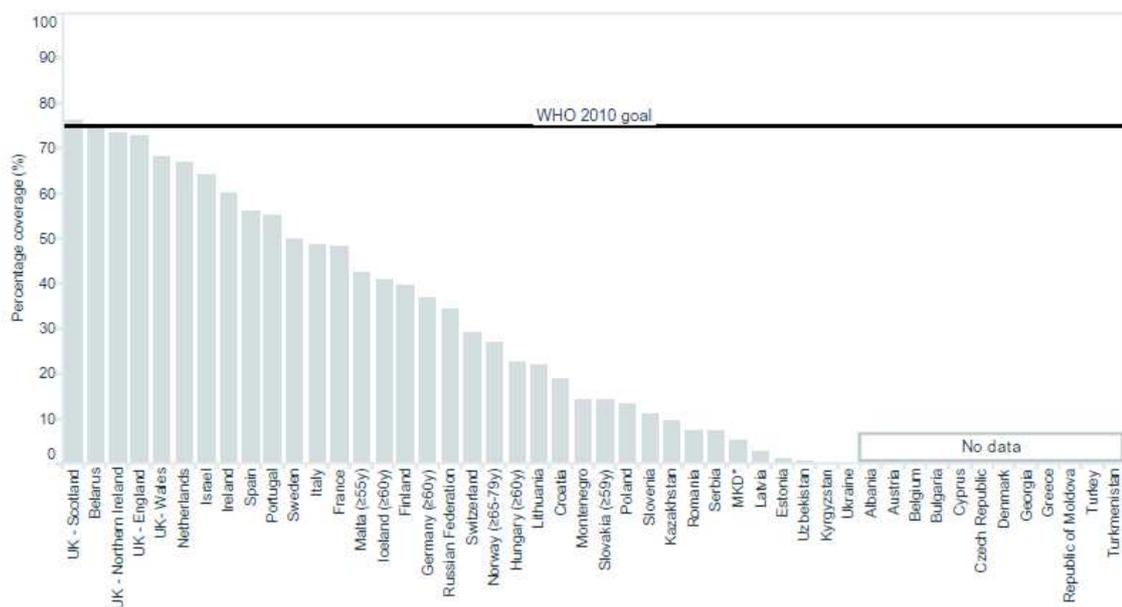


Fig. 3. Influenza vaccination coverage among older people (≥65 years of age, unless otherwise indicated) in member states of the WHO European Region during the 2014/2015 season. \*The former Yugoslav Republic of Macedonia. Note: Data for the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland (UK) are shown separately for England, Northern Ireland, Scotland and Wales.

Figure 14 : Les couvertures vaccinales contre la grippe (%) de différents pays de la région européenne lors de la saison épidémique 2014-2015 (Jorgensen *et al.* 2018).

Au final, la CV est insuffisante pour protéger efficacement les populations à risque, d'autant plus que l'efficacité vaccinale a été évaluée à environ 59% tous virus confondus (Kissling *et al.* 2019). De nombreux décès pourraient également être évités si la CV était plus élevée.

### 2.3. Facteurs influençant négativement la CV

De nombreux freins à la vaccination (contre la grippe ou les autres maladies à prévention vaccinale) influent négativement sur la CV en contribuant à l'hésitation vaccinale. L'hésitation vaccinale est un phénomène complexe définie comme un retard dans l'acceptation des vaccinations ou un refus alors que des services de vaccination sont proposés (MacDonald et SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy 2015). Comme le montrent Dubé *et al.*, l'hésitation vaccinale et la décision finale de se faire vacciner sont influencées par de nombreux facteurs (contexte historique, politique et socioculturel ; médias et communication ; professionnels et autorités de santé) (Dubé *et al.* 2013).

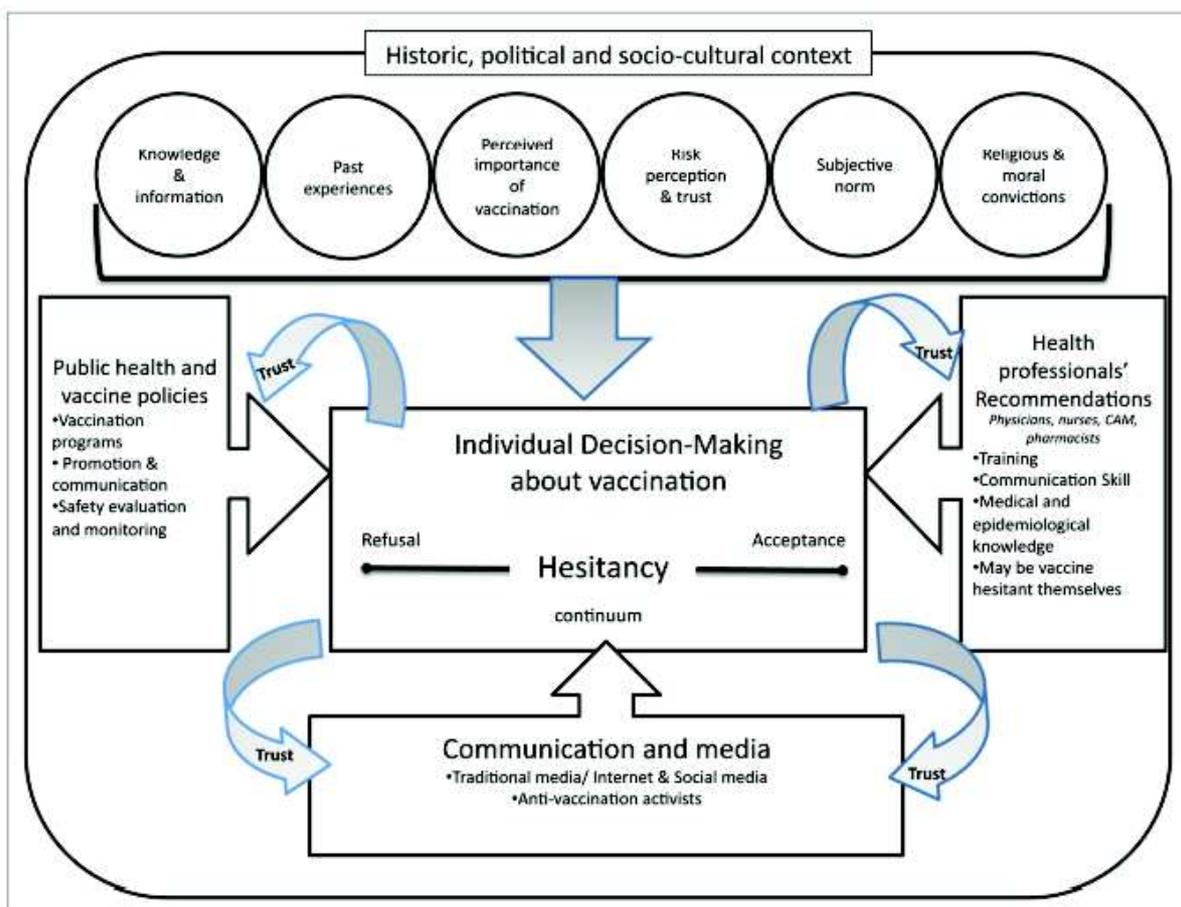


Figure 15 : Model conceptuel de l'hésitation vaccinale (Dubé *et al.* 2013).

### 2.3.1. La peur des vaccins et de la vaccination

On trouve parmi les facteurs participant à l'hésitation vaccinale la peur des vaccins et de la vaccination. La peur concerne le geste en lui-même mais surtout le vaccin et ses effets indésirables. Cette dernière peut être alimentée par de nombreuses choses (connaissances, expériences personnelles ou de l'entourage, rumeurs, théories du complot, croyances, ...). De plus, comme le montre Bonhoeffer et Heining, les vaccins sont différents des traitements curatifs habituels. Par rapport aux médicaments curatifs, la perception immédiate des bénéfices des vaccins est moindre et l'acceptation / la tolérance des effets indésirables est très faible (Bonhoeffer et Heining 2007).

La peur des effets indésirables est un frein à la vaccination connu (GEIG 2018). De plus, les rumeurs ou les signalements d'effets indésirables peuvent contribuer à une perte de confiance vis-à-vis des vaccins et ainsi entraîner hésitation vaccinale et apparition d'épidémies.

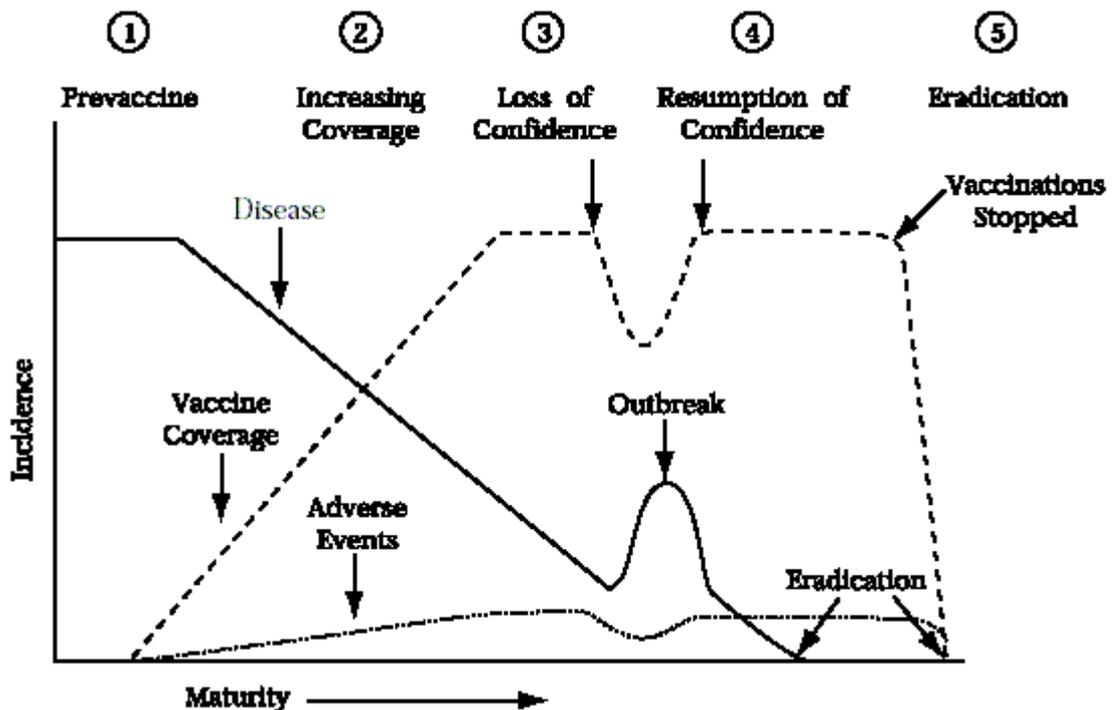


Figure 16 : Les différentes étapes afin d'éradiquer une maladie à prévention vaccinale ainsi que l'effet de l'hésitation vaccinale sur l'incidence de la maladie et sur le taux de couverture vaccinale (Chen et Hibbs 1998).

Selon l'étude de Larson *et al.*, la baisse de confiance de la population dans les vaccins et les vaccinations est un phénomène mondial qui prend de plus en plus d'ampleur ces dernières années. Dans cette étude, 65 819 personnes ont été interrogées dans 67 pays sur des questions concernant l'importance, la sécurité, la compatibilité religieuse et l'efficacité des vaccins. Malgré un climat général plutôt positif, de fortes disparités existent, notamment dans la région européenne. En effet, celle-ci comporte 7 des 10 pays où la confiance dans la sécurité des vaccins est la plus faible. La France est en tête avec 41% des personnes questionnées qui ne sont pas d'accord avec le fait que les vaccins sont sans danger (moyenne mondiale 13%) (Larson *et al.* 2016).

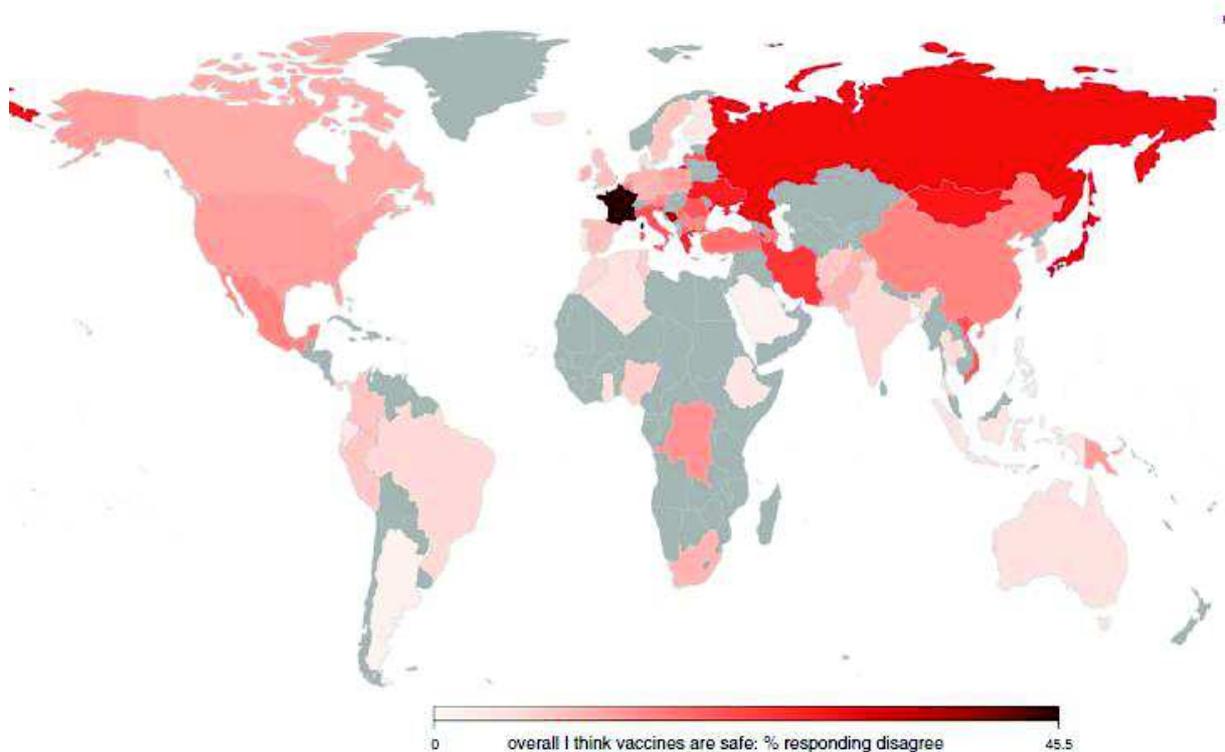


Figure 17 : Carte du monde montrant le pourcentage de réponses négatives à la question « les vaccins sont-ils sans danger ? » (Larson *et al.* 2016).

En France, selon le dernier Baromètre Santé concernant la vaccination (2016), 75,1% des 14 875 personnes interrogées (entre 18 et 75 ans) sont favorables à la vaccination. Le taux d'avis négatifs diffère suivant les vaccinations (vaccination antigrippale (15,4%) ; vaccination anti-HB (13,0%) ; vaccination anti-HPV (5,8%)) (Gautier *et al.* 2017).

Un certain nombre de parents questionnés (26%) auraient déjà refusé l'administration d'un vaccin recommandé à leurs enfants sous prétexte qu'il était dangereux ou inutile et 17% auraient déjà retardé l'administration d'un vaccin chez l'enfant par hésitation. De plus, 27% des personnes interrogées auraient déjà accepté de se faire vacciner même si elles avaient des doutes sur l'efficacité du vaccin (Vaccination info Service 2018b).

Certains évènements et certaines rumeurs peuvent susciter de la peur à l'égard des vaccins et de la vaccination, aboutissant à une hésitation vaccinale ou à une perte de confiance. On peut citer différents exemples de faits au cours des dernières décennies qui ont pu diminuer la confiance de la population vis-à-vis des vaccins et parfois susciter peur, inquiétude ou méfiance.

- En 2009, un climat de confusion s'est installé en France lors de la gestion de la pandémie de grippe aviaire (H1N1). Différents facteurs peuvent expliquer le faible taux de vaccination observé comme le manque de concertation avec les professionnels de santé ou encore le nombre de doses achetées trop important (Millon 2011). On pourrait rapprocher cette situation à la faible adhésion de la population générale à la vaccination en 2010. En effet, une chute importante de l'adhésion à la vaccination a été constatée cette année là avec seulement 61,2% de la population favorable (15,0% « très favorables » et 46,2% « plutôt favorables ») contre 90,0% en 2005, 78,8% en 2014 et 77,7% en 2017 (Vaccination info Service 2018b).



Sources : Baromètres santé 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, 2017, Santé publique France.

Figure 18 : Adhésion des français (18-75 ans) à la vaccination de 2000 à 2017 (Vaccination info Service 2018b).

- Dans les années 90, suite à l'administration du vaccin contre l'hépatite B, des cas de sclérose en plaques ont été notifiés et attribués à ce vaccin. Cependant, la très grande majorité des études publiées depuis ne montre aucun lien de causalité entre la vaccination anti-HB et la survenue de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes (Farez et Correale 2011) (Mouchet *et al.* 2018). Une étude cas-témoins publiée en 2014 montre également qu'il n'y a pas de lien entre la vaccination anti-HB et un risque augmenté de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes jusqu'à 3 ans après la vaccination. Elle montre cependant une augmentation du risque de développer une maladie démyélinisante (hors sclérose en plaques) sur le court terme (< 30 jours après tout type de vaccination) chez les personnes âgées de moins de 50 ans (OR : 2,32, IC 95% : 1,18-4,57). Ce risque disparaît après 30 jours. Selon cette étude, l'augmentation constatée suggère que les vaccins (tout comme les infections) pourraient favoriser le passage d'une forme infra-clinique à une forme manifeste d'auto-immunité chez les patients ayant une maladie préexistante (Langer-Gould *et al.* 2014).
- A la fin des années 90, une étude montrant une corrélation entre le vaccin ROR et l'autisme ainsi qu'un syndrome gastro-intestinal a été publiée dans la revue médicale

The Lancet (Wakefield 1999). Cependant, il a été montré que le Dr Andrew Wakefield, qui dirigeait l'étude à l'époque, avait falsifié les données. Cette étude a eu un fort impact sur la confiance des anglais vis-à-vis de cette vaccination (Vaccination info Service 2018c). Une baisse significative des taux de vaccination fut observée entre 1998 et 2004 chez les enfants de 2 ans (environ 91% en 1995 et 1996 ; environ 80% en 2003-2004 ; environ 93% en 2013-2014) (QualityWatch 2018) (Vaccination info Service 2018c).

- La vaccination anti-HPV a suscité depuis sa mise sur le marché en 2007 de nombreuses polémiques. Cette vaccination est accusée d'avoir d'engendrer des cas de scléroses en plaques, des maladies démyélinisantes et auto-immunes. Globalement, de nombreuses études réalisées dans le monde entier n'ont pas pu déterminer un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et le risque de survenue de maladies démyélinisantes et auto-immunes (Vichnin *et al.* 2015). Une étude a cependant été menée en France par l'ANSM et l'AM sur plus de 2,2 millions de jeunes filles (de 13 à 16 ans), suivies entre 2008 et 2013. Cette étude a montré une association significative entre 2 affections (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin et syndrome de Guillain-Barré) sur les 14 étudiées et la vaccination anti-HPV. Selon cette étude, si le lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et le SGB était mis en évidence de façon certaine, le nombre de cas attribuables chez les filles vaccinées serait d'environ 1-2/100 000. Cependant, les augmentations du risque de survenue de ces événements doivent être confirmées par d'autres grandes études qualitatives afin d'être, ou non, mises en évidence de façon certaine. A l'heure actuelle, les données publiées dans le monde sont rassurantes quant au risque de survenu de ces événements (ANSM et Cnamts 2015).
- Depuis longtemps, les adjuvants vaccinaux sont une préoccupation pour de nombreuses personnes. L'aluminium fait partie des adjuvants les plus décriés en raison de son implication potentielle dans la survenue de myofasciites à macrophages et d'autres maladies neurologiques dégénératives et maladies auto-immunes. On sait qu'il est responsable du phénomène de « tatouage vaccinal » mais on ne sait pas à l'heure actuelle si les adjuvants aluminiques sont responsables de cas de ces maladies (ANP 2016). Des études supplémentaires doivent être menées.

- Enfin, on peut évoquer les rumeurs engendrées par des théories conspirationnistes anti-vaccinales. Ces théories ne sont pas récentes car les mouvements anti-vaccinaux étaient déjà présents en Europe dès les prémices de la vaccination contre la variole (Miviludes 2016). Cette opposition, menée individuellement ou collectivement, remet souvent en cause le rapport bénéfice-risque des vaccins en mettant en avant des effets indésirables graves qui seraient liés à certains vaccins. Les théories anti-vaccinales, retrouvées principalement sur internet et les réseaux sociaux, peuvent avoir un impact important sur les CV et les populations. Elles favorisent l'installation d'un doute chez certaines personnes et risquent d'engendrer de la méfiance ainsi qu'une perte de confiance envers les autorités de santé et/ou les vaccins. Il a été montré que l'exposition à du matériel véhiculant des théories conspirationnistes anti-vaccinales influe sur les intentions de vaccinations. Les recherches actuelles suggèrent que les théories du complot anti-vaccinales diminuent les intentions de vaccination en suscitant inquiétude et méfiance (Jolley et Douglas 2014).

Récemment, des rumeurs sur des effets indésirables du vaccin contre la poliomyélite se sont propagées au Pakistan (pays encore endémique) au travers de vidéos sur les réseaux sociaux. Les conséquences de ces rumeurs sont importantes. La campagne gouvernementale de vaccination a dû être suspendue et, selon plusieurs médias internationaux (The Washington Post, BBC News, Agence France-Presse, ...), elles ont provoqué un mouvement de panique important dans le nord-ouest du pays. En effet, des vaccinés auraient été tués, d'autres auraient subi de nombreuses violences et entre 25 000 et 40 000 enfants auraient été conduits dans les hôpitaux du pays par leurs parents inquiets après la publication de ces vidéos.

### 2.3.2. Les croyances et les religions

Le refus des vaccins et des vaccinations se retrouvent dans certaines religions comme chez les protestants orthodoxes aux Pays-Bas et chez les amish aux Etats-Unis (Dubé *et al.* 2013).

Certaines croyances semblent avoir un impact sur les taux de vaccination. Par exemple, en Belgique, en 2011, une épidémie de rougeole a été observée à Ghent (65 cas). Quarante sept pour cent des enfants ou adolescents touchés n'étaient pas vaccinés et 3% l'étaient insuffisamment (une seule dose). La raison majoritaire évoquée de la non

vaccination était les croyances des parents (72,0%) et environ 63,1% de ces cas de rougeole étaient survenus chez des enfants scolarisés dans des écoles anthroposophiques. L'anthroposophie est un mouvement philosophico-religieux. C'est un courant de pensée alternatif d'une certaine ampleur en Europe, retrouvé dans certaines écoles. Les taux de vaccination dans ces écoles semblent être faible par rapport aux autres écoles classiques du pays, comme le montrent Braeye *et al.* Environ 45 à 49% des enfants n'étaient pas vaccinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole dans les écoles concernées par l'épidémie de 2011 (parmi les 550 réponses). En 2008, la CV (1 dose ROR) était évaluée à environ 93% dans des écoles de la province d'Antwerp et à environ 50% dans les écoles anthroposophiques (Braeye *et al.* 2013). Les parents, adhérant à ce courant de pensées, feraient ainsi moins vacciner leurs enfants que les autres parents selon de nombreuses études épidémiologiques, anthropologiques et sociologiques. On peut également citer d'autres mouvements religieux comme celui de la Fraternité sacerdotale Saint-pie-X. Ce mouvement aurait eu un rôle central dans l'épidémie de rougeole survenue en France entre 2008 et 2012 (Guimier 2017).

### 2.3.3. L'oubli des maladies infectieuses

Les vaccinations, combinées à d'autres facteurs comme l'amélioration des conditions d'hygiène et des systèmes d'assainissement, ont permis une baisse significative de l'incidence de certaines maladies infectieuses (Crane *et al.* 1999). Le côté négatif de cette baisse d'incidence est que la population ne perçoit plus la dangerosité de certaines maladies et certaines personnes, n'ayant pas ou peu connu les conséquences de maladies comme la poliomyélite par exemple, ne voient plus l'intérêt de se faire vacciner contre ces maladies. L'oubli de la maladie et sa faible incidence peuvent parfois s'associer à une inquiétude vis-à-vis de la tolérance des vaccins. En effet, plus l'incidence diminue, plus l'inquiétude sur la tolérance risque d'augmenter (Bonhoeffer et Heininger 2007). A terme, cela peut induire une baisse de la CV et un retour à une situation épidémique. Il est donc important de maintenir la vigilance vis-à-vis de certaines maladies infectieuses afin d'éviter leur réapparition si elles ont été éliminées ou l'augmentation du nombre de cas si elles sont encore présentes au sein d'une population donnée. Des rappels réguliers doivent donc être effectués auprès de la population au travers de campagnes de sensibilisation.

#### 2.3.4. D'autres facteurs

D'autres facteurs peuvent influencer sur la CV et être considérés comme des freins à la vaccination.

- Le prix élevé des vaccins (The College of Physicians of Philadelphia 2018) et leur non remboursement pourrait constituer un frein à la vaccination et un obstacle, surtout dans les pays les plus pauvres qui en ont le plus besoin. En France, même si cela ne concerne qu'une petite partie des vaccins sur le marché (Encepur<sup>®</sup>, Ixiaro<sup>®</sup>, Tyavax<sup>®</sup>, Spirolept<sup>®</sup>, etc), cela pourrait décourager les patients à se faire vacciner contre certaines maladies pour lesquelles la vaccination est recommandée dans certaines situations.
- Un autre frein potentiel pourrait être la complexité du parcours vaccinal. En France, le patient doit se rendre chez son médecin afin qu'il lui prescrive un vaccin puis chez le pharmacien afin qu'il puisse le lui délivrer. Puis, il doit de nouveau se rendre chez son médecin pour se faire vacciner ou faire appel au service d'une infirmière dans certains cas.
- Le nombre de médecins généralistes diminue en France ces dernières années. Ceci pourrait avoir une influence négative sur les taux de vaccination du fait de la difficulté pour certaines personnes de retrouver un médecin traitant. Cependant, ce nombre devrait augmenter dans le futur selon les prévisions grâce à la disparition du numéris clausus (Vergier et Chaput 2017).
- La promotion de la vaccination auprès du public par les professionnels de santé est un facteur important pour lutter contre l'hésitation vaccinale. Une promotion non systématique ou le fait de ne pas être à l'aise pour expliquer certaines choses sur les vaccins aux patients peuvent donc poser problème.

Dans une enquête sur un panel de médecins généralistes réalisée en 2014, un certain nombre de médecins (parmi les 1582 médecins généralistes interrogés) déclaraient ne pas être à l'aise pour expliquer certaines choses sur les vaccins à leurs patients, comme la sécurité vaccinale (environ 20%) ou encore le rôle des adjuvants (environ 60%). De plus, un faible nombre de médecins recommandaient systématiquement l'utilisation de certains vaccins à leurs patients par rapport à d'autres (vaccination

ROR aux adolescents non immunisés : 60% ; vaccination anti-HPV aux filles de 11 à 14 ans : 45% ; vaccination anti-HB : 33% ; vaccinations contre le méningocoque C en rattrapage : 33%). Enfin, concernant leur propre historique vaccinal, environ 90% des médecins interrogés avaient une vaccination complète contre l'hépatite B en 2014 et seuls 72% d'entre eux déclaraient avoir été vaccinés contre la grippe lors de la saison grippale 2013-2014 (Vaccination info Service 2018b).

Une autre enquête réalisée en France en 2014 sur 1575 médecins généralistes a révélé que 97,3% des médecins interrogés étaient favorables à la vaccination et 2,7% ne le l'était pas. Cette enquête montre également que la prévalence estimée chez les généralistes (opposant radicaux exclus) de l'hésitation vaccinale modérée à élevée était d'environ 13% (Verger *et al.* 2016).

#### 2.4. Conséquences d'une CV basse, l'exemple du Japon

On peut se poser la question de ce qui se passerait si une vaccination contre une maladie est arrêtée alors que celle-ci n'est pas éliminée ou que la CV chute de façon importante.

Cette situation a eu lieu au Japon dans les années 1970. La vaccination contre la coqueluche a été mise en place en 1974 au Japon et environ 80% des enfants étaient vaccinés. Cette situation n'a pas duré longtemps puisqu'en 1976, seulement 10% des enfants japonais étaient vaccinés contre la coqueluche. En effet, des rumeurs sur des effets indésirables graves et sur la nécessité du vaccin se sont rapidement répandues dans la population, obligeant le gouvernement à arrêter cette vaccination. Malheureusement, une épidémie majeure de coqueluche s'est déclarée au Japon en 1979 avec une incidence passant de 0,5 cas / 100 000 habitants au début des années 1970 à 11,3 cas / 100 000 habitants. Quarante et un décès imputables à la coqueluche ont été signalés cette même année. Cette situation obligea le gouvernement à introduire le vaccin contenant la coqueluche acellulaire en 1981. L'incidence de cette maladie a par la suite diminué pour atteindre environ 0,4 cas / 100 000 habitants vers la fin des années 1980 (Watanabe et Nagai 2005) (CDC 2018b).

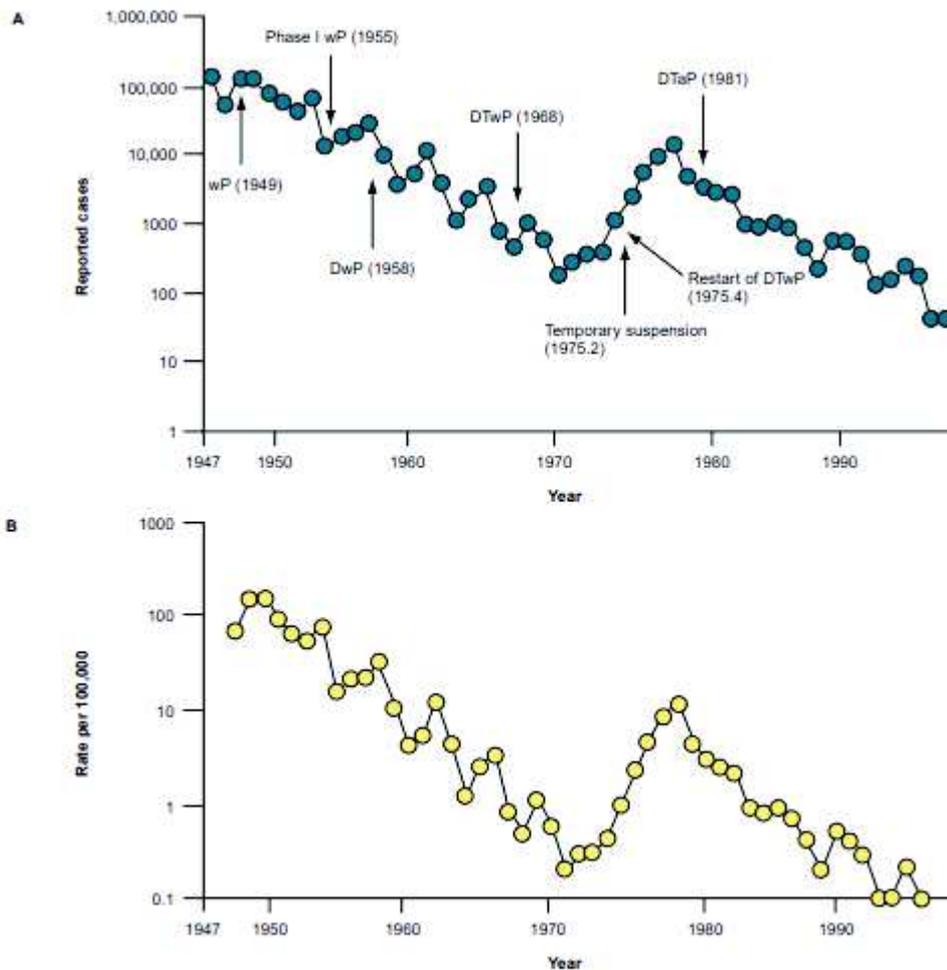


Figure 1. Cases of whooping cough reported in Japan from 1947 to 1988. (A) Cases and (B) rates (cases per 100,000 population). wP, Acellular pertussis vaccine; D, Diphtheria toxin; T, Tetanus toxin; wP, Whole-cell pertussis vaccine.

Figure 19 : Nombre de cas de coqueluche notifié au Japon et incidence pour 100 000 habitants entre 1947 et 1998 (Watanabe et Nagai 2005).

## 2.5. Solutions pour augmenter la couverture vaccinale

Concernant l'ensemble des maladies à prévention vaccinale, de nombreuses instances à l'échelle mondiale et nationale tentent de trouver des solutions afin d'améliorer la CV dans tous les pays.

Afin d'assurer une égalité des chances pour tous concernant l'accès à la vaccination, le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'OMS a été mis en place en 1974 quand environ 5% des enfants étaient vaccinés contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la tuberculose et la rougeole dans le monde. Son but était d'instaurer des systèmes nationaux de vaccination afin d'élargir rapidement les CV nationales (OMS 2018e).

D'autres actions au niveau international sont menées pour améliorer la CV. On peut citer l'UNICEF qui a distribué plus de 2,5 milliards de doses de vaccins dans le monde en 2016 (UNICEF 2018). C'est aussi le cas de l'OMS avec son plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 adopté en 2012 par les 194 Etats membres. Ce plan fixe 6 objectifs stratégiques à remplir afin d'améliorer les CV et ainsi contrôler certaines maladies infectieuses. Il a pour but l'accès aux vaccinations pour tous avant 2020 (OMS 2013). Le Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) est un groupe de l'OMS chargé de procéder à l'évaluation annuelle des progrès réalisés pour atteindre ces différents objectifs. Selon eux, tous ces objectifs ambitieux ne seront pas atteints d'ici 2020 malgré des progrès notables observés (SAGE 2018).

Tableau VII : Quelques chiffres du dernier rapport (SAGE 2018).

<b>Aspects positifs</b>	<b>Aspects négatifs</b>
Cent seize millions de nourrissons dans le monde ont reçu 3 doses de vaccin DTP en 2017, le plus haut nombre jamais atteint.	Dix neuf virgule neuf millions d'enfants sont non ou insuffisamment vaccinés en 2017.
La vaccination dans la région Asie du Sud-Est contre la rougeole a permis de sauver environ 622 000 personnes en 2017.	Quatre des 6 régions définies par l'OMS ont connu une augmentation significative de nombre de cas de rougeole. De plus, quelques pays et une région ont perdu leur stade précédemment atteint d'élimination de la rougeole.
Dans la région Pacifique de l'Ouest, l'incidence des cas de rougeole a été la plus faible enregistrée et deux pays de cette région aurait atteint le stade d'élimination de la rubéole	Deux des 6 régions ont connu une augmentation significative du nombre de cas de diphtérie.
Trente trois pays sur 49 en Amérique ont mis en place un programme de vaccination ciblant les femmes enceintes.	Onze pays du monde qui avaient précédemment atteint une CV $\geq$ 90% ne l'ont pas atteint en 2017.
Les dépenses publiques liées à la vaccination dans la région Africaine ont augmenté de 130% depuis 2010.	En 2017, 7 pays ont signalé aucune hésitation vaccinale.
Vingt millions d'enfants supplémentaires auraient été vaccinés et 113 pays ont introduit de nouveaux vaccins depuis 2010.	

Parallèlement, des organisations comme l'alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) aident certaines populations à avoir accès à certaines vaccinations et contribuent à la promotion de la vaccination au niveau international (GAVI 2018).

Plus localement, afin de lutter contre la survenue de maladies à prévention vaccinale et dans un contexte de scepticisme grandissant en Europe à l'égard des vaccins et des vaccinations, la France et 19 autres pays Européens ont décidé de lancer en septembre 2018 une action conjointe sous le nom d'European Joint Action on Vaccination (EU-JAV). Cette action vise à renforcer les différentes réponses à apporter afin d'augmenter les CV nationales des Etats membres ou non de l'UE. La création de la plateforme commune vise également à améliorer la collaboration entre les Etats en permettant un partage d'informations et d'expériences sur les vaccins (INSERM 2018).

Pour lutter contre l'hésitation vaccinale et les freins à la vaccination, des campagnes de sensibilisation et de promotion de la vaccination sont créées. Ces campagnes sont principalement menées à la télévision ou à la radio sous forme de spots publicitaires. C'est notamment le cas chaque année de la campagne de prévention de la grippe. D'autres campagnes sont également menées sur internet et les réseaux sociaux afin de toucher un plus large public. C'est le cas de certaines vidéos sur YouTube (Dans Ton Corps 2017) (E-penser 2017) qui expliquent à la population les bénéfices de la vaccination et luttent contre les « fake-news ». Une autre campagne de promotion des vaccins et de la vaccination est menée annuellement dans l'Europe entière. Il s'agit de la semaine européenne de la vaccination. Cette campagne, créée en 2005 par l'OMS Europe, peut être relayée localement dans les officines. C'est l'occasion pour le Pharmacien de faire un point avec le patient sur les vaccins et voir si des rappels ou rattrapages sont à envisager.

Enfin, afin d'améliorer les CV, des actions visant à augmenter le nombre de vaccinateurs se multiplient ces dernières années dans le monde. De plus en plus de pays autorisent les pharmaciens d'officine à vacciner contre la grippe et/ou contre d'autres maladies.

### 3. Les missions du pharmacien d'officine en matière de vaccination

#### 3.1. Un acteur de santé publique important

##### 3.1.1. Historique français du rôle du pharmacien d'officine en matière de vaccination

Les missions du pharmacien d'officine en matière de vaccination sont nombreuses et celles-ci se sont récemment développées.

Ils délivrent les vaccins en donnant aux patients les conseils appropriés et les orientent si nécessaire vers un professionnel de santé qualifié (Légifrance 2004b). Ils sont également obligés, comme tous les professionnels de santé concernés, de déclarer les potentiels cas de pharmacovigilance auxquels ils peuvent être confrontés (Légifrance 2005). Au comptoir, les pharmaciens d'officine peuvent délivrer aux patients de nombreuses informations afin de promouvoir les vaccins et la vaccination (intérêt et bénéfices d'une CV élevée ; réponse à différentes interrogations des patients ; ...). Pour la dispensation des vaccins, le pharmacien doit procéder à une analyse approfondie de la situation et prendre en compte les caractéristiques du patient dans son ensemble. Son analyse pharmaceutique détaillée vise à écarter d'éventuels problèmes et risques encourus pouvant survenir. Le rôle de conseil sur les vaccins délivrés est également important (Légifrance 2004c).

En 2009, la Loi Hôpital-Patients-Santé-Territoires (HPST) pose les fondements d'une vaccination par le pharmacien d'officine sans le citer réellement. L'article L5125-1-1-A du CSP, issu de l'article 38 de la Loi N°2009-87 du 21 juillet 2009, confère aux pharmaciens l'obligation de participation aux soins de premiers recours définis dans l'Art L-1411-11 (« 1° *La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients* » et « 2° *La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique* ») (Légifrance 2009) (Légifrance 2009a). L'administration de vaccins par les pharmaciens aurait donc pu potentiellement rentrer dans ce cadre législatif. Cependant, aucun texte ultérieur n'a été publié, jusqu'à récemment, pour préciser cette action.

En 2011, L'IGAS publie le rapport n° RM2011-090P dans lequel il émet des recommandations vis-à-vis de la vaccination par le pharmacien d'officine. Il recommande d'« *organiser le suivi vaccinal des patients par les pharmaciens* », de « *Prévoir, sous réserve d'une étude préalable, que le pharmacien, spécifiquement formé, puisse réaliser l'acte vaccinal sur prescription* » et d'« *Etudier la possibilité pour le pharmacien de pratiquer de sa propre initiative des rappels de vaccination chez les patients adultes* » (Bras et al. 2011).

En 2016, une concertation citoyenne sur la vaccination a été lancée en France à la demande de la Ministre chargée de la Santé de l'époque, Mme Marisol Touraine. Le Pr Alain Fischer était le président du comité d'orientation chargé d'encadrer et de diriger cette

concertation. Cette concertation a réuni des personnes appartenant au grand public et des professionnels de santé (pharmaciens, sages-femmes, médecins généralistes, pédiatres, infirmières). Plusieurs recommandations ont été émises. Parmi elles se trouve la vaccination antigrippale par les pharmaciens d'officine. Certaines conditions ont été cependant notifiées dans le rapport final (conditions techniques, de formations, volontariat, locaux adaptés, transmission de l'information du geste de vaccination au médecin traitant) (Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination 2016b).

En 2017, le projet de loi de financement de la sécurité sociale autorise, à titre expérimental et pour une durée de 3 ans, la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine dans des conditions précises (Légifrance 2017).

Plus récemment, dans son rapport annuel publié en février 2018, la Cour des comptes émet la recommandation de permettre aux pharmaciens et infirmiers d'effectuer des vaccinations (Cour des comptes 2018).

Enfin, en 2019, la France autorise l'ensemble des pharmaciens d'officine à vacciner contre la grippe dans des conditions définies (Légifrance 2019) (Légifrance 2019a) (Légifrance 2019b) (Légifrance 2019c). Les pharmaciens d'officine passent de la délivrance avec conseils à un rôle plus actif en matière de prévention (suivi des vaccinations via le dossier pharmaceutique et acte vaccinal).

Pour résumer, on peut constater ces dernières années une volonté des pouvoirs publics d'élargir les compétences des pharmaciens d'officine à différentes actions de prévention et d'éducation de la santé (séances d'éducation thérapeutique AVK, asthme ; bilan de médication pour personnes âgées ; vaccination antigrippale). Ce sont des acteurs importants de la politique nationale de santé publique et ils seront très probablement de plus en plus sollicités à l'avenir pour participer à d'autres actions de prévention.

### 3.1.2. Les principales missions en matière de vaccins et de vaccination en détails

#### 3.1.2.1. L'approvisionnement et le stockage

En France, le système d'approvisionnement des médicaments suit un circuit très sécurisé. Les officines se fournissent auprès de distributeurs en gros de médicaments (fabricants/dépositaires, grossistes-répartiteurs, centrales d'achats pharmaceutiques). Dans la majorité des cas, les officines se fournissent en médicaments auprès des grossistes-

répartiteurs qui se fournissent eux même auprès des fabricants. Dans le monde, d'importantes entreprises pharmaceutiques produisent les vaccins comme Sanofi-Pasteur, GSK, Novartis, Merck et Pfizer. Cependant, d'autres fabricants moins connus comme Berna Products Corp ou encore Serum Institute of India fabriquent de plus en plus de vaccins (mesvaccins.net 2019).

Le pharmacien doit gérer au mieux son stock de vaccins. Il commande les vaccins dans une certaine quantité en fonction de ses besoins en analysant les entrées et sorties. Il passe le plus souvent commande auprès des grossistes-répartiteurs.

Les étapes de réception de produits soumis à la chaîne du froid doivent suivre un protocole validé précis connu des membres de l'équipe officinale réceptionnant les commandes. Les produits thermosensibles doivent être traités de façon prioritaire par rapport aux autres médicaments. Le pharmacien, ou un membre de son équipe, doit contrôler visuellement les vaccins lorsqu'il les reçoit. Il doit les ranger dans une enceinte réfrigérée immédiatement après réception. Le rangement se fera de façon organisée selon une procédure de stockage définie.

#### 3.1.2.2. La conservation

Pour une meilleure conservation, les vaccins sont placés dans une enceinte thermostatique possédant des clayettes ajourées. Ces clayettes facilitent le passage de l'air. Une cartographie est réalisée afin de déterminer les points les plus chauds et les plus froids de l'enceinte réfrigérée. Des sondes sont positionnées à ces 2 endroits afin de vérifier qu'il y a continuellement, et en tout point, une température comprise entre +2°C et +8°C. Le pharmacien responsable, que ce soit le pharmacien responsable de l'assurance qualité (PRAQ) ou non, est tenu d'enregistrer les températures grâce à des enregistreurs électroniques. L'enregistrement doit être effectué de façon continue afin d'éviter des variations de température risquant d'altérer les médicaments. La fréquence de ces enregistrements doit être de moins de 2 minutes. Le pharmacien devra mettre à dispositions ces enregistrements en cas de demande lors d'un contrôle. L'Ordre National des Pharmaciens recommande que le certificat d'étalonnage du thermomètre utilisé possède une précision de +/-1°C. L'étalonnage doit être au minimum annuel.

La gestion des stocks de vaccin est primordiale. Un protocole de gestion des médicaments périmés, spécifique aux produits thermosensibles, doit être établi, validé et

suivi. Un des membres de l'équipe doit s'occuper de vérifier les dates limites d'utilisation de façon régulière afin d'éviter la délivrance d'un vaccin périmé au patient (CPCMS 2018) (OMS 2018c).

#### 3.1.2.3. Contrôle, traçabilité, délivrance

Le patient vient à la pharmacie avec ou sans ordonnance de vaccin. S'il dispose d'une ordonnance, le pharmacien doit vérifier qu'elle est valide. Il analyse la situation en détail (âge du patient, pathologies éventuelles, statut vaccinal). Il vérifie que la prescription correspond aux référentiels (Vidal, calendrier vaccinal actualisé) et qu'il n'y a pas de contre-indications.

Lors de la délivrance, le vaccin doit être l'un des derniers médicaments à être ramené sur le comptoir pour éviter au maximum l'exposition aux températures extérieures. Le pharmacien ou un membre de son équipe scanne le code datamatrix situé sur la boîte du vaccin lors de la délivrance. Ce code permet d'assurer la traçabilité du médicament. Il contient le CIP 13, le numéro de lot du médicament et sa date de péremption (FSPF *et al.* 2007).

#### 3.1.2.4. Les principaux conseils à donner aux patients lors de la délivrance ou de l'injection

##### 3.1.2.4.1. Conseils sur la conservation

Les conseils associés en matière de conservation lors de la délivrance des vaccins sont importants. Les vaccins sont sensibles aux variations de températures et peuvent être dégradés et voir leur efficacité réduite (voire devenir inactifs) en fonction de leurs conditions de conservation. Certains sont plus ou moins sensibles à la chaleur, à la congélation ou à la lumière (OMS 2018c).

Plusieurs conseils doivent être donnés aux patients par le pharmacien :

- Il faut proposer au patient une pochette isotherme adapté à la taille du vaccin pour accompagner la délivrance de ce dernier. Les pochettes isothermes classiques n'assurent une conservation des vaccins que durant quelques minutes au maximum à la température recommandée (CPCMS 2018), surtout si elles ne sont pas préalablement réfrigérées. D'autres pochettes plus techniques existent comme la pochette Igloo® (pochette isotherme et gel eutectique), permettant une

conservation optimale jusqu'à 1 heure. Dans tous les cas, une pochette isotherme doit être remise au patient toute l'année et particulièrement lors de la saison estivale où les températures peuvent être très élevées.

- Il est nécessaire d'informer le patient que le trajet pharmacie-domicile doit être le plus court possible afin d'éviter une rupture de la chaîne du froid.

- Le vaccin doit être placé le plus rapidement possible au réfrigérateur dans sa partie centrale en le sortant de la pochette isotherme. Il ne doit pas être placé dans le bac à légumes ou dans la porte du réfrigérateur à cause des variations de températures. Il ne doit pas non plus être placé dans le freezer ou contre les parois à cause du risque de congélation.

- Une feuille récapitulant les bonnes conditions de conservation du vaccin pourrait être remise aux patients à chaque délivrance afin de les sensibiliser et de réduire le risque d'oubli.

Si le patient ne peut rentrer rapidement à son domicile, le pharmacien pourrait proposer de conserver son vaccin au réfrigérateur dans un souci de maintien de la chaîne du froid.

Malgré ces conseils, en cas d'oubli de mise au réfrigérateur rapide du vaccin, ceux-ci ne doivent pas être administrés par mesure de précaution. Le pharmacien peut contacter le fabricant afin d'obtenir les informations sur la thermosensibilité du vaccin en question. Il pourra ainsi déterminer si le vaccin est utilisable ou non (CPCMS 2018).

Ainsi, le pharmacien a donc un rôle important et ces différents conseils de conservation doivent être donnés à chaque délivrance de vaccins.

#### 3.1.2.4.2. Conseils sur la douleur et la fièvre lors de l'injection de vaccin

L'administration d'un vaccin peut engendrer une douleur au point d'injection. Cette douleur est à l'origine de phénomènes d'anxiété et de peur des vaccins, particulièrement chez les enfants. Cette peur se manifeste souvent par des pleurs, des cris et de l'agitation avant et pendant la vaccination. Les professionnels de santé peuvent donner des conseils pour limiter au maximum cette douleur induite et rassurer les enfants mais aussi les parents.

### Actions pouvant être menées en pratique :

Le positionnement de la personne vaccinée joue un rôle en fonction de son âge. Les enfants et les adultes sont de préférence assis et le dos droit. Les nourrissons sont tenus en position assise de préférence par les personnes qui s'occupent d'eux lors de la séance de vaccination.

Pour les nourrissons allaités, l'allaitement maternel durant l'administration de vaccins injectables peut être proposé si cela est accepté. Sinon, on peut proposer l'administration d'une solution sucrée au nourrisson avec succion (biberon) pour atténuer la douleur.

Plusieurs méthodes de distraction peuvent être proposées aux patients pour atténuer la douleur induite et les distraire. On peut proposer aux nourrissons une boîte à musique et/ou un objet qui tourne et qui fait de la lumière. Pour les jeunes enfants, on peut proposer comme moyens de distractions des jouets, des vidéos, de la musique... Pour les adultes sensibles à la douleur induite par certaines vaccinations, on peut proposer un exercice jouant sur la respiration par exemple (ou alors tousser sans entrainer de mouvement du bras sur lequel la vaccination est effectuée).

Concernant l'administration des vaccins, l'absence d'aspiration avant une injection IM pourrait contribuer à réduire la douleur. De plus, une administration rapide permet de diminuer la sensation douloureuse (OMS 2015a) (Taddio *et al.* 2009).

Si plusieurs vaccins doivent être administrés lors de la même séance, il faudra commencer par le moins douloureux et finir par le plus douloureux. Il a été montré que la douleur est moins importante chez les nourrissons de 2 à 6 mois quand le vaccin (DTP-coqueluche-Hib) est administré avant le vaccin pneumococcique conjugué (Ipp *et al.* 2009). De plus, Taddio *et al.* montrent que la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est douloureuse et que l'administration du Priorix<sup>®</sup> est moins douloureuse que celle du M-M-RvaxPro<sup>®</sup> (Taddio *et al.* 2009). Celui-ci doit être injecté en dernier si une autre vaccination est effectuée le même jour. Il faut également changer le lieu d'administration lors de la séance à chaque vaccination.

Le réchauffement du vaccin avant l'injection dans le but de diminuer la douleur n'est pas recommandé en raison d'un manque de données (OMS 2015a).

### Actions psychologiques pouvant être exercées :

Pour rassurer l'enfant et par extension les parents, le vaccinateur doit essayer de les mettre en confiance. Il doit utiliser des termes adéquats sur un ton calme et rassurant lors de la vaccination (« j'y vais » ...) et continuer à parler pendant l'injection.

La présence des parents, ou des personnes qui s'occupent de l'enfant au quotidien, est également un facteur psychologique important qui peut permettre d'atténuer la douleur. Cela permet également de donner un rôle actif aux parents lors de la vaccination. Cet effet peut cependant s'avérer délétère si les parents sont très stressés et qu'ils transmettent ce stress aux jeunes enfants (OMS 2015a).

### Actions pouvant être menées au niveau pharmacologique :

Parfois, les médecins décident d'utiliser des anesthésiants locaux pour limiter la douleur liée à l'administration des vaccins chez les jeunes enfants. Ils se présentent sous la forme d'un patch constitué d'un mélange équimolaire de lidocaïne et de prilocaïne (Emla<sup>®</sup> et génériques). Il peut être également utilisé chez l'adulte mais est le plus souvent utilisé chez les enfants anxieux. Le patch doit être positionné au niveau de la zone d'injection au moins une heure avant la vaccination pour être efficace. Celui-ci est rassurant pour les enfants et pour les parents mais n'est pas utilisé systématiquement. Harperin *et al.* montrent l'absence d'interactions entre ces patchs et certaines vaccinations (DTP, coqueluche, ROR, *H. influenzae* type b) malgré les propriétés bactéricide et antivirale connues de la lidocaïne et de la prilocaïne (Halperin *et al.* 2002). Néanmoins, selon l'avis de la CT de la HAS, ces patchs ne doivent pas être utilisés en prévention de la douleur lors d'une injection intradermique avec un VVA (BCG) par mesure de précaution (HAS 2016). Certaines injections peuvent être douloureuses malgré l'utilisation du patch anesthésiant. En effet, l'anesthésiant diffuse jusqu'à une certaine épaisseur de peau. Une injection d'une profondeur supérieure à la zone anesthésiée peut se révéler douloureuse. De plus, la douleur est parfois plus liée à la solution antigénique elle-même plutôt qu'à l'aiguille du vaccin.

La fièvre est un effet indésirable très fréquent après une vaccination. Elle est bénigne lorsqu'elle n'est pas trop élevée et peut être atténuée par la prise de paracétamol. Cependant, son administration prophylactique pendant ou juste après la vaccination serait déconseillée, comme le montrent Prymula *et al.* En effet, il semblerait que l'administration de paracétamol en prophylaxie diminue l'efficacité de certains vaccins. Les titres d'Ac observés pour

différents vaccins étaient significativement inférieurs dans le groupe avec paracétamol par rapport au groupe sans paracétamol. L'immunogénicité de certains vaccins pourrait donc être altérée (Prymula *et al.* 2009) (OMS 2015a).

Une étude plus récente montre qu'une administration de paracétamol prophylactique peut être réalisée lors de la dose de rappel du vaccin pneumococcique conjugué mais a un impact sur la réponse immunitaire lors d'une administration en primovaccination.

Concernant l'ibuprofène, il semblerait qu'il réduise la réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins contre la coqueluche et le tétanos en primovaccination mais aucune différence n'a été observée après une dose de rappel (Falup-Pecurariu *et al.* 2016).

Au vu des différents résultats, il semblerait prudent pour le moment de déconseiller la prise de paracétamol ou d'anti-inflammatoires en prophylaxie des effets indésirables de certaines vaccinations. Cependant, cela reste à l'appréciation du médecin et d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et comprendre le mécanisme exact des interactions.

#### 3.1.2.4.3. Conseils sur le suivi vaccinal

Le pharmacien peut participer, en complément de l'action du médecin, à un suivi des vaccinations des patients en leur posant des questions et en répondant à leurs interrogations.

Lors de la délivrance d'un médicament et plus particulièrement ici d'un vaccin, le pharmacien a l'obligation de proposer l'ouverture d'un Dossier Pharmaceutique (DP) aux patients. Ceux-ci sont cependant libres de le refuser. Depuis peu, la délivrance de vaccins aux patients qui possèdent un DP est renseignée sur celui-ci pendant 21 ans. Grâce à ces informations, le pharmacien est en mesure d'effectuer un conseil personnalisé aux patients sur leur vaccination. En fonction de l'historique vaccinal du patient et du calendrier des vaccinations, le pharmacien peut l'inciter et l'encourager à effectuer les différentes vaccinations recommandées. Il peut donc l'orienter vers son médecin traitant le cas échéant. Cependant, cet outil trace uniquement les ventes de vaccins. Il ne dit pas si l'administration de ces vaccins a bien été réalisée par un professionnel de santé. Il ne peut donc servir à établir avec certitudes le statut vaccinal exact du patient.

En novembre 2018, le Dossier Médical Partagé (DMP) a été lancé dans toute la France et chaque patient souhaitant le créer peut se rendre en pharmacie, en CPAM ou sur le site

internet dmp.fr. Cet outil, attendu depuis longtemps par les professionnels de santé, permet un partage sécurisé d'informations médicales sur le patient (historique des soins des 24 derniers mois, résultats biologiques, compte-rendus d'hospitalisation, antécédents médicaux, directives anticipées, contacts) (Assurance Maladie 2018). C'est un outil qui à l'avenir peut se révéler intéressant pour le suivi vaccinal par le pharmacien si celui-ci a accès à l'historique complet des vaccinations réalisées chez le patient. Actuellement, les informations vaccinales des patients peuvent se trouver dans le DP, dans le DMP, mais également dans le carnet de vaccination (papier ou électronique). Il pourrait être utile pour tous les professionnels de santé de regrouper les informations vaccinales des patients sur une même base de données, dans des conditions de consultation définies.

#### 3.1.2.5. Participation à des campagnes vaccinales

Le pharmacien peut participer à différentes campagnes lancées par les autorités de santé et le gouvernement. Comme tous les professionnels de santé, il peut notamment participer à la semaine européenne de la vaccination. Pour la campagne de 2018, l'accent était mis sur l'extension de l'obligation vaccinale des nourrissons et les bénéficiaires de la vaccination.

Pour relayer la campagne, le comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) met à la disposition des professionnels de santé un ensemble de documents gratuits (affiches, outils à remettre au public et documents pour professionnels de santé) sur son site internet.

Une autre mission importante est confiée à certains pharmaciens d'officine dans le monde. Il s'agit de la pratique de certaines vaccinations.

### 3.2. Le pharmacien d'officine dans le monde, un atout en matière de vaccination ?

#### 3.2.1. Les pharmaciens dans le monde

Au niveau mondial, les pharmaciens d'officine disposent d'atouts importants et reconnus pour faire des pharmacies des lieux de vaccinations non traditionnels intéressants (accessibilité, proximité, large amplitude horaire, prise de rendez-vous non obligatoire, confiance élevée de la population) (Isenor *et al.* 2016).

Les pharmaciens d'officines de nombreux pays délivrent des conseils en matière de vaccination. Certains pays du monde permettent également aux pharmaciens d'officine de vacciner afin de prévenir certaines maladies et augmenter les CV. En 2017, la vaccination

s'effectue en pharmacie dans 27 pays du monde et est effectuée par les pharmaciens dans 21 d'entre eux (Pinto 2017). Dans certains pays, la vaccination s'effectue en pharmacie par un personnel qualifié comme au Danemark par exemple (Apoteket 2018).



Figure 20 : Carte des pays du monde autorisant la vaccination en pharmacie en 2017 (Pinto 2017).

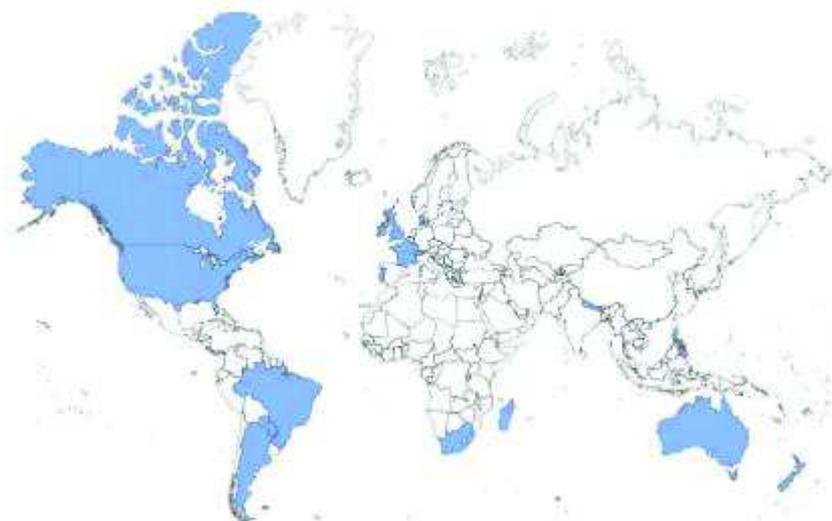


Figure 21 : Carte des pays du monde autorisant la vaccination en pharmacie par les pharmaciens en 2017 (Pinto 2017).

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse incluant 36 études jusqu'à octobre 2015 ont été effectuées par Isenor *et al.* Elles montrent l'impact des vaccinations par les pharmaciens sur les taux de vaccination. Vingt-deux études évaluent le rôle des pharmaciens dans les vaccinations en tant que facilitateurs et/ou éducateurs et 14 évaluent le rôle en tant que vaccinateurs. Cependant, la plupart de ces études évoquent un risque de

biais élevé. La majorité des études sélectionnées concernent les vaccinations antigrippales et antipneumococciques et, dans une moindre mesure, les vaccinations antitétaniques et contre le zona. L'ensemble des études sélectionnées a montré une augmentation des taux de vaccination quand les pharmaciens font partie du processus de vaccination en tant qu'éducateurs et/ou facilitateurs ou quand ils sont autorisés à effectuer des vaccinations (ex : vaccinations antigrippales et antipneumococciques). L'analyse effectuée sur ces études montre une augmentation significative du nombre de personnes vaccinées quand les pharmaciens ont un rôle d'éducateur et/ou de facilitateur (RR= 2,96 ; [IC 95 (1,02 ; 8,59)]). Quand les pharmaciens ont un rôle de vaccinateur, l'analyse effectuée sur 2 essais randomisés contrôlés montre une augmentation des taux de vaccination (RR= 2,64 ; [IC 95 (1,81 ; 3,86)]). Quand les pharmaciens ont un rôle d'éducateur, de facilitateur et de vaccinateur, l'analyse effectuée sur six essais randomisés contrôlés montre une augmentation des taux de vaccination (RR= 2,74 ; [IC 95 (1,58 ; 4,74)]). Cette revue et cette méta-analyse montrent les bénéfices sur les taux de vaccination quand les pharmaciens sont autorisés à vacciner. Elle suggère également d'ajouter la vaccination aux champs de compétences des pharmaciens au vu de l'impact positif constaté sur les taux de vaccination (Isenor *et al.* 2016).

### 3.2.2. Quelques cas plus en détails

#### 3.2.2.1. La Nouvelle-Zélande

En 2012, certains pharmaciens communautaires de Nouvelle-Zélande ont été autorisés à administrer les vaccins contre la grippe et contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire à certains patients. Ces vaccinations ne sont autorisées que sous certaines conditions (formation certifiante et renouvelée tous les 2 ans, locaux adéquats, matériels spécifiques, un certificat pour la gestion du risque d'anaphylaxie CORE immediate – Adult and Child). D'autres vaccinations ont été ajoutées en 2013 (zona et méningocoques). A partir du 1<sup>er</sup> avril 2017, les pharmaciens ayant suivi une formation certifiante sont autorisés à vacciner contre la grippe les femmes enceintes et les personnes âgées de plus de 65 ans. Les patients atteints de maladies chroniques doivent toujours consulter leur médecin préalablement (PSNZ 2018) (IMAC 2019). Des conditions d'âge sont également à respecter pour ces vaccinations (grippe : > 13 ans ; diphtérie, tétanos coqueluche acellulaire : > 18 ans ou > 13 ans si femme enceinte ; méningocoques : > 16 ans ; zona : > 50 ans) (IMAC 2019).

L'administration d'un vaccin doit suivre les principes énoncés dans le « Immunisation Handbook 2017 » (Ministry of Health 2018). L'acte de vaccination contre la grippe doit être enregistré au registre national de la vaccination via l'application web ImmuniseNow. Le médecin généraliste du patient vacciné doit être informé dans les 2 jours suivant l'acte (PHARMAC 2017).

Actuellement l'objectif néo-zélandais est d'atteindre une couverture vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus d'au moins 75%. En 2017, ce taux était estimé à 65% (contre 67% en 2016) (OECD 2019) (Ministry of Health 2017).

Début 2018, ce sont 843 pharmaciens de Nouvelle Zélande qui peuvent vacciner contre la grippe (PSNZ 2018a) dans plus de 300 pharmacies communautaires (PHARMAC 2017a). L'avis de la population sur la vaccination par les pharmaciens est très positif même si l'impact réel semble encore indéterminé (Hook et Windle 2013).

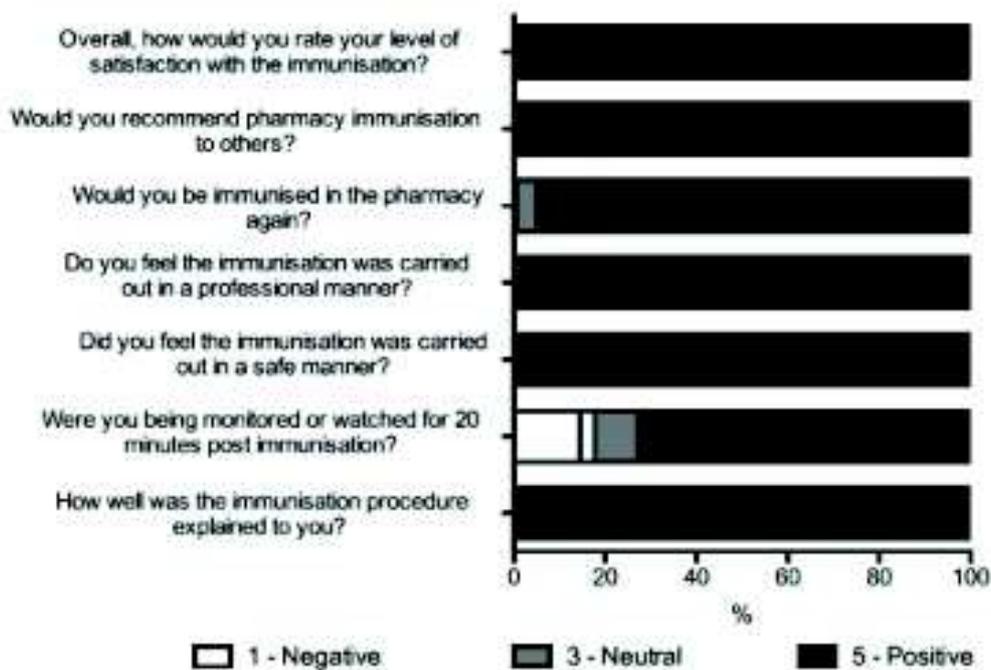


Figure 22 : Opinion de 213 patients vaccinés contre la grippe en pharmacie en 2012 en Nouvelle-Zélande (Hook et Windle 2013).

### 3.2.2.2. L'Australie

En 2013, le Pharmacy Board of Australia a annoncé l'entrée de la vaccination dans le champ de compétence des pharmaciens. En 2014, un projet pilote de vaccination a vu le jour. Les pharmaciens du Queensland ont été autorisés à vacciner et ils ont administré 11 475 vaccins contre la grippe saisonnière à des adultes dans 80 pharmacies communautaires. Environ 20% des personnes vaccinées ont déclaré qu'elles ne l'auraient pas été si ce service n'avait pas été proposé. De plus, sur 8 000 participants vaccinés, 94% ont déclaré qu'ils recommanderaient la vaccination en pharmacie à d'autres personnes (Lau *et al.* 2014). En 2015, les pharmaciens autorisés de cette province ont pu vacciner contre la grippe (22 835 vaccinations), la coqueluche (1 834 vaccinations) et la rougeole (33 vaccinations) lors de la seconde phase du projet pilote (Hoey 2018).

Les autres Etats et certains territoires d'Australie ont autorisé successivement les pharmaciens à vacciner entre 2014 et 2016. Les populations cibles et les vaccinations varient en fonction des Etats et territoires concernés.

- Australie-Occidentale : grippe, > 65 ans (Government of Western Australia 2018).
- Nouvelle-Galles du Sud : grippe, diphtérie, tétanos, coqueluche > 16 ans et en bonne santé (NSW Government 2018) (Sheshtyn 2019).
- Tasmanie : grippe (Tasmanian Government 2016).
- Victoria : grippe, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, > 16 ans (State Government of Victoria 2018).
- Territoire de la Capitale Australienne : grippe, coqueluche (ACT Government 2018).
- Australie-Méridionale : grippe, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, > 16 ans (Government of South Australia 2018).
- Queensland : grippe, diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole (Sheshtyn 2017).
- Territoire du Nord : grippe, diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole (Sheshtyn 2017).

Afin de pouvoir vacciner, les pharmaciens australiens doivent satisfaire à certaines exigences (formation initiale certifiante et reconnue par le PSA (Pharmaceutical Society of Australia); certificats CPR et de premiers secours; formation aux situations d'anaphylaxies; local adapté). Les programmes et directives de vaccinations sont élaborés par chaque Etat. Selon les Etats, un autre membre de l'équipe officinale doit être formé aux gestes de premiers secours pour pallier un problème éventuel.

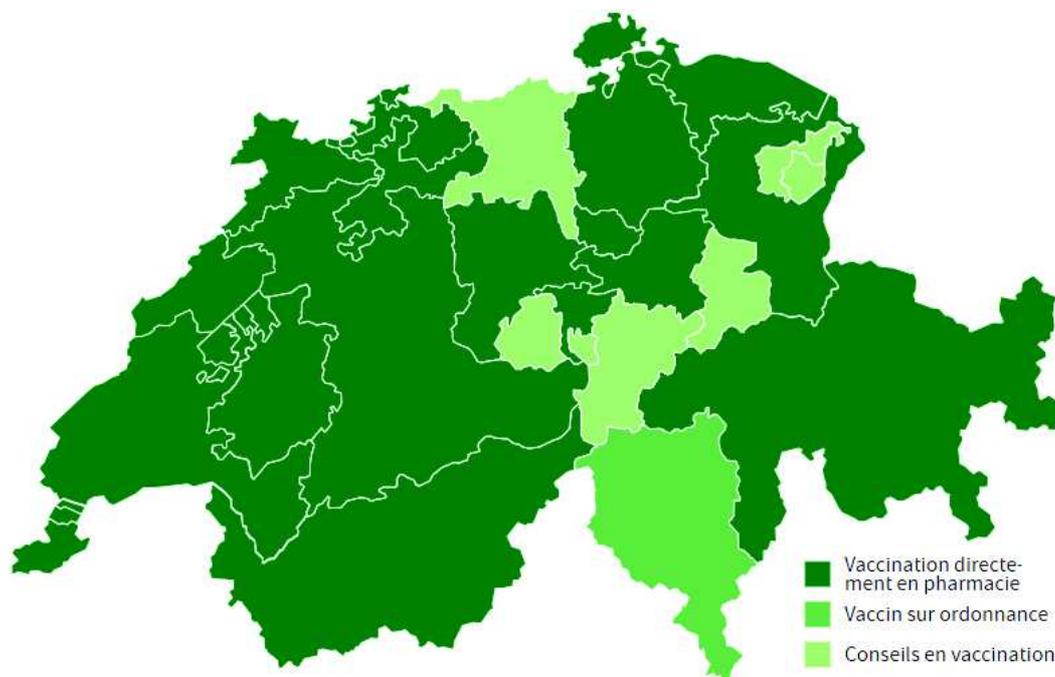
Selon la PSA, plus de 250 000 Australiens ont été vaccinés contre la grippe entre avril et août 2018 en pharmacie (soit environ 2,27% des 11 millions de personnes vaccinées cette année contre la grippe en Australie). Ces chiffres montrent que l'administration du vaccin antigrippal dans les pharmacies a un impact positif sur la couverture vaccinale. De plus, l'avis de la population est encourageant. Selon un sondage national mené par YouGov Galaxy en Australie sur 1 023 personnes, environ 64% des australiens pensent que les pharmaciens devraient pouvoir administrer d'autres vaccins courants (PSA 2018) (Haggan 2018).

#### 3.2.2.3. La Suisse

Les pharmaciens peuvent désormais vacciner en Suisse suite à une modification au printemps 2015 de la loi de 2006 sur les professions médicales (Conseil Fédéral 2018).

Durant cette année 2015, 6 cantons Suisse ont autorisé successivement les pharmaciens à vacciner les patients contre la grippe. Actuellement, les pharmaciens sont autorisés à effectuer différentes vaccinations en fonction des cantons. Ils doivent avoir des autorisations cantonales et/ou une formation valide et reconnue, comme la FPH Vaccinations et prélèvements sanguins. En général, ils peuvent vacciner les personnes âgées de plus de 16 ans et en bonne santé. A ce jour, la vaccination contre la grippe par les pharmaciens est possible dans 19 des 26 cantons Suisse. Certains n'autorisent que la vaccination contre la grippe, d'autres permettent aux pharmaciens de vacciner contre la méningo-encéphalite à tiques, la rougeole, les oreillons et la rubéole, l'hépatite (la deuxième dose de A, B ou A+B). Enfin, certains cantons comme la Thurgovie ou encore Lucerne autorisent les pharmaciens à effectuer les vaccins contre la grippe et la méningo-encéphalite à tiques en primovaccination ainsi que toutes les vaccinations incluses dans le Plan de vaccination suisse (doses de rappels uniquement après une primovaccination par le médecin) (Office fédéral de la santé publique 2018) (pharmaSuisse 2018).

Le Tessin autorise quant à lui les pharmaciens à vacciner seulement si une prescription médicale préalable a été établie. Enfin, les six derniers cantons n'autorisent les pharmaciens qu'à délivrer des conseils en matière de vaccination (pharmaSuisse 2018).



*Argovie • Appenzell Rhodes-Extérieures • Appenzell Rhodes-Intérieures • Bâle-Campagne •  
 Bâle-Ville • Berne • Fribourg • Genève • Glaris • Grisons • Jura • Lucerne • Neuchâtel • Nidwald •  
 Obwald • Schaffhouse • Schwyz • Soleure • Saint-Gall • Tessin • Thurgovie • Uri • Vaud • Valais •  
 Zoug • Zurich • Principauté du Liechtenstein*

Figure 23 : Les différents cantons Suisse autorisant ou non la vaccination en pharmacie au mois de décembre 2018 (pharmaSuisse 2018).

Durant la saison grippale 2016-2017, 8 366 vaccins ont été administrés en Suisse par les pharmaciens d'officine dans 320 pharmacies. Les données suggèrent que 15% des patients vaccinés ne se seraient pas fait vacciner si les pharmaciens n'y avaient pas été autorisés. (pharmaSuisse 2017). En 2017-2018, le nombre de vaccinations antigrippales a augmenté de façon significative (464 pharmacies et 19 648 vaccinations). Selon un rapport du BSS et du CSS Institute publié le 16 août 2018, la couverture vaccinale a pu augmenter suite à la mise en place de la vaccination antigrippale en pharmacie. De plus, il n'y aurait eu qu'un faible taux de déplacements de patients vaccinés (médecins vers pharmaciens) (CSS Intitute et BSS 2018).



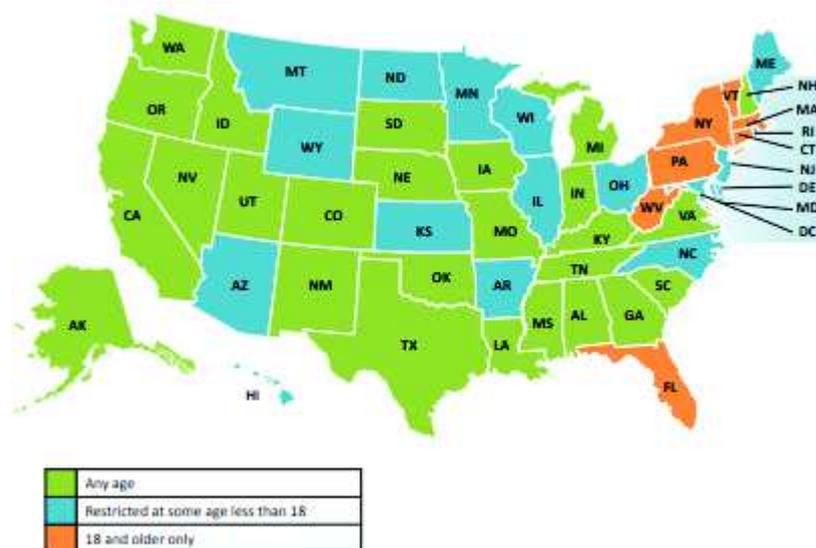


Figure 25 : Carte des Etats-Unis montrant les restrictions d'âges par Etat à respecter pour une vaccination par le pharmacien selon l'APhA et les données collectées par NASPA (juillet 2015) (APhA 2015).

Dans tous les cas, pour pouvoir vacciner, ils doivent être certifiés par l'APhA avant ou après le diplôme en fonction des Etats.

Une ancienne étude publiée en 2004 a été réalisée aux Etats-Unis à l'aide des données de 1995 et de 1999, issues du BRFSS (enquête téléphonique annuelle menée par le CDC). Selon cette étude, en 1999, les Etats autorisant la vaccination antigrippale par le pharmacien avaient des taux plus importants de patients (> 65 ans) vaccinés que les Etats n'ayant pas adoptés cette politique vaccinale ( $P < 0,01$ ). La différence apparaît significative dans cette étude avec une augmentation des taux de vaccination, passant de 57,7% en 1995 à 68,4% en 1999 chez les plus de 65 ans (soit une évolution globale de 10,7%). Dans les Etats qui n'autorisaient pas la vaccination par les pharmaciens, une augmentation moins importante a été constatée également (61,2% en 1995 contre 64,7% en 1999). Cependant, cette étude ne peut affirmer si ces bons taux de vaccination sont la conséquence du changement de politique en faveur de la vaccination antigrippale par le pharmacien. Elle explique que d'autres facteurs auraient pu influencer sur cette augmentation. Malgré tout, elle est intéressante car elle montre que les taux de vaccination sont plus importants dans les Etats autorisant la vaccination par les pharmaciens (Steyer *et al.* 2004).

L'étude de Patel *et al.*, publiée en 2018 dans le JAPhA, estime qu'après 5 années de mise en œuvre de la vaccination par les pharmaciens au niveau national, cette politique aurait

permis 6,2 millions d'injections antigrippales et 3,5 millions de vaccinations antipneumococciques supplémentaires par an (Patel *et al.* 2018).

L'étude rétrospective de Drozd *et al.* utilise les données du système BRFSS entre 2003 et 2013 pour mesurer l'impact de la vaccination antigrippale par les pharmaciens sur les taux de vaccination aux Etats-Unis. Le taux de personnes vaccinés contre la grippe dans les différents Etats est passé de 32,2% en 2003 à 40,3% en 2013. De plus, une augmentation des taux de vaccination a été constatée dans les années suivant l'autorisation accordée aux pharmaciens de vacciner contre la grippe. Cette augmentation devient significative 6 ans ou plus après ce changement dans la politique vaccinale. L'étude montre que l'augmentation des taux de vaccination sur le long terme varie en fonction des tranches d'âges. Elle est plus importante chez les 25-39 ans et est quasiment nulle chez les 18-24 ans et les plus de 75 ans. Enfin, elle estime qu'en 2013, 5,19 millions d'adultes supplémentaires ont été vaccinés contre la grippe (soit 5,5% de plus) dans les Etats permettant aux pharmaciens de vacciner entre 2003 et 2013, en comparaison à une situation où les pharmaciens n'auraient pas eu la possibilité de vacciner (Drozd *et al.* 2017).

Tableau VIII : Tableau de (Drozd *et al.* 2017), adapté, modifié et traduit en français montrant la variation estimée de la vaccination antigrippale en 2013 chez les adultes, associée au changement législatif autorisant le pharmacien à vacciner.

Catégorie d'âge	Taux réel de vaccination antigrippale en 2013 (en %)	Taux de vaccination antigrippale prévu en l'absence de modifications législatives (2003-2013) autorisant l'administration des vaccins antigrippaux par les pharmaciens en 2013 (en %)	Population totale en 2013 (en milliers)	Total des vaccinations supplémentaires contre la grippe en 2013 associé aux modifications législatives de 2003 à 2013 autorisant l'administration des vaccins antigrippaux par les pharmaciens (en milliers)	Augmentation des vaccinations contre la grippe associée aux modifications législatives de 2003 à 2013 autorisant l'administration des vaccins antigrippaux par les pharmaciens (en %)
Tous les adultes	40,3	38,2	264 064	5,19	5.5

Une revue systématique de la littérature aux Etats-Unis a été effectuée par Burson *et al.* en 2016. Elle prend en compte 47 articles dont les études ont été conduites et publiées entre 1992 et 2016. Elle évalue l'acceptabilité, la faisabilité et l'efficacité des services de vaccination pour adulte proposés dans les pharmacies. Leur analyse montre que les services de vaccination proposés en pharmacie sont une méthode efficace pour augmenter les taux de vaccination antigrippale ou contre le zona chez les patients de plus de 65 ans et ceux âgés de 18 à 64 ans à risque. De plus, elle montre que les pharmacies proposant ce service aux Etats-Unis offrent une alternative non traditionnelle intéressante pour les patients au vu des avantages que présentent les pharmacies (large amplitude horaire ; facilité d'accès ; commodité appréciable ; prise de rendez-vous non nécessaire ; compétences des pharmaciens en matière de vaccination certifiées ; confiance de la population envers les pharmaciens très élevée). Elle montre que cela permet d'atteindre des populations médicalement mal desservie ainsi que des patients qui ne se seraient pas faits vacciner contre la grippe (Burson *et al.* 2016).

Enfin, l'étude de Bartsch *et al.* montre l'impact épidémiologique et économique de la vaccination antigrippale en pharmacie aux Etats-Unis. Pour cela, elle effectue une simulation d'épidémie de grippe grâce aux modèles PHIL et FluEcon. Elle fait varier certains facteurs comme le taux de transmission du virus, l'amplitude horaire des pharmacies ou encore le nombre de personnes vaccinés en pharmacie par heure. Selon cette étude, les pharmacies ont une place importante dans la lutte contre l'épidémie saisonnière de grippe. L'ajout des pharmacies en tant que lieux de vaccination antigrippale permet d'augmenter la CV contre la grippe par rapport à une situation où la vaccination antigrippale s'effectue dans des lieux traditionnels (33,7%, contre 23,8%). De plus, l'impact épidémiologique des pharmacies est important puisque la vaccination antigrippale en pharmacie permet d'éviter entre 11,9 et 16 millions de cas symptomatiques de grippe et entre 23 576 et 210 228 décès potentiels. D'un point de vue économique, les coûts directs diminuent (entre 1,0 et 2,8 milliards de dollars) ainsi que les coûts globaux (coûts liés aux pertes de productivité et coûts pour la société) (entre 4,1 et 99,8 milliards de dollars) (Bartsch *et al.* 2018).

#### 3.2.2.5. Le Canada

Actuellement, les pharmaciens canadiens sont autorisés à vacciner contre la grippe dans 9 des 10 provinces canadiennes (Colombie-Britannique, Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Alberta, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Ecosse, Ile-du-Prince-Edward et Terre-neuve-et-

Labrador). Seuls la province de Québec et les territoires fédéraux (Yukon, Nunavut et les territoires du Nord-Ouest) n'autorisent pas les pharmaciens à vacciner (CPhA 2018). Pour pouvoir vacciner, les pharmaciens doivent suivre une formation certifiante et disposer de certificats de premiers secours et de réanimation cardio-respiratoire (CPR).

Ces modifications dans la politique vaccinale ont eu lieu de façon progressive au cours des années 2000 avec récemment Terre-neuve-et-Labrador (2014) ; Ile-du-Prince-Edward (2014) ; Manitoba (2014) et Saskatchewan (2015).

Le nombre de vaccinations réalisables par les pharmaciens dépend des législations des différentes provinces du Canada. Par exemple, les pharmaciens de la province d'Ontario peuvent vacciner depuis 2016 contre 14 maladies (grippe, tuberculose, infections à *Haemophilus influenzae* type b, hépatite A et B, zona, infections à pneumocoque et à méningocoques, rage, infections à papillomavirus humain, encéphalite japonaise, fièvre typhoïde, varicelle, fièvre jaune) (Johnsen 2016).

### Champ d'exercice des pharmaciens au Canada

Champ d'exercice du pharmacien <sup>1</sup>		Province ou territoire												
		BC	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NS	PEI	NL	NWT	YT	NU
<b>Pouvoir de prescription (médicaments de l'annexe 1)<sup>1</sup></b>	De façon indépendante, tout médicament de l'annexe 1	X	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Selon une entente ou dans le cadre d'une pratique collaborative	X	5	5	5	X	X	5	5	X	X	X	X	X
	<b>Prescrire<sup>2</sup></b>													
	Pour les affections bénignes	X	5	5	5	X	5	5	5	5	5	X	X	X
Pour l'abandon du tabagisme	X	5	P	5	5	5	5	5	5	5	5	X	X	
En cas d'urgence	X	5	5	5	X	X	5	5	5	5	X	X	X	
<b>Adapter<sup>3/</sup> gérer</b>	De façon indépendante, tout médicament de l'annexe 1 <sup>4</sup>	X	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	De façon indépendante, dans le cadre d'une pratique collaborative <sup>4</sup>	X	5	5	5	X	X	5	5	X	X	X	X	X
	Faire des substitutions thérapeutiques	5	5	5	X	X	5	5	5	5	5	X	X	X
	Modifier la posologie, la forme galénique, le schéma thérapeutique, etc.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	X	X	X
	Renouveler ou prolonger une prescription pour	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>Pouvoir d'administrer des injections (sc ou im)<sup>1,5</sup></b>	Tout médicament ou vaccin	X	5	5	5	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	5	5	5	5	X	X	X
	Vaccins <sup>6</sup>	5	5	5	5	5	X	5	5	5	5	X	X	X
	Vaccins destinés aux voyageurs <sup>6</sup>	5	5	5	5	5	X	5	5	5	5	X	X	X
	Vaccin antigrippal	5	5	5	5	5	X	5	5	5	5	X	X	X
<b>Analyses de laboratoire</b>	Prescrire et interpréter des analyses de laboratoire	X	5	P <sup>8</sup>	5	X	5	P <sup>8</sup>	P <sup>8</sup>	P <sup>8</sup>	X	X	X	X
<b>Techniciens</b>	Techniciens en pharmacie réglementés	5	5	5	5 <sup>10</sup>	5	X	5	5	5	5	X	X	X

<sup>1</sup> Le champ d'activité, les règlements, les exigences en matière de formation et/ou les restrictions varient selon la province ou le territoire. Veuillez consulter les organismes de réglementation de la pharmacie pour plus de renseignements.  
<sup>2</sup> Prescrire une nouvelle pharmacothérapie, à l'exclusion des médicaments couverts par la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.  
<sup>3</sup> Modifier l'ordonnance originale, existante ou actuelle rédigée par un autre prescripteur.  
<sup>4</sup> Les pharmaciens peuvent gérer de façon indépendante les médicaments de l'annexe 1 de leur propre autorité, sans égard aux ordonnances originales ou existantes, au type de médicament, à l'affection du patient, etc.  
<sup>5</sup> S'applique uniquement aux pharmaciens ayant suivi une formation de perfectionnement professionnel ou ayant obtenu une qualification et/ou une autorisation de leur organisme de réglementation.  
<sup>6</sup> Le pouvoir d'administrer des injections peut ne pas inclure tous les vaccins de cette catégorie. Veuillez consulter les règlements de votre province ou de votre territoire.  
<sup>7</sup> Aux fins d'enseignement ou de démonstration uniquement.  
<sup>8</sup> La prescription d'analyses de laboratoire par les pharmaciens communautaires est en attente de l'adoption de règlements à cet effet.  
<sup>9</sup> Le pouvoir se limite à la prescription d'analyses de laboratoire.  
<sup>10</sup> L'inscription à titre de technicien en pharmacie réglementé peut se faire auprès de l'autorité de réglementation de la pharmacie (aucune licence officielle).

✓ Mise en œuvre dans la province ou le territoire  
P En attente d'une législation, de règlements ou d'une politique de mise en œuvre  
X Non mis en œuvre

Figure 26 : Schéma modifié des compétences des pharmaciens canadiens par provinces ou territoires selon la CPhA, données en vigueur au mois de décembre 2016 et révisées en juin 2018 (CPhA 2018a).

Une étude publiée le 30 janvier 2017 dans le CMAJ a été menée sur 481 526 personnes dans les provinces et territoires du Canada. Elle a tenté de montrer l'impact dû au changement dans la politique vaccinale de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe. En utilisant des données collectées entre 2007 et 2014, elle a montré une légère augmentation de la couverture vaccinale dans les provinces où les pharmaciens pouvaient vacciner (30,4% contre 28,2%, soit une légère augmentation de 2,2%) ainsi qu'une légère augmentation de la probabilité de se faire vacciner dans ces provinces : 1,05 (IC 95 [1,02-1,08] après ajustement) (Buchan *et al.* 2017).

#### 3.2.2.6. Le Portugal

Les pharmaciens portugais sont autorisés à vacciner depuis la loi de 2007 (Portaria n°1429/2007, de 2 de Novembro ) (Infarmed 2007). Afin de pouvoir vacciner, les pharmaciens doivent suivre une formation obligatoire, obtenir une re-certification tous les cinq ans et obtenir un certificat BLS (Basic Life Support). De plus, ils ne peuvent vacciner contre la grippe que s'ils disposent d'un local adapté et d'une ordonnance médicale (ODF 2018).

Les premières administrations de vaccins contre la grippe ont eu lieu lors de la saison épidémique 2008-2009. Environ 160 000 vaccinations ont été réalisées en pharmacie lors de cette campagne avec un nombre moyen de patients vaccinés par pharmacie d'environ 206. Le taux de vaccination en pharmacie était d'environ 22,4% au niveau national et environ 13,1% des patients vaccinés en pharmacie durant cette campagne n'avaient jamais été vaccinés contre la grippe auparavant. Suite à cette introduction, la CV chez les patients âgés de plus de 65 ans a augmenté (50,4% en 2008-2009 à 53,7% en 2009-2010) et l'apport estimé de l'introduction de la vaccination par les pharmaciens lors de la première campagne vaccinale se situe entre 4,4 et 10,8% (pour les plus de 65 ans). De plus, une enquête de satisfaction menée après la campagne révèle de très bons taux de satisfaction de la part de la population (Jacinto *et al.* 2015) (ANF 2009) (ONP 2016a).

La contribution des pharmaciens à l'augmentation de la CV a par la suite baissé lors de la saison épidémique 2012/2013. Ceci pourrait être dû à une modification de politique vaccinale permettant une vaccination gratuite et sans rendez-vous des personnes âgées de plus de 65 ans dans les centres de santé (Jacinto *et al.* 2015).

Globalement, les pharmaciens ont contribué à augmenter la CV contre la grippe saisonnière de façon significative et celle-ci progresse depuis quelques années (DGS 2018).

### 3.2.2.7. L'Irlande

Les pharmaciens irlandais ont été autorisés à vacciner contre la grippe les patients de plus de 18 ans sans ordonnance médicale préalable en 2011 (S.I N°525/2011-Medicinal Products Regulations 2011). Cette autorisation a été étendue en 2015 aux vaccins contre le pneumocoque et le zona. Ils doivent suivre une formation approuvée par la Pharmaceutical Society of Ireland (PSI) pour pouvoir vacciner.

En 2014-2015, 53 047 patients ont été vaccinés contre la grippe par les pharmaciens irlandais dans 691 pharmacies. Le nombre de personnes vaccinées augmente depuis la mise en place de la vaccination en officine. Ce service se développe de plus en plus (40 443 patients en 2013-2014 et 18 954 en 2012-2013) et en 2016-2017, 78 935 vaccinations antigrippales ont été réalisées par les pharmaciens. Les vaccinations effectuées par les pharmaciens en Irlande représentent environ 13% de toutes les vaccinations antigrippales du pays (PSI 2015) (Irish Pharmacy Union 2017).

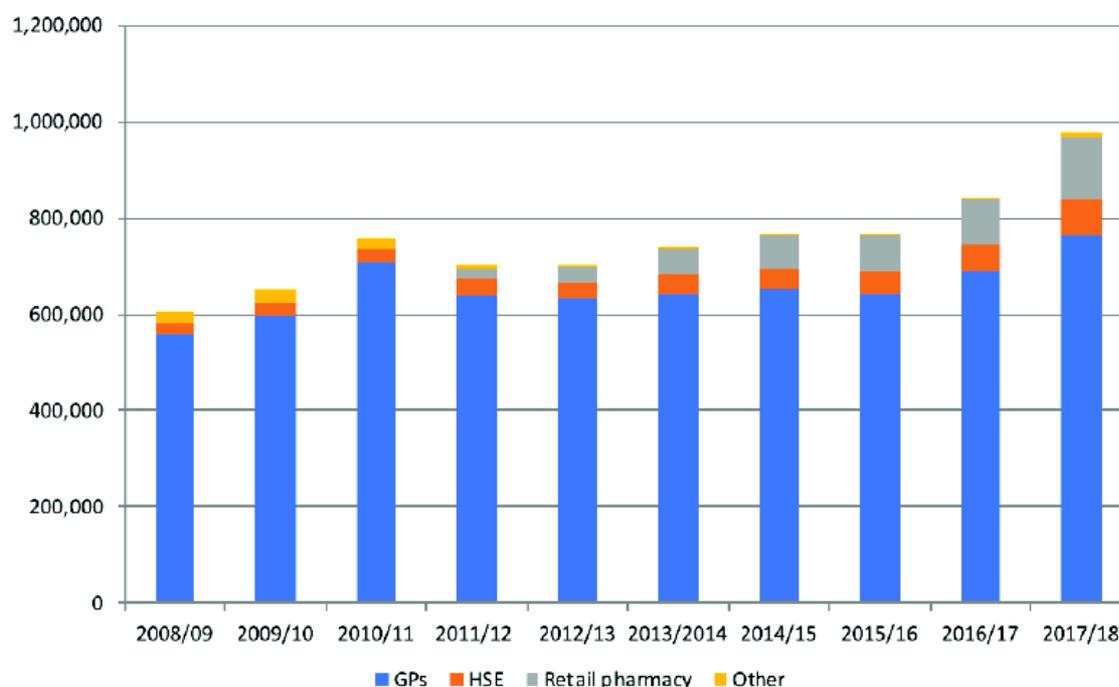


Figure 27 : Nombre de vaccinations antigrippales réalisées en Irlande entre 2008-2009 et 2017-2018 par les professionnels de santé (PSI 2019).

De plus, une enquête téléphonique menée en 2015 sur 374 patients vaccinés en pharmacie montre que les patients sont globalement très satisfaits de ce service. Soixante-dix-neuf % d'entre eux mettent une note de 10/10 et 99% mettent une note comprise entre 8/10 et 10/10. Quatre vingt dix neuf pour cent d'entre eux se referaient vacciner par leur pharmacien. Les principales raisons qui les ont motivés à se faire vacciner en pharmacie sont la facilité d'accès, l'amplitude des horaires d'ouverture, le coût, l'efficacité, la possibilité d'y aller sans rendez-vous et leur confiance envers leur pharmacien (PSI 2016).

#### 3.2.2.8. L'Angleterre

Après consultations, le National Health Service England (NHS England) a commencé à permettre à certains pharmaciens de vacciner contre la grippe en Angleterre en 2013-2014. Le service de vaccination dans les pharmacies communautaires a par la suite été mis en place le 1<sup>er</sup> septembre 2015 (NHS England *et al.* 2015). Après certification et déclaration de compétences, les pharmaciens sont autorisés à vacciner. Ils doivent suivre tous les deux ans des formations concernant les techniques d'injections et les gestes de secours.

Selon la NHS BSA, durant la saison grippale 2017-2018, 1 344 462 vaccins ont été administrés par les pharmaciens dans 8 987 pharmacies aux patients ayant comme service de santé la NHS (soit 77,1% de toutes les pharmacies communautaires d'Angleterre). Par rapport à 2016-2017, on observe une augmentation de 393 697 vaccinations. Les pharmacies étant plus nombreuses à participer, ces chiffres augmentent normalement d'année en année (PSNC 2018).

Les pharmaciens contribuent à augmenter la CV contre la grippe chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Globalement, celle-ci augmente depuis 2015-2016 en Angleterre (71% en 2015-2016 et 72,6% en 2017-2018) (The Health Foundation et nuffieldtrust 2018).

#### 3.3. Et en France, où en est-on ?

La vaccination antigrippale par les pharmaciens a eu un impact positif dans les pays qui l'ont mise en place. Des augmentations de CV ont été constatées et les retours de la part des patients sont très encourageants. En France, l'autorisation généralisée de la vaccination contre la grippe par les pharmaciens d'officine a été récemment accordée après une période d'expérimentation de 2 ans (Légifrance 2019).

### 3.3.1. Les raisons de l'expérimentation de la vaccination antigrippale par les pharmaciens d'officine

Traditionnellement, seuls les médecins, les sages-femmes et les infirmiers sont habilités à vacciner en France. Cependant, une première expérimentation de vaccination antigrippale à l'officine a été lancée début octobre 2017, pour la saison grippale 2017-2018. Les pharmaciens volontaires et formés ont été chargés de cette mission suite à la publication de l'arrêté du 10 mai 2017 en application de l'article 66 de la loi n°2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (Légifrance 2017b).

Les raisons de ce choix peuvent être multiples. Comme vu précédemment, la grippe est une maladie bénigne mais pouvant être très grave chez certaines personnes. Elle est à l'origine d'une surmortalité hivernale importante et sa prévention est essentielle. Malgré les efforts effectués durant la dernière décennie, la CV est loin d'être suffisante pour protéger l'ensemble de la population et diminue d'année en année. Une des solutions envisagées est donc d'augmenter le nombre de vaccinateurs pour pallier cette couverture vaccinale insuffisante.

La population générale semble être de cet avis comme le montre une enquête Odoxa de septembre 2016 pour l'ONP sur 983 adultes. Elle montre que 59% des personnes interrogées sont favorables à ce que les pharmaciens soient autorisés à vacciner. Selon ce sondage, pour plus de 7 français sur 10, cela permettrait de contribuer à l'augmentation du nombre de personnes vaccinés (ONP 2016).

De plus, le pharmacien d'officine dispose de certains atouts. C'est un professionnel de santé qualifié qui participe au quotidien à la promotion des vaccins et de la vaccination. Sa proximité avec la population est également un atout important.

Grâce à un maillage pharmaceutique très développé, les pharmaciens d'officine sont présents dans la quasi-totalité du territoire, que ce soit en zone urbaine ou rurale. Au 1<sup>er</sup> juillet 2018, on compte 21 681 pharmacies réparties sur l'ensemble du territoire français (ONP 2018). Cette bonne répartition permet d'atteindre des populations médicalement moins bien desservies. C'est donc un atout important, surtout en considérant l'augmentation importante du nombre de déserts médicaux ces dernières années.

Les pharmaciens d'officine sont des interlocuteurs de santé de proximité et disponibles. En effet, en plus de leur répartition, les pharmacies sont généralement faciles d'accès, ont

une amplitude horaire importante et les patients peuvent venir sans rendez-vous pour obtenir un conseil. La plupart du temps, le pharmacien connaît ses patients (contexte familial, professionnel) et leur état de santé (maladies, médicaments via DP ou non). Comme avec la plupart des professionnels de santé, une relation de confiance s'installe dans le temps entre le pharmacien et ses patients. Il fait partie des professionnels de santé dont le public a une très bonne opinion. Selon le sondage téléphonique réalisé en 2010 par l'institut Viavoice sur 1010 personnes de plus de 18 ans, la cote de confiance attribuée aux pharmaciens s'élève à environ 91% (équivalent aux médecins généralistes). Ils sont également considérés comme très disponibles et de bons conseils (Institut Viavoice 2010). Un autre sondage réalisé par l'institut Viavoice pour le Groupe Pasteur Mutualité (GPM) en 2013 sur 1007 personnes de plus de 18 ans montre un niveau de confiance envers les pharmaciens d'officine d'environ 92% (GPM et Institut Viavoice 2013).

En 2016, après enquêtes d'opinions et multiples auditions et débats, les jurys de citoyens et de professionnels de santé de la concertation citoyenne sur la vaccination ont rendu leurs avis respectifs. Celui-ci recommande la pratique de la vaccination antigrippale de façon encadrée par les pharmaciens sur la base du volontariat afin de faciliter le parcours vaccinal. Le comité recommande également la transmission des informations au médecin sur la vaccination venant d'être réalisée (Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination 2016).

Ainsi, grâce aux nombreux atouts des pharmaciens d'officine, la vaccination antigrippale par les pharmaciens a pu être autorisée en France dans le cadre d'une expérimentation de 2 ans.

### 3.3.2. L'acte vaccinal

#### 3.3.2.1. Les prérequis réglementaires à la réalisation de l'acte vaccinal

Afin de réaliser la vaccination antigrippale, les pharmaciens volontaires doivent être formés à la vaccination par des organismes satisfaisant aux objectifs pédagogiques mentionnés dans l'Arrêté du 23 avril 2019. La formation théorique et pratique dure 6 heures et s'effectue en présentiel uniquement, ou avec une partie en e-learning. On retrouve la liste des formations DPC disponibles sur le site de l'ANDPC (ANDPC 2019). Des formations sont également dispensées depuis peu dans les Universités de pharmacie (Rouen, Toulouse, ...).

Après avoir validé la formation, le pharmacien titulaire doit envoyer un dossier de déclaration au directeur général de l'ARS dont il dépend. Ce dossier doit contenir l'identité de tous les membres de l'équipe qui pratiqueront cet acte ainsi que les attestations de formation et une attestation sur l'honneur de conformité au cahier des charges (pour les conditions techniques) (ONP 2019) (Légifrance 2019).

#### 3.3.2.2. Les conditions techniques obligatoires

Certaines conditions techniques doivent être respectées afin que les pharmaciens puissent vacciner contre la grippe.

Les pharmaciens doivent exercer dans une pharmacie disposant d'un local adapté à la vaccination. Cet espace doit être clos, accessible directement à partir de la zone de vente de la pharmacie et sans accès aux médicaments. Le pharmacien doit disposer dans cette pièce de quelques équipements :

- Un bureau / une table avec chaises ou un fauteuil pour asseoir le patient (pour la réalisation de l'entretien pré-vaccinal et/ou de l'acte vaccinal) ;
- Une enceinte réfrigérée contenant les vaccins ;
- Le matériel nécessaire pour l'injection (compresses stériles, désinfectant, pansements) ;
- Un container pour l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASTRI) (conformément à l'article R1335-1 du Code de la santé publique) (Légifrance 2016c) ;
- Une trousse d'urgence (anti-histaminique H1, corticoïdes, stylos d'adrénaline Anapen<sup>®</sup> ou Epipen<sup>®</sup>, matériel nécessaire en cas de saignement, ...) ;
- Un point d'eau nécessaire pour le lavage des mains ou une solution hydro-alcoolique (ONP 2019) (Légifrance 2019c).

#### 3.3.2.3. La vaccination

Avant d'effectuer la vaccination, le pharmacien doit réaliser un entretien pré-vaccinal avec le patient. Cet entretien permet d'identifier les éventuelles contre-indications à la

vaccination et de recueillir de nombreuses informations sur le patient (nom, sexe, bon de prise en charge, antécédent de réaction allergique, appartenance à une population cible). L'arbre décisionnel que devaient suivre les pharmaciens d'officine en 2018-2019 est disponible en annexe 7.

Une population cible a été définie durant l'expérimentation. En 2017-2018, celle-ci était limitée aux adultes qui entraient dans le cadre des recommandations vaccinales. Les pharmaciens ont dû identifier les patients ne pouvant être vaccinés comme les femmes enceintes ; les patients immunodéprimés ; les patients atteints de troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant ; les patients avec antécédent d'allergie ; les patients n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe. En 2018-2019, la cible a été élargi puisque les pharmaciens ont pu vacciner toutes les personnes adultes ciblées par les recommandations vaccinales à l'exception des personnes présentant un antécédent allergique grave (ovalbumine ou vaccination antérieure). La population cible pour 2019-2020 sera identique à cette dernière (Légifrance 2019a). Au final, si la personne n'est pas éligible à la vaccination par le pharmacien, ce dernier doit l'inciter à consulter son médecin traitant.

Durant les deux années d'expérimentation, à l'issue de l'entretien, le pharmacien devait recueillir et éditer le consentement du patient. De plus, les différentes réponses aux questions posées étaient saisies sur la plateforme de l'ONP (Annexe 8) qui permettait l'accès à de nombreuses rubriques (saisie des vaccinations, tableau de bord, supports pédagogiques, statistiques). Désormais, pour la transmission des données, le pharmacien doit enregistrer le vaccin administré à l'ordonnancier informatique (avec date d'administration et numéro de lot) et inscrire l'acte vaccinal réalisé sur le carnet de santé du patient (ou sur le carnet de vaccination papier/électronique ou dans le DMP).

Puis, le pharmacien peut vacciner le patient en suivant les différentes modalités du guide pour l'acte vaccinal (présent en annexe de l'arrêté du 10 mai 2017) (Annexe 8) ainsi que le RCP du vaccin utilisé (administration par voie IM de façon préférentielle ou par voie SC).

Durant l'expérimentation, une fois la vaccination réalisée, le pharmacien devait garder le patient sous sa surveillance pendant 15 minutes. Ce délai doit être respecté pour pallier certains effets indésirables pouvant survenir. Il est donc essentiel que les pharmaciens sachent comment réagir si un problème se présente. En cas d' :

- Accident d'exposition au sang (AES) : Il est indispensable pour les professionnels de santé de savoir bien réagir lors de la survenue d'un AES. Les conseils à suivre pour une bonne gestion est disponible en annexe 6 (GERES 2016).
- Réaction anaphylactique : Le pharmacien doit disposer dans la trousse médicale d'urgence d'un antihistaminique H1, d'un corticoïde et d'un stylo à adrénaline en cas de réaction anaphylactique grave suite à l'administration du vaccin. Certains signes peuvent être retrouvés lors d'un choc anaphylactique comme des manifestations cardio-vasculaires (tachycardie, pâleur, hypotonie, chute de la pression artérielle systolique, troubles de rythme, ...), respiratoires (toux, bronchospasme sévère), cutanées et muqueuses (prurit, rash cutané, urticaire, angiœdème et œdème de Quincke) ou encore digestives. La présence de certains des signes ci-dessus nécessite un appel immédiat au SAMU. Le médecin peut alors envoyer les secours et autoriser si besoin le pharmacien à administrer l'adrénaline par voie IM à l'aide d'un stylo auto injecteur (0,3 mg d'adrénaline pour un individu de plus de 30 kg) (CEP 2017).
- Malaise vagal : Les symptômes sont aisément identifiables (sensation de faiblesse et/ou de vertige) et la personne doit être allongée avec les jambes surélevées. Un appel au SAMU devrait être effectué pour investigation médicale poussée (CEN 2016).

Lors de l'expérimentation, une fois la vaccination réalisée, les copies du consentement et de l'attestation étaient conservées par le pharmacien pour assurer une traçabilité optimale. Enfin, le pharmacien devait avertir le médecin traitant du patient que la vaccination avait eu lieu (messagerie sécurisée (MSSanté) ou carnet de vaccination électronique (CVE)). Désormais, il devra avertir le médecin traitant que la vaccination a été réalisée si le patient ne possède pas de DMP et que ce dernier a donné son consentement (Légifrance 2019).

Enfin, concernant la rémunération de cet acte lors de la phase d'expérimentation, les dispositions prévoyaient que le pharmacien touche 4€50 si le patient bénéficiait d'une prescription médicale ou 6€30 s'il bénéficiait d'un bon de pris en charge. De plus, un forfait de 100€ était accordé pour tous les pharmaciens d'une pharmacie participant à cette expérimentation et ayant effectués au moins 5 vaccinations. Cependant, le pharmacien était autorisé à vacciner une personne cible même si elle ne possédait pas de bon de prise en charge ou d'ordonnance. Dans ce cas, le patient devait payer le vaccin et le pharmacien

n'était pas rémunéré pour cet acte (ONP 2018a). Cette tarification ne sera plus applicable pour la saison grippale 2019-2020 et un avenant à la convention pharmaceutique définira une rémunération spécifique (ONP 2019).

### 3.3.3. Les résultats de l'expérimentation

La première étape de l'expérimentation a commencé le 6 octobre 2017 et s'est terminée le 31 janvier 2018 en Auvergne-Rhône-Alpes et le 15 février 2018 en Nouvelle-Aquitaine. Elle a permis aux pharmaciens volontaires de ces deux régions de vacciner 159 139 patients (prévisionnel 30 000 à 40 000) avec 100 971 patients en région Auvergne-Rhône-Alpes et 58 168 en Nouvelle-Aquitaine. En tout, au 5 mars 2018, ce sont 5 030 pharmaciens adjoints et titulaires qui ont été autorisés à vacciner, dont 2 046 en Nouvelle-Aquitaine et 2 984 en Auvergne-Rhône-Alpes. Ils exercent dans 2 809 officines dont 1 199 en Nouvelle-Aquitaine et 1 610 en Auvergne-Rhône-Alpes.

Ainsi, au 31/01/2018, ce sont 1 073 pharmacies (48,55%) qui ont participé à cette expérimentation en Nouvelle-Aquitaine sur les 1 199 autorisées (54,25%). Au moins 5 vaccinations ont été réalisées dans 97,76% des pharmacies ayant participé. En Auvergne-Rhône-Alpes, c'est dans 1 499 pharmacies (soit 58,41%) que les pharmaciens ont vacciné des patients sur les 1 614 autorisées (soit 62,90%). Au moins 5 vaccinations ont été réalisées dans 98,47% des pharmacies ayant participé. Au total, 59% des pharmaciens d'officine de la région Auvergne-Rhône-Alpes ont pu vacciner ainsi que 49% des pharmaciens de la région Nouvelle-Aquitaine.

Le graphique suivant montre la répartition des patients vaccinés par les pharmaciens dans ces 2 régions durant la saison vaccinale 2017-2018.



Figure 28 : Type de patients vaccinés contre la grippe par les pharmaciens en 2017-2018 dans les régions expérimentatrices Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine (ONP 2018b).

Le 21 mars 2018, le syndicat USPO a publié une carte de France montrant la variation du nombre de patients vaccinés par département entre la saison vaccinale 2016-2017 et 2017-2018. Cette carte montre une augmentation importante dans certaines zones françaises des taux de vaccinations et particulièrement dans les zones où le pharmacien peut vacciner (USPO 2018) (USPO 2018a) (Annexe 10). Cependant, les dernières données publiées par Santé publique France sont contradictoires. La CV globale de la région Auvergne-Rhône-Alpes a augmenté entre 2016-2017 et 2017-2018 (+0,3%) mais celle de Nouvelle-Aquitaine a diminué (-0,2%). Six départements sur 24 (25%) ont vu la CV augmenter (entre +0,1% et +0,6%) chez les plus de 65 ans (représentant pourtant 79,5% des patients vaccinés lors de cette première année d'expérimentation dans ces 2 régions). On constate une augmentation de la CV dans le département du Rhône (+0,6%) que l'on pourrait rapporter à la vaccination par les pharmaciens (26 458 vaccinations parmi les 100 971 effectuées en 2016-2017 dans les 12 départements de la région Auvergne-Rhône-Alpes, soit environ 26,2%) (ONP 2018b) (Annexe 11).

Ainsi, il ne semble pas opportun d'affirmer que l'expérimentation réalisée en 2017-2018 a permis d'augmenter la couverture vaccinale contre la grippe dans ces 2 régions. De plus, les conditions de vaccination pour une première expérimentation étaient trop restrictives pour pouvoir mesurer l'impact sur la CV.

Concernant la saison grippale 2018-2019, 2 nouvelles régions supplémentaires ont été incluses dans l'expérimentation. Il s'agissait des régions Occitanie et Hauts-de-France (Légifrance 2018a). Les résultats de cette dernière saison sont encourageants puisque plus de 743 554 vaccinations antigrippales ont été réalisées dans les 6 716 officines autorisées des 4 régions expérimentatrices (ONP 2019) et la quasi-totalité des vaccins antigrippaux disponibles a été utilisée. De plus, 174 735 primovaccinations ont été effectuées (23,5%) (ONP 2019). Cependant, la pénurie nationale de vaccins antigrippaux a limité de façon importante le nombre de vaccinations qui aurait pu être réalisée par les pharmaciens d'officine. De ce fait, les résultats obtenus à partir de cette expérimentation dans les 4 régions ne peuvent être appréciés avec certitude.

Au final, l'expérimentation de la vaccination en officine a pris fin au 1<sup>er</sup> mars 2019 et les résultats montrent une implication importante des pharmaciens dans cette nouvelle mission qui leur est confiée. L'ensemble des pharmaciens d'officine du territoire peuvent désormais proposer la vaccination antigrippale à leurs patients sous condition de formation. Cette nouvelle mission fait du pharmacien d'officine un acteur plus important en termes de santé publique. Il peut assurer une complémentarité avec les autres professionnels de santé vaccinateurs dans cette mission de prévention.

Il faudra étudier avec attention les données obtenues lors de la saison vaccinale contre la grippe 2019-2020 pour mesurer l'impact sanitaire de la vaccination par le pharmacien d'officine.

#### 4. Ce que pensent les pharmaciens de Seine-Maritime de la vaccination à l'officine

Afin de connaître ce que pensent les pharmaciens d'officine de la vaccination et de savoir s'ils souhaitent y prendre une part plus active, il me semblait important de recueillir leur avis. Ces avis sont utiles pour savoir s'ils sont pour ou contre la vaccination par le pharmacien d'officine et pour identifier certains facteurs limitants. J'ai donc dans ce but réalisé une enquête auprès de pharmaciens et d'étudiants en pharmacie.

##### 4.1. Matériels et méthodes

###### 4.1.1. Echantillon

###### 4.1.1.1. Le choix de la région concernée

Pour répondre à cette enquête, j'ai choisi de solliciter les réponses de pharmaciens et futurs pharmaciens exerçant dans une région où la vaccination antigrippale n'est pas encore autorisée. J'ai donc choisi, par commodité avec le mode de diffusion de cette enquête, le département de la Seine-Maritime en Normandie.

###### 4.1.1.2. Le choix des populations questionnées

J'ai choisi de sélectionner les professionnels de santé qui prendront part prochainement à l'acte de vaccination : les pharmaciens d'officine Seinomarins.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Être pharmacien titulaire d'officine et exercer en Seine-Maritime.
- Être pharmacien adjoint et exercer en Seine-Maritime.
- Être étudiant en sixième année de pharmacie (filiale officine) à l'Université de Rouen et travailler en pharmacie (stage ou emploi).

Les autres étudiants en pharmacie ne sont pas retenus. Les étudiants des autres filières ne sont pas inclus car ils n'ont pas de lien direct avec le sujet.

#### 4.1.2. L'enquête

##### 4.1.2.1. La construction de l'enquête

Cette enquête est anonyme et sur la base du volontariat.

Elle est composée de 5 questions d'informations générales (profession, taille de la ville, environnement médical, âge, sexe) et de 18 questions concernant les vaccins et la vaccination antigrippale ou générale.

Les différentes réponses aux questions sont présentées sous la forme de cases à cocher la plupart du temps. Si les pharmaciens et futurs pharmaciens questionnés répondaient « autre » à certaines questions, ils devaient donner leurs avis en remplissant manuellement une zone définie.

Pour répondre à cette enquête, les pharmaciens et futurs pharmaciens questionnés avaient différentes possibilités. Ils pouvaient répondre de façon directe ou différée aux différentes questions de cette enquête.

##### 4.1.2.2. La diffusion de l'enquête

J'ai choisi de sonder les pharmacies une à une en leur remettant des exemplaires papier du questionnaire (annexe 12). Ce mode de diffusion est plus contraignant que par internet mais l'objectif était d'obtenir un nombre satisfaisant de réponses. De plus, cela m'a également permis de dialoguer avec les pharmaciens sur ce sujet d'actualité. Enfin, cela m'a permis « d'atteindre » certains pharmaciens qui ne répondent pas habituellement aux enquêtes proposées par e-mail.

Le démarchage a démarré le 25 avril 2018 et la collecte des questionnaires a pris fin le 3 octobre 2018. Vingt-trois journées ont été consacrées au sondage que j'ai choisi de démarrer lors de la semaine européenne de la vaccination afin de coller au thème de la vaccination. De plus, j'ai souhaité maximiser le nombre de réponses en démarrant le sondage lors de la période de stage officinal des étudiants en sixième année de pharmacie.

Si les pharmaciens répondaient directement aux questionnaires, je les reprenais une fois remplis. S'ils choisissaient de répondre de façon différée, je leur proposais deux solutions : passer les chercher ultérieurement ou laisser une enveloppe pré-timbrée et affranchie afin qu'ils me les fassent parvenir.

#### 4.1.2.3. Récupération et exploitation des données

Les questionnaires remplis ont donc été collectés directement ou envoyés par l'intermédiaire de La poste. Les réponses aux différentes questions sont saisies informatiquement, normalement et sous forme binaire, dans un tableur Microsoft Excel® 2016. Pour l'analyse statistique des réponses, les données ont été importées sur IBM SPSS Statistics®.

Il est intéressant de voir si certaines variables sont statistiquement liées entre elles. Afin de procéder à une analyse statistique plus poussée, des tests ont été appliqués à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics® (tests d'indépendance du  $\chi^2$  (khi<sup>2</sup>) et du V de Cramer).

Le test d'indépendance du  $\chi^2$  permet de voir s'il existe un lien statistique entre 2 variables (ici qualitatives). Ce test revient à mesurer l'écart entre la distribution observée et celle théoriquement obtenue avec le hasard et ainsi voir si celui-ci est statistiquement significatif ou non. Si la valeur du  $\chi^2_{\text{calculé}}$  est élevée, la probabilité que la relation entre les 2 variables soit significative est élevée. On compare ensuite la valeur du  $\chi^2_{\text{calculé}}$  à la valeur du  $\chi^2_{\text{théorique}}$  d'une table du  $\chi^2$  en prenant un nombre de degré de liberté (ddl) défini avec  $p \leq 0,05$ . Si le  $\chi^2_{\text{calculé}}$  est supérieur au  $\chi^2_{\text{théorique}}$  avec ddl et p définis, les 2 variables sont dépendantes.

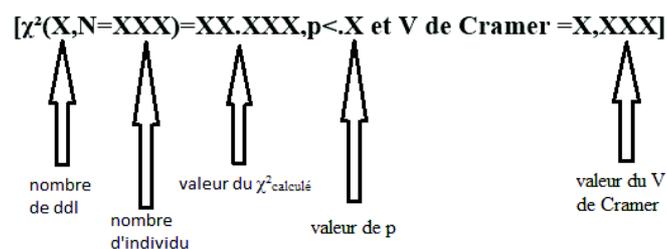
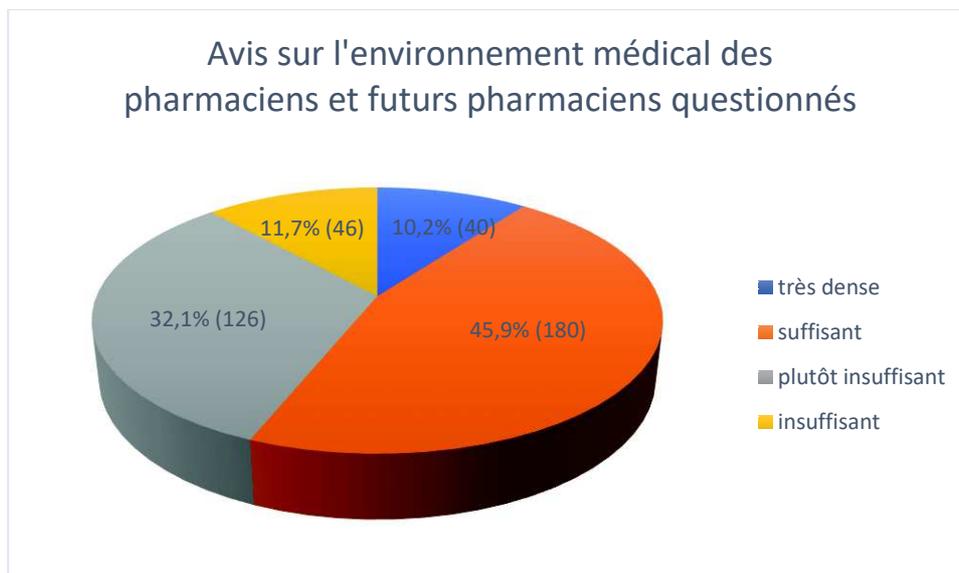
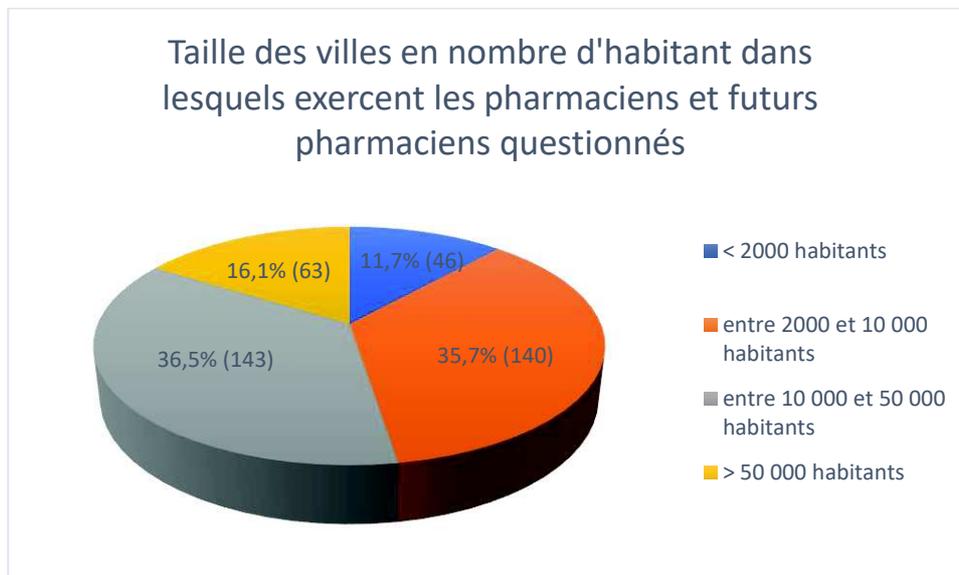
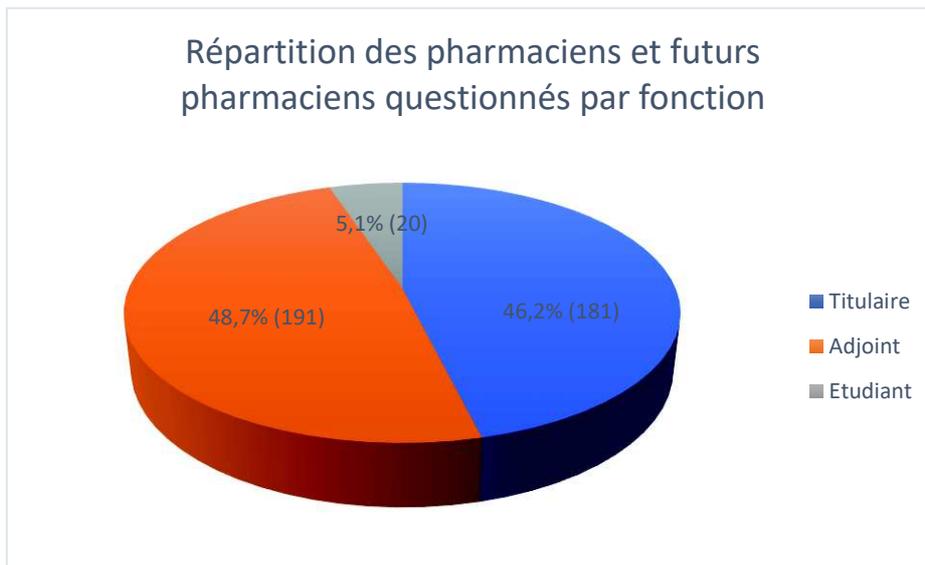


Figure 29 : Expression du  $\chi^2_{\text{calculé}}$

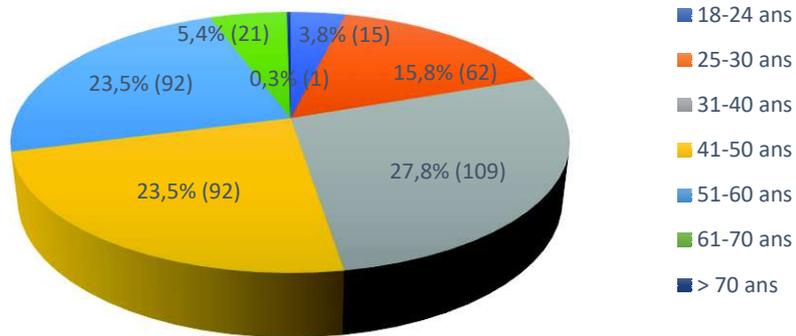
Ce test donne donc la signification mais pas le sens ni l'intensité (la force) de la relation entre les 2 variables. Pour le sens de la relation, on regarde le signe du résultat des corrélations bivariées. Pour l'intensité, on peut faire le test du V de Cramer.

Le calcul du V de Cramer s'obtient à partir du  $\chi^2_{\text{théorique}}$ . Ce calcul permet de comparer l'intensité du lien entre les deux variables qualitatives sélectionnées. Le résultat obtenu est borné entre 0 et 1. Plus la valeur obtenue du V de Cramer s'approche de 0, moins les variables sélectionnées sont dépendantes et inversement.

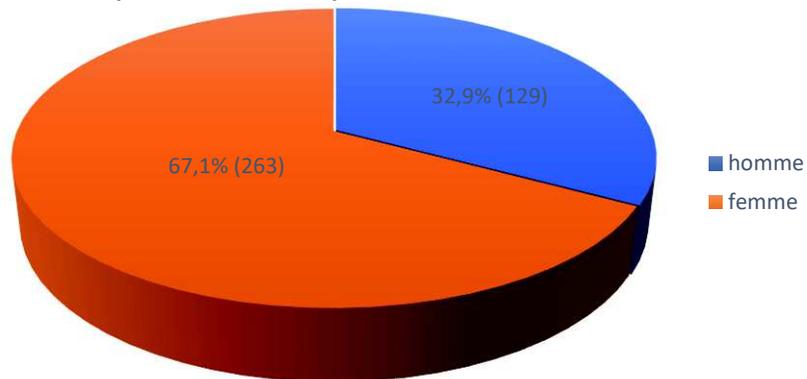
#### 4.2. Résultats sous forme de graphiques



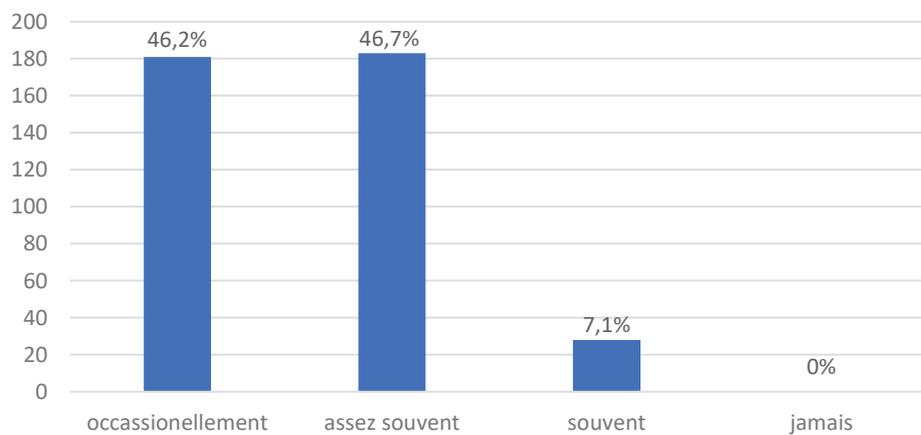
### Classe d'âge des pharmaciens et futurs pharmaciens questionnés

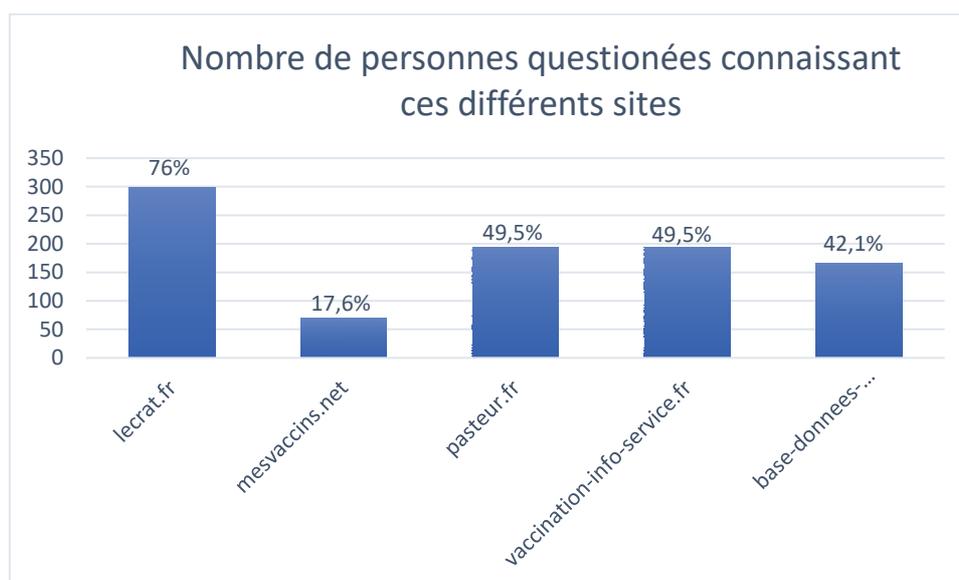
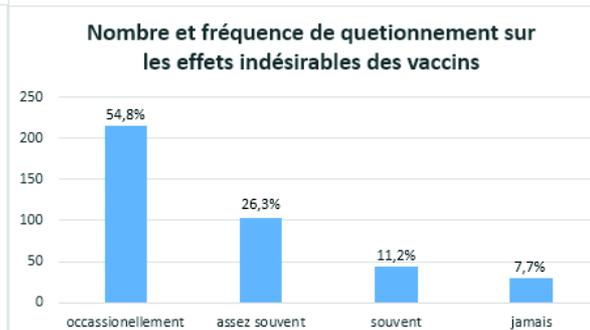
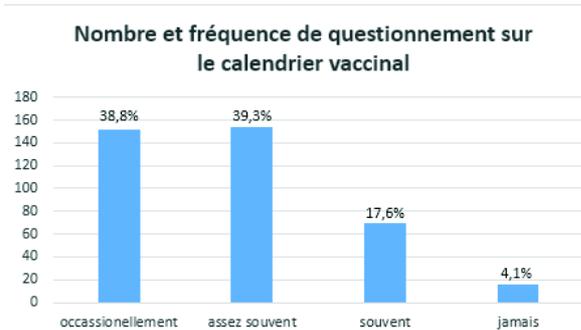
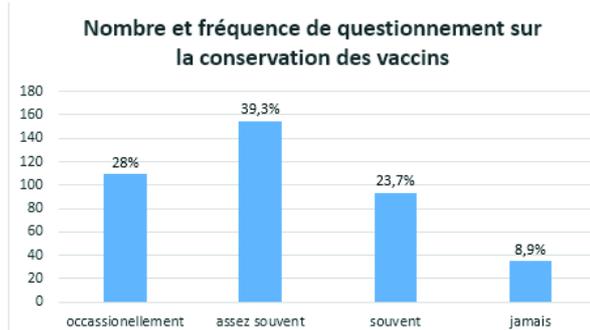
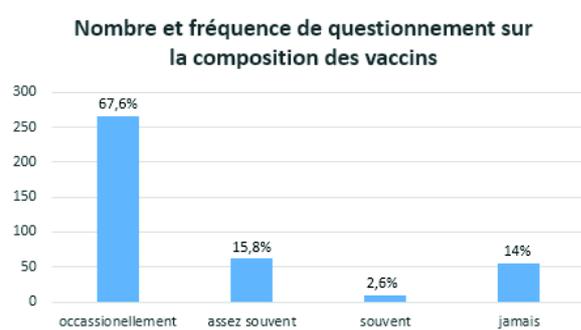


### Répartition par sexe des pharmaciens et futurs pharmaciens questionnés

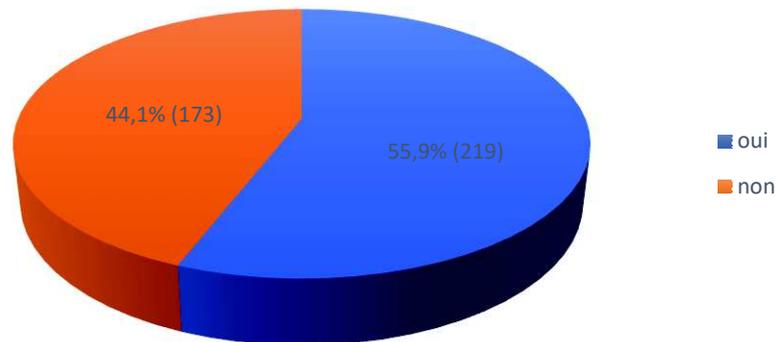


### A quelle fréquence êtes-vous confrontés à des questions sur les vaccins?

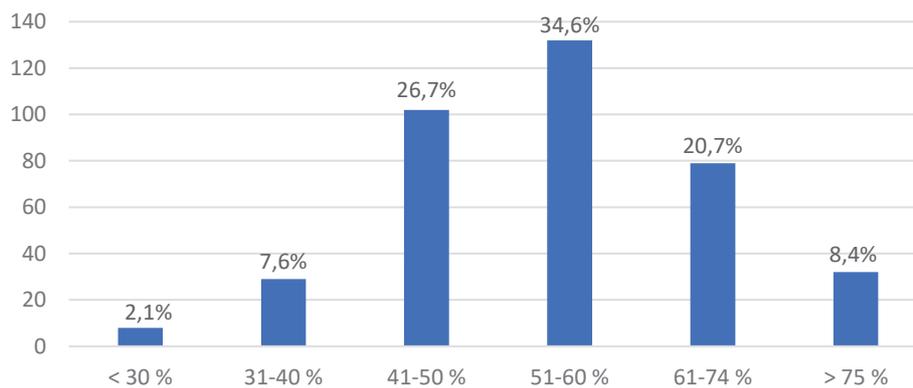




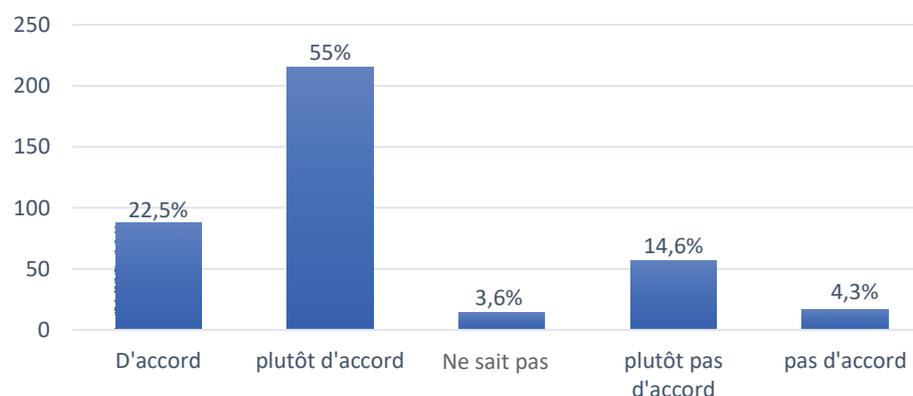
### Nombre de personnes questionnées vaccinées contre la grippe en 2017-2018



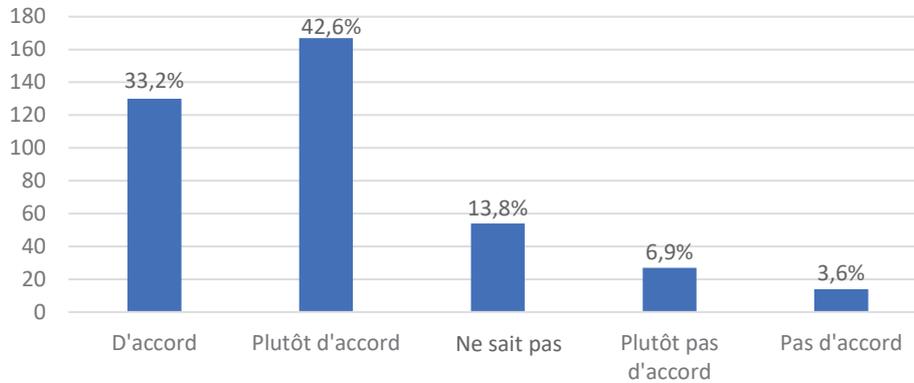
### Connaissez-vous le taux estimé de la couverture vaccinale française contre la grippe en 2017-2018 pour les personnes à risque?



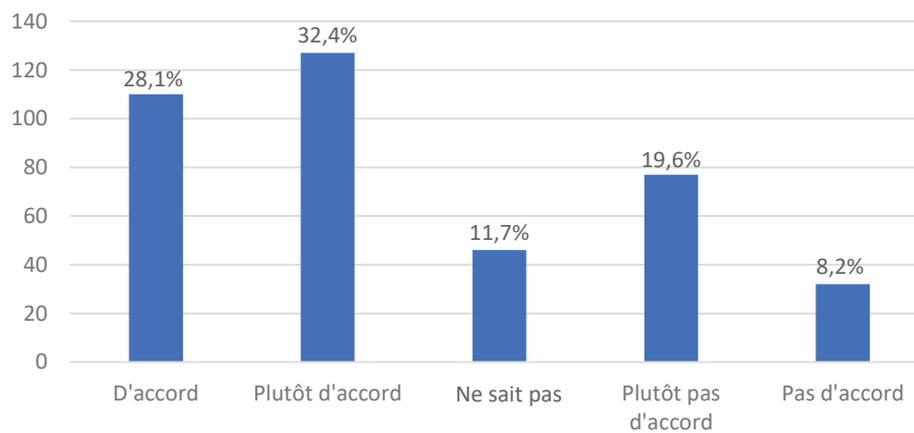
### Durant la saison grippale 2017-2018, les patients vous ont demandé fréquemment de les vacciner (n=391)



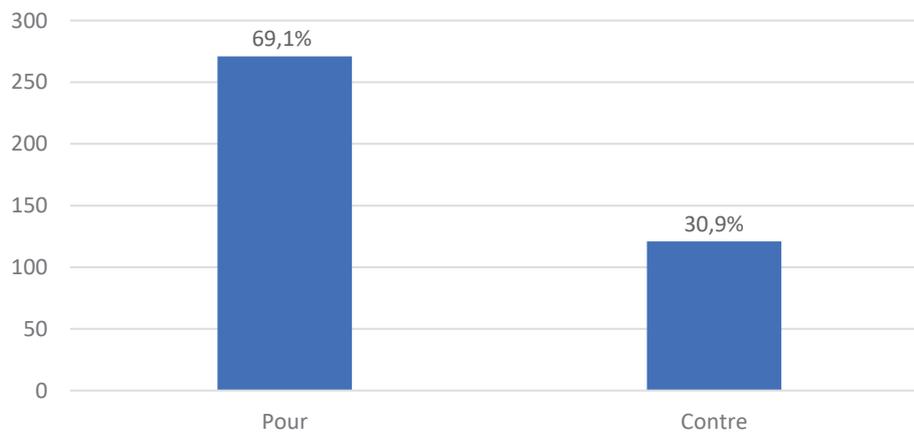
### La vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine à l'échelle nationale permettrait d'augmenter la couverture vaccinale.

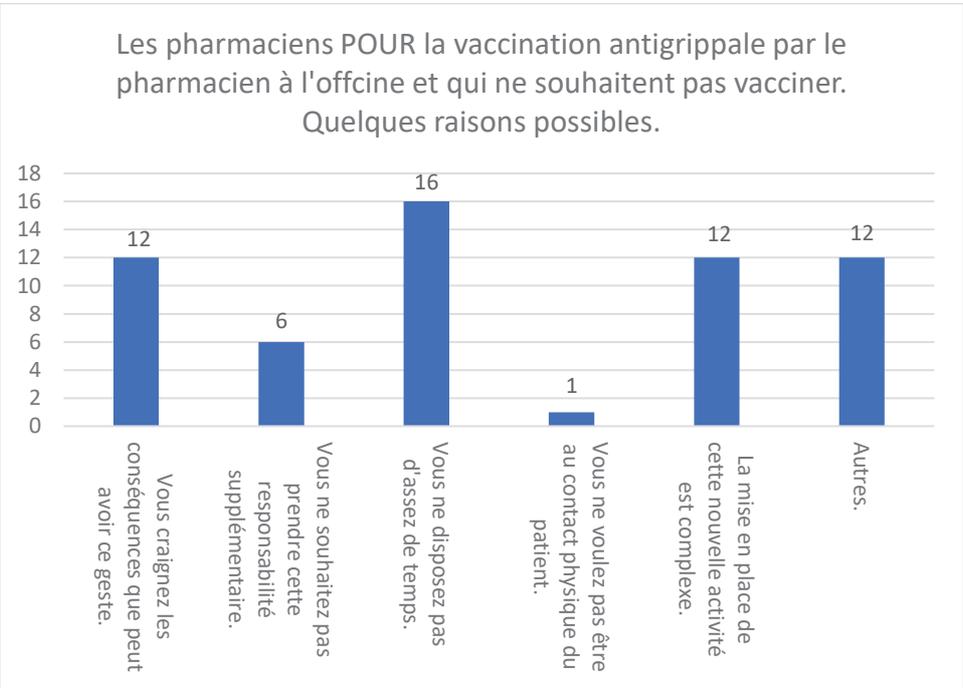
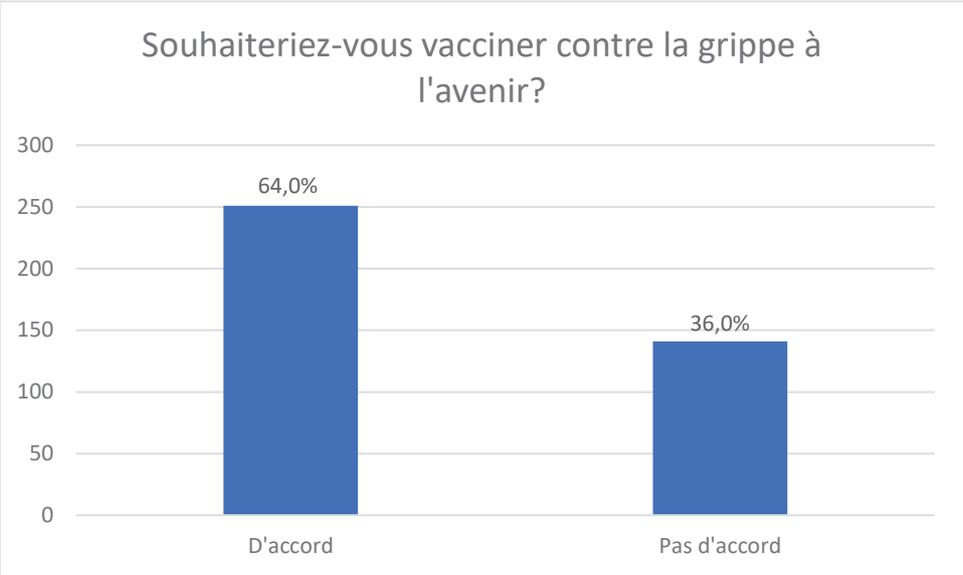


### La vaccination fait-elle partie des évolutions importantes du rôle de pharmacien d'officine ?

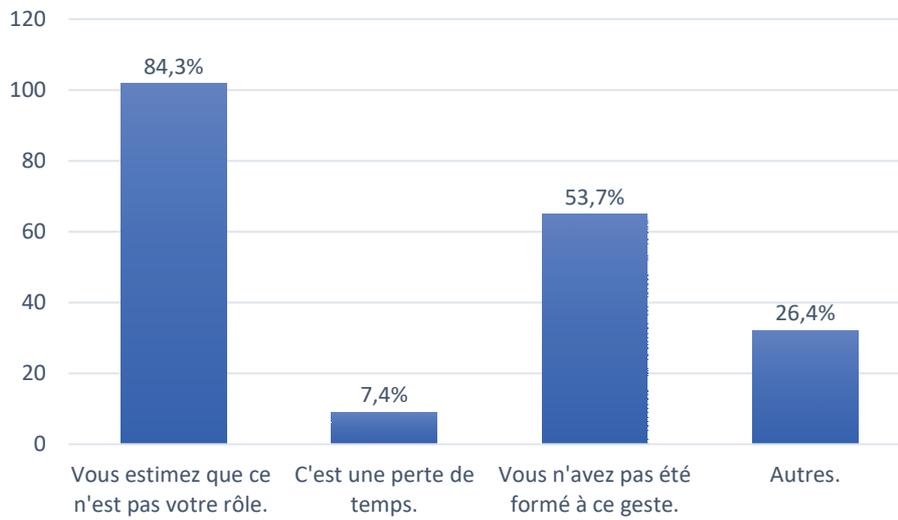


### Êtes-vous Pour ou Contre la vaccination antigrippale à l'officine par le pharmacien ?

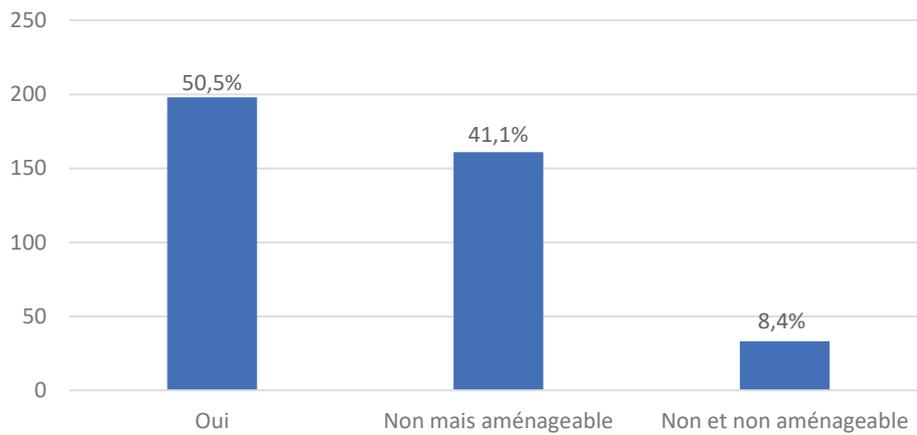


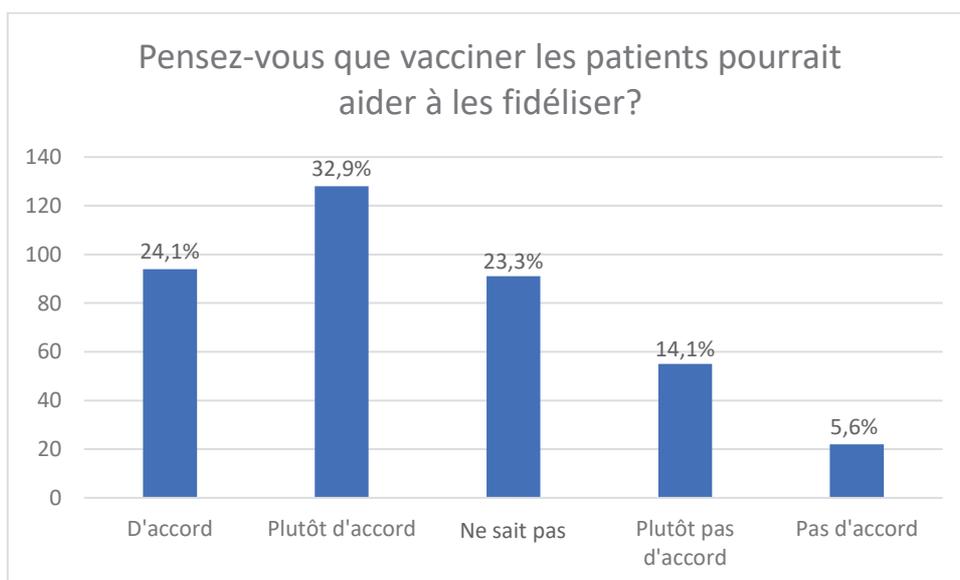
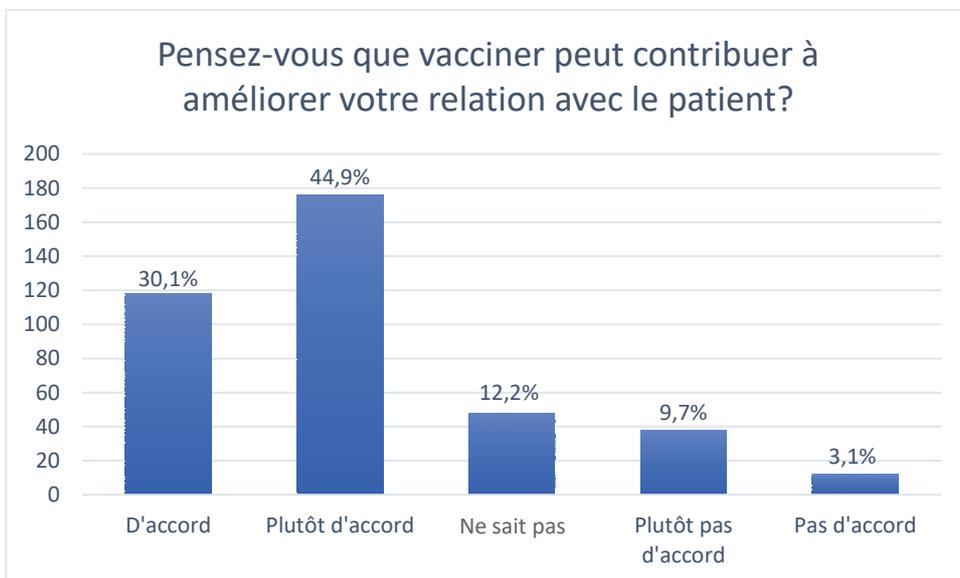
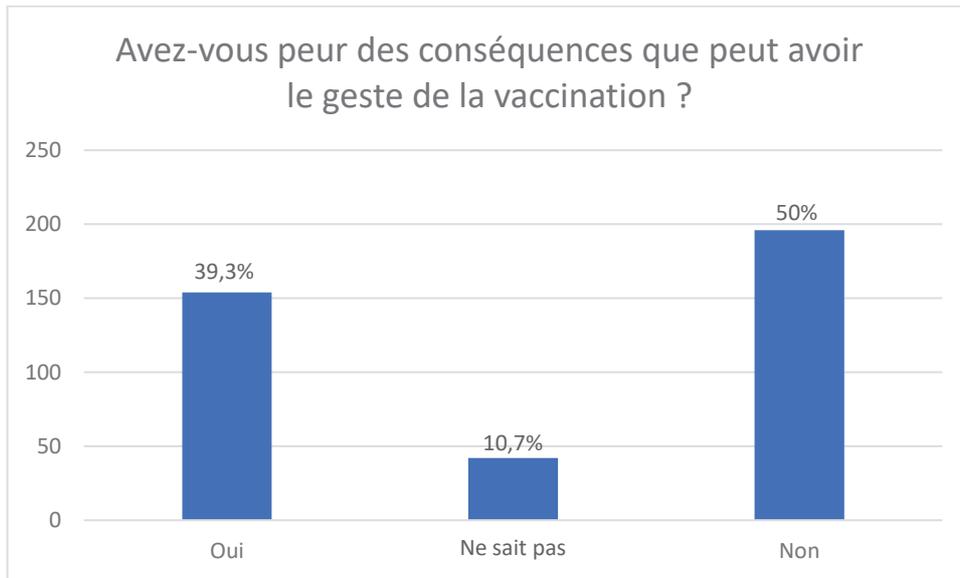


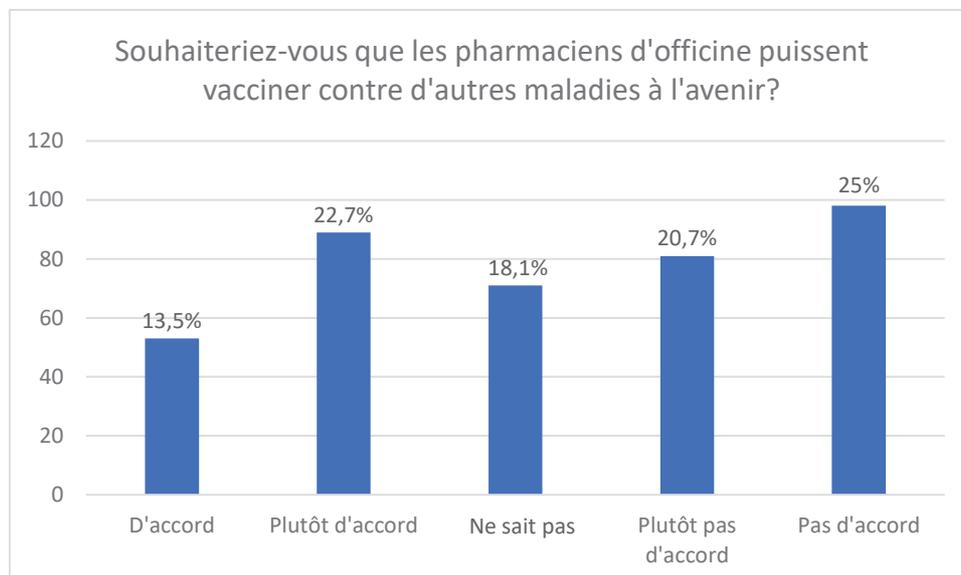
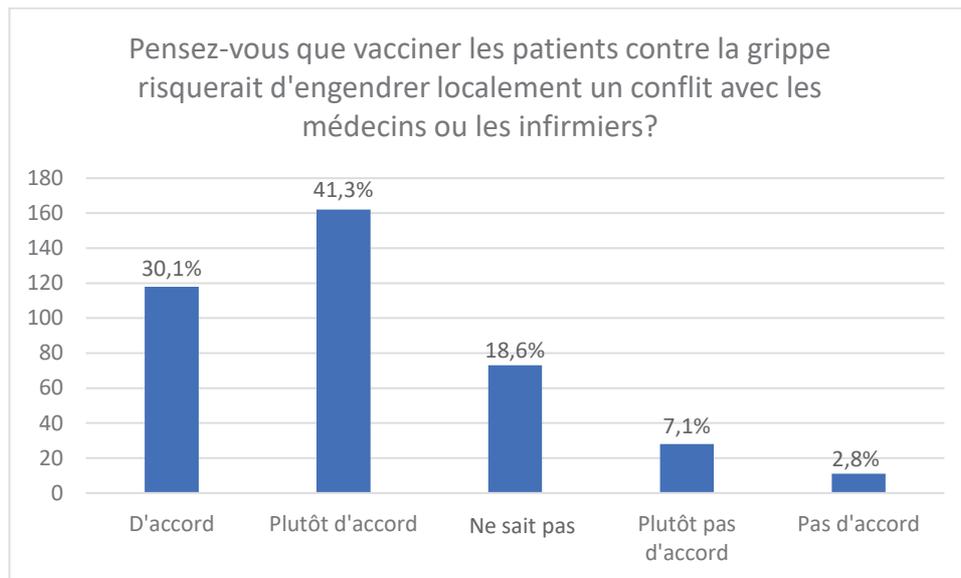
Les pharmaciens CONTRE la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine. Quelques raisons possibles (n=121).



Y a t'il un local adapté à la vaccination dans l'officine ou vous exercez ?







### 4.3. Résultats

#### 4.3.1. Profils des pharmaciens et futurs pharmaciens répondant à cette enquête

Au total, 243 pharmacies (soit environ 68,0% des pharmacies de Seine-Maritime selon l'ONP au 1<sup>er</sup> juillet 2018) ont été approchées pour répondre à ce questionnaire. Quatre cent soixante huit questionnaires ont été déposés aux pharmaciens exerçant dans ces pharmacies et souhaitant répondre à cette enquête. Trois cent quatre vingt douze réponses ont été collectées au 3 octobre 2018 (taux de réponse parmi les pharmaciens sollicités d'environ 83,8%).

Les réponses à ce questionnaire proviennent majoritairement de pharmaciens adjoints (48,7%) et titulaires (46,2%) comparativement aux étudiants (5,1%). Les pharmaciens titulaires ayant répondu au questionnaire représentent environ 39,6% des titulaires de la section A et environ 36,6% des adjoints de la section D en Seine-Maritime selon les données disponibles. Les étudiants ayant répondu représentent 54% des étudiants inscrits en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie en 2017-2018. Ils sont cependant moins nombreux en Seine-Maritime que les titulaires ou les adjoints.

Les femmes sont également plus nombreuses à répondre que les hommes (67,1% contre 32,9%) et cela correspond à la démographie de la profession.

La répartition en termes d'âge est assez variée et l'âge moyen pondéré des pharmaciens questionnés est d'environ 42 ans et demi.

Les pharmaciens interrogés exercent dans des villes de différentes tailles et la répartition est plutôt homogène (36,5% entre 10 000 et 50 000 habitants ; 35,7% entre 2 000 et 10 000 habitants ; 16,1% > 50 000 habitants ; 11,7% < 2 000 habitants). Onze virgule cinq pour cent des pharmaciens (45) qui ont répondu à cette enquête exercent dans une zone de désert médical définie par l'ARS de Normandie en 2017 (zone d'intervention prioritaire à sélection régionale) (ARS Normandie 2017).

L'environnement médical autour des pharmacies est jugé plutôt bon par environ 56,1% des pharmaciens interrogés mais les réponses à cette question ne sont pas précises et restent à l'appréciation des pharmaciens (10,2% « très dense » ; 45,9% « suffisant » ; 32,1% « plutôt insuffisant » ; 11,7% « insuffisant »).

Le pourcentage de pharmaciens vaccinés contre la grippe en 2017-2018 parmi les pharmaciens interrogés est d'environ 55,9%. Il existe une relation statistiquement significative et de moyenne intensité entre la fonction exercée et le fait d'être ou non vacciné contre la grippe [ $\chi^2(2, N=392) = 26,245, p < 0,001$  et V de Cramer = 0,258]. On constate que 68,0% des titulaires sont vaccinés contre seulement 48,2% des adjoints et 20,0% des étudiants. On observe une corrélation entre le fait d'être titulaire et d'être vacciné contre la grippe et une corrélation entre le fait d'être adjoint ou étudiant et de ne pas être vacciné contre la grippe. Une explication pourrait être la gratuité des vaccins antigrippaux pour les pharmaciens titulaires (bon de prise en charge).

#### 4.3.2. Connaissances générales et sollicitations des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine sur les vaccins et les vaccinations

Les pharmaciens questionnés sont globalement confrontés à diverses questions de la part des patients sur les vaccins au cours de leur carrière. Les fréquences évoquées dans ce questionnaire ne sont pas définies avec précision mais les réponses apportées témoignent d'une réelle sollicitation des pharmaciens d'officine par leurs patients sur ce sujet (environ 53,8% « assez souvent » et « souvent » contre 46,2% « occasionnellement »).

Les pharmaciens questionnés sont nombreux à avoir déjà été interrogés sur les vaccins et les vaccinations par leurs patients.

- Environ 86,0% des personnes questionnées ont déjà répondu à des questions sur la composition des vaccins et 18,4% « assez souvent » et « souvent ».
- Environ 91,1% ont répondu à des questions sur la conservation des vaccins et 63,0% « assez souvent » et « souvent ».
- Environ 92,3% ont répondu à des questions sur les effets indésirables des vaccins et 37,5% « assez souvent » et « souvent ».
- Environ 95,9% ont répondu à des questions sur le calendrier vaccinal et 57,1% « assez souvent » et « souvent ».

Ces questions ont été posées à des fréquences variables mais certaines reviendraient plus fréquemment que d'autres (conservation des vaccins et calendrier vaccinal). Les questions sur la composition des vaccins ou leurs effets indésirables semblent survenir de façon moins fréquente (respectivement 67,6% et 54,8% « occasionnellement »). Ces questionnements surviennent à longueur d'année de façon variable, probablement de façon plus importante lors de la période hivernale et lorsque certains vaccins sont au centre de l'actualité médiatique. Globalement, les fréquences de questionnement observées tendent à montrer que les pharmaciens sont sollicités de façon importante sur ce sujet au cours de leur carrière et qu'ils ont un rôle important de conseils et de promotion de la vaccination. Néanmoins, selon une étude réalisée en 2017, les patients s'orienteraient beaucoup plus vers les médecins et sur internet pour obtenir des informations sur les vaccins que vers les pharmaciens d'officine (Gautier *et al.* 2017a) (Annexe 13).

Afin de répondre au mieux aux sollicitations des patients, les pharmaciens d'officine doivent être correctement formés et posséder des connaissances à jour sur ce sujet. A partir de cette année 2018, des cours sur la vaccination sont proposés à l'UFR de médecine et pharmacie de Rouen aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie ainsi que dans d'autres facultés comme à Toulouse par exemple (en 4<sup>ème</sup> année). Certaines aides existent au quotidien pour les pharmaciens comme certains sites internet (vidal.fr, ...) ou publications (BEH, calendrier des vaccinations, ...) pouvant répondre à de potentielles interrogations. Une liste non exhaustive à but informative de certains sites internet est présente dans ce questionnaire. Une grande majorité des pharmaciens questionnés connaît le site du CRAT (environ 76,0%), probablement plus pour l'onglet médicaments que pour l'onglet vaccins. Une moitié connaît les sites vaccination-info-service.fr et pasteur.fr (environ 49,5% pour les 2). Le site base-donnees-publique-medicaments.gouv.fr propose les notices et RCP des médicaments. Il est connu par environ 42,1% des pharmaciens interrogés. Enfin, le site mesvaccins.net est le moins connu de ces sites (environ 17,6%). Il est pourtant intéressant car il propose de nombreuses informations sur les vaccins en général ou lors de voyages et la création d'un carnet de vaccination électronique pour le suivi des vaccinations.

La connaissance de la CV estimée contre la grippe par les pharmaciens d'officine est importante pour qu'ils se rendent compte des efforts à produire en termes de promotion des vaccins et de la vaccination antigrippale afin d'atteindre le seuil de 75%. Celle-ci a été estimée pour 2017-2018 à environ 45,6% pour les personnes à risque. Les pharmaciens questionnés ont plutôt tendance à penser que ce taux de CV est inférieur à l'objectif fixé de 75% (environ 91,6%) mais seulement 26,7% la situe dans la bonne fourchette (« entre 41 et 50% »). Si on prend les 3 tranches proposées les plus proches de la CV estimée (31-40%, 41-50% et 51-60%), environ 68,8% des personnes interrogées la situent de façon plutôt correcte. Cependant, il peut être compliqué de répondre à la question en donnant une fourchette précise si les dernières données publiées n'ont pas été lues ou si les pharmaciens ignorant la réponse se fient uniquement à leurs propres ventes de vaccins contre la grippe pour y répondre.

#### 4.3.3. Les pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine et la vaccination antigrippale par le pharmacien à l'officine : Pour/Contre

Les pharmaciens d'officine Seinomarins semblent avoir des avis plutôt partagés sur ce sujet d'actualité. Parmi les personnes interrogées, la majorité d'entre elles est « pour » la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine (69,1%), même si un nombre significatif de pharmaciens « contre » est observé (30,9%). La majorité des pharmaciens questionnés souhaite vacciner contre la grippe à l'avenir (environ 64,0%). Comme attendu, il existe une relation statistiquement significative et colinéaire entre la variable « pour ou contre » la vaccination antigrippale par le pharmacien et la variable « vouloir ou non vacciner contre la grippe » [ $\chi^2(1, N=392) = 254,169$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,811].

Les pourcentages ci-dessus montrent que la majorité des pharmaciens d'officine interrogés souhaitent vacciner. Cependant, environ 10,0% des pharmaciens questionnés sont « pour » la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine mais ne souhaitent pas vacciner contre la grippe. Il est intéressant d'analyser les raisons pour en tirer des conclusions. Plusieurs raisons sont évoquées comme le manque de temps (16) ; une mise en place complexe de l'activité (12) ; la crainte des conséquences du geste (12) ; la concurrence aux infirmiers (ères) / concurrence (8) ; la présence de nombreuses infirmières à proximité (3) ; l'absence de local adapté (2) ; la phobie des piqûres (2) ; la peur de faire mal (1).

Les pharmaciens qui sont « contre » la vaccination antigrippale par les pharmaciens évoquent principalement le fait que ce n'est pas leur rôle (84,3%) et qu'ils n'ont pas été formés à ce geste (53,7%). Globalement, les pharmaciens « contre » ne considèrent pas cet acte comme une perte de temps (7,4%). D'autres raisons sont avancées comme la concurrence aux infirmières (11) ; une rémunération insuffisante (8) ; une activité nécessitant d'importants travaux (6) ; la présence de nombreuses infirmières à proximité (5) ; une responsabilité supplémentaire (5) ; la mise en place complexe de l'activité (5) ; une activité chronophage (3) ; une activité risquant d'engendrer des conflits importants (2) ; le fait de ne pas aimer le contact client (1).

En ce qui concerne l'âge des pharmaciens interrogés, il existe un lien statistique entre la variable « pour ou contre » la vaccination par le pharmacien [ $\chi^2(5, N=392) = 11,779$ ,  $p < 0,05$  et  $V$  de Cramer = 0,173] et avec la variable « vouloir ou non vacciner contre la grippe » [ $\chi^2(5, N=392) = 11,463$ ,  $p < 0,05$  et  $V$  de Cramer = 0,171]. On constate que 100% des 18-24 ans souhaitent vacciner contre la grippe comparativement à une proportion de 58,1% pour

les 25-30 ans ; 67,9% pour les 31-40 ans ; 64,1% pour les 41-50 ans ; 58,7% pour les 51-60 ans ; 59,1% pour les plus de 61 ans. L'intensité de la relation est cependant assez faible comme en témoigne le calcul du V de Cramer. Même si l'effectif des 18-24 ans est faible, il semble que les pharmaciens et futurs pharmaciens de cette tranche d'âge soient plus partants pour vacciner contre la grippe que les pharmaciens des autres tranches d'âge. Les cours sur la vaccination n'étant pas encore dispensés à la faculté au moment de l'enquête, une explication de ce pourcentage élevé pourrait être une vision plus moderne du métier de pharmacien d'officine.

Certains pharmaciens interrogés exercent dans une zone de désert médical (zones d'intervention prioritaire-sélections régionale selon l'ARS) (ARS Normandie 2017). Le fait d'exercer dans ces zones n'est pas statistiquement lié à la variable « pour ou contre » [ $\chi^2(1,N=392) = 0,479, p < 0,8$  et V de Cramer = 0,035] et à la variable « vouloir ou non vacciner contre la grippe » [ $\chi^2(1,N=392) = 1,587, p < 0,8$  et V de Cramer = 0,063] (ARS Normandie 2017). Cependant, il existe une relation statistiquement significative et de faible intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « taille de la ville en nombre d'habitants » [ $\chi^2(3,N=392) = 14,31, p < 0,005$  et V de Cramer = 0,191]. Du fait de la colinéarité, il existe également une relation statistiquement significative et de faible intensité entre la variable « vouloir ou non vacciner contre la grippe » et la variable « taille de la ville en nombre d'habitants » [ $\chi^2(3,N=392) = 14,43, p < 0,005$  et V de Cramer = 0,192]. En effet, on constate que 60,9% des pharmaciens exerçant dans une ville de moins de 2 000 habitants ne veulent pas vacciner contre la grippe comparativement à une proportion de 30,7% pour les pharmaciens exerçant dans une ville entre 2 000 et 10 000 habitants ; 34,3% pour les pharmaciens exerçant dans une ville entre 10 000 et 50 000 habitants et 33,3% pour les pharmaciens exerçant dans une ville de plus de 50 000 habitants. Ces différents résultats concordent avec ceux obtenus en utilisant la carte du zonage des unités urbaines de Seine-Maritime d'août 2017 (Seine-Maritime Attractivité 2017). En effet, il existe également une relation statistiquement significative et de faible intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « exercer dans une commune rurale ou une unité urbaine » [ $\chi^2(1,N=392) = 11,168, p < 0,001$  et V de Cramer = 0,169]. On constate que 60,0% des pharmaciens exerçant dans une commune rurale ne veulent pas vacciner contre la grippe comparativement à une proportion de 33,2% des pharmaciens exerçant dans une unité urbaine. Ces résultats pourraient s'expliquer par la présence de nombreux(es) infirmiers(ières) dans ces petites

villes et villages et à la volonté des pharmaciens d'officine y exerçant de ne pas provoquer un conflit en acceptant de vacciner et de conserver les relations actuelles.

D'autres liens statistiques ont également pu être montrées :

- Il existe une relation statistiquement significative et de forte intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « permettrait d'augmenter la CV (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=338) = 72,154$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,429]. En effet, on constate que 97% des pharmaciens « pour » la vaccination antigrippale pensent que cela permettrait d'augmenter la CV comparativement à une proportion de 63% de pharmaciens « contre ».
- Il existe une relation statistiquement significative et d'intensité modérée entre la variable « pour ou contre » et la variable « risque d'engendrer des conflits locaux (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=319) = 28,823$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,271].
- Il existe une relation statistiquement significative et de forte intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « évolution importante (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=346) = 195,096$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,705].
- Il existe une relation statistiquement significative et de forte intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « amélioration de la relation avec le patient (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=344) = 73,148$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,432].
- Il existe une relation statistiquement significative et de forte intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « fidélisation des patients (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=301) = 66,063$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,412].
- Il existe une relation statistiquement significative et de forte intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « vacciner contre d'autres maladies à l'avenir (d'accord ou pas d'accord) » [ $\chi^2(1, N=321) = 121,991$ ,  $p < 0,001$  et  $V$  de Cramer = 0,558].
- Il existe une relation statistiquement significative et de faible intensité entre la variable « pour ou contre » et la variable « avoir ou non un local adapté à la vaccination » [ $\chi^2(2, N=392) = 10,81$ ,  $p < 0,005$  et  $V$  de Cramer = 0,166].

Certaines variables ne sont pas statistiquement liées avec la variable « pour ou contre » la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine. C'est le cas du sexe des pharmaciens interrogés [ $\chi^2(1,N=392) = 1,096$ ,  $p < 0,8$  et V de Cramer = 0,053], de la fonction exercée [ $\chi^2(1,N=372) = 1,10$ ,  $p < 0,8$  et V de Cramer = 0,053]), de la peur des conséquences du geste [ $\chi^2(1,N=350) = 1,80$ ,  $p < 0,8$  et V de Cramer = 0,068], de l'environnement médical dans lequel ils exercent [ $\chi^2(3,N=392) = 1,937$ ,  $p < 0,8$  et V de Cramer = 0,070], du fait d'être soi-même vacciné contre la grippe [ $\chi^2(1,N=392) = 0,203$ ,  $p < 0,8$  et V de Cramer = 0,023].

De nombreuses limites à la vaccination par le pharmacien d'officine existent et permettent de mieux comprendre le refus de la part de certains pharmaciens.

Certaines solutions à ces limites sont ou peuvent être mise en œuvre comme la généralisation des formations de vaccination pour les pharmaciens en exercice et dans les facultés. Cependant, le maintien et le complément du savoir acquis pourraient nécessiter des formations de rappels supplémentaires dans le temps comme dans d'autres pays. En raison d'un manque de temps, d'un manque de personnel et/ou d'un coût de travaux trop importants, dans certaines pharmacies et pour certains pharmaciens, une autre solution à envisager pourrait être la mise à disposition de locaux dans la pharmacie pour des infirmiers(ères) réalisant les vaccinations contre la grippe (illégal à l'heure actuelle).

Un petit nombre de pharmaciens interrogés ne souhaitent pas vacciner contre la grippe. Par contre, ceux-ci n'étaient pas contre l'idée de vacciner contre d'autres maladies dans des conditions définies. Les avis des pharmaciens Seinomarins questionnés au sujet de la réalisation d'autres vaccinations sont assez partagés. Environ 36,2% des pharmaciens interrogés ne seraient pas contre l'idée de vacciner afin de prévenir d'autres maladies. A l'inverse, environ 45,7% sont contre cette idée. Les avis des pharmaciens Seinomarins pourront probablement évoluer dans le temps avec un recul approprié sur la mission nouvellement confiée de vaccination contre la grippe.

#### 4.3.4. Avis des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine sur la vaccination à l'officine

La vaccination contre la grippe par les pharmaciens est une mission importante pour renforcer le rôle du pharmacien d'officine dans les actions de prévention. Les pharmaciens Seinomarins questionnés pensent de façon majoritaire qu'il s'agit d'une évolution importante du rôle de pharmacien (60,5% « d'accord » et « plutôt d'accord » et 27,8% « plutôt pas d'accord » et « pas d'accord »). Cette idée est partagée par 61% des pharmaciens titulaires, 56% des pharmaciens adjoints et 90% des étudiants interrogés. De plus, pour 75,8% des personnes interrogées, l'extension nationale de la vaccination antigrippale permettrait d'augmenter la CV.

Environ 71,4% des pharmaciens et futurs pharmaciens interrogés pensent que cette activité générerait des conflits locaux avec les médecins ou infirmiers(ières). Seuls environ 9,9% pensent l'inverse. De plus, certains professionnels de santé sont plutôt contre l'idée que les pharmaciens d'officine puissent vacciner contre la grippe. La crainte d'un conflit local avec les médecins et, en particulier avec les infirmiers(ières), a été exprimé par de nombreux pharmaciens au cours du démarchage pour ce questionnaire. Cette crainte peut donc constituer pour le moment un obstacle au développement de la vaccination à l'officine, même si celle-ci s'estompera probablement dans le futur. Malgré cette crainte, de nombreux pharmaciens souhaitent vacciner contre la grippe. En effet, 53,5% des pharmaciens et futurs pharmaciens interrogés qui pensent que la vaccination peut entraîner un conflit local souhaitent vacciner contre la grippe à l'avenir.

Pour que les pharmaciens volontaires puissent vacciner, des exigences en matière de locaux ont été posées. Environ 50,5% des pharmaciens et futurs pharmaciens interrogés exercent dans une pharmacie disposant d'un local adapté à la vaccination au moment du démarchage. Cependant, même si les exigences requises en matière de locaux ont diminué depuis la fin de l'expérimentation, des aménagements doivent probablement être effectués de certaines de ces pharmacies.

Globalement, la plupart des pharmaciens Seinomarins n'ont pas peur des potentielles conséquences liées à la pratique du geste vaccinal (50,0%). Il existe cependant une relation statistiquement significative et d'intensité modérée entre le sexe et la peur des conséquences liées à la vaccination [ $\chi^2(1, N=350) = 30,818, p < 0,001$  et V de Cramer = 0,297]. On constate que 54,2% des femmes interrogés ont peur des potentielles conséquences comparativement

à environ 22,8% des hommes interrogés. Cette différence est cependant difficilement explicable. L'intérêt de la formation nouvellement proposée aux pharmaciens Seinomarins est donc justifiée et permettra de savoir comment effectuer et gérer de façon globale une vaccination contre la grippe.

#### 4.3.5. Avis des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine concernant la vaccination et les patients

La vaccination antigrippale par les pharmaciens d'officine doit avant tout répondre à un besoin de la population. Les pharmaciens Seinomarins sont majoritairement d'accord avec le fait que les patients leur ont demandé fréquemment de les vacciner durant la saison grippale 2017-2018 (environ 77,5% « d'accord » et « plutôt d'accord », contre 3,6% « ne sait pas », 18,9% « plutôt pas d'accord » et « pas d'accord »). Cette demande de la part des patients est très probablement due à la forte médiatisation de la possibilité pour certains pharmaciens d'officine de vacciner contre la grippe. Néanmoins, cela tend à montrer que la demande des patients dans ce domaine est importante et réelle.

Concernant les pharmaciens d'officine, une majorité (56,9%) semble penser que la vaccination antigrippale peut contribuer à fidéliser leurs patients, même si le but recherché est avant tout d'exercer une action complémentaire à celle des médecins, sages-femmes et infirmiers (ières) (avec 41,7% « plutôt pas d'accord » et « pas d'accord »).

L'acte vaccinal est un outil supplémentaire pour les pharmaciens d'officine afin de discuter avec les patients et ainsi améliorer potentiellement la relation avec eux. Parmi les pharmaciens Seinomarins interrogés, ils sont 75,0% à penser que cet acte contribuerait à améliorer leur relation avec les patients (contre 10,8% « plutôt pas d'accord » et « pas d'accord »). On pourrait donc supposer que cela permettrait, dans certains cas, d'améliorer la relation établie ainsi que la confiance des patients envers les pharmaciens d'officine.

#### 4.3.6. Résumé des principaux facteurs limitants identifiés

De nombreux facteurs limitants identifiés à l'aide de ce questionnaire peuvent être considérés comme des barrières au développement de la vaccination en pharmacie.

- Le manque de temps.
- L'âge.
- De nombreux pharmaciens pensent que ce n'est pas leur rôle.

- L'ajout d'une responsabilité supplémentaire.
- L'absence de local adapté et/ou l'impossibilité d'en créer un (financement, espace).
- La peur d'un conflit local avec les médecins et/ou les infirmiers(ères).
- La peur des conséquences liées au geste et la peur de réaliser le geste.
- La rémunération insuffisante et/ou la mise en place complexe de l'activité.
- L'absence de formation généralisée pour la pratique du geste (pas encore de formations proposées au moment de l'enquête).

D'autres facteurs limitants ont été identifiés suite aux discussions avec les pharmaciens interrogés :

- Certains pharmaciens adjoints souhaitant vacciner ne le peuvent pas (volonté du titulaire).
- Une rentabilité insuffisante.
- La taille de certaines officines (nombre de pharmaciens insuffisants).
- Connaissances insuffisantes sur les vaccins pour répondre à d'éventuels interrogations des patients.
- La volonté de certains pharmaciens de ne pas vacciner certains types de patients.
- Une méconnaissance de la gestion des effets indésirables pouvant survenir après une vaccination.

#### 4.3.7. Les limites de l'enquête

L'enquête présente quelques limites :

- Il s'agit d'une enquête à échelle restreinte (Seine-Maritime).
- Le démarchage s'est effectué sur la base du volontariat, ce qui a limité le nombre de réponses potentielles.
- Les moyens technologiques et humains mis en place n'ont pas suffi à couvrir l'ensemble des pharmacies et pharmaciens du département de Seine-Maritime.

- Certaines questions posées manquent de précision quant aux réponses proposées (« occasionnellement », ...) et auraient pu être mieux définies.

#### 4.3.8. Conclusion sur l'enquête

Cette enquête a permis de montrer que les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé sollicités par les patients sur les vaccins et la vaccination. Les pharmaciens Seinomarins interrogés souhaitent majoritairement prendre une part plus active dans la prévention de la grippe en vaccinant les patients, à l'image de leurs confrères des régions Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie et Hauts-de-France. De plus, la demande de la part des patients est forte et le besoin réel.

En démarrant cette enquête, je pensais que les pharmaciens d'officine exerçant dans des zones définies comme étant des déserts médicaux et/ou dans les communes rurales seraient plus susceptibles de vouloir vacciner contre la grippe en raison de la pénurie de médecins généralistes. Aucun lien statistique n'a pu être mis en évidence concernant les déserts médicaux mais il semblerait que les pharmaciens exerçant dans des communes rurales et/ou dans des villes de moins de 2 000 habitants veuillent moins vacciner contre la grippe que leurs confrères exerçant en milieu urbain.

Un autre point intéressant est que l'âge semble influencer sur la décision de vacciner contre la grippe. Les 18-24 ans semblent plus partants pour vacciner contre la grippe que les pharmaciens des autres tranches d'âge.

Cette enquête met également en avant certaines raisons évoquées par les pharmaciens d'officine qui sont « contre » la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine ou « pour » mais ne souhaitent pas vacciner contre la grippe (impossibilité de créer un local adapté, nombre de personnel non adapté, manque de temps, conflits potentiels). Les pharmaciens interrogés qui sont « contre » estiment pour la plupart que la vaccination doit rester le rôle des médecins et des infirmiers(ières). Cependant, la majorité des pharmaciens d'officine Seinomarins questionnés pense qu'il s'agit d'une évolution importante du rôle de pharmacien d'officine et souhaite vacciner contre la grippe.

## 5. Conclusion générale

Les vaccins sont utilisés depuis de nombreuses années et les bénéfices en termes de santé au niveau mondial sont immenses. L'incidence de certaines maladies à prévention vaccinale a fortement diminué depuis la mise en place de leurs vaccins respectifs. Cependant, des épidémies peuvent toujours survenir à la faveur de baisses de CV parfois induites par l'hésitation vaccinale.

On peut supposer que le nombre de vaccins disponibles va augmenter à l'avenir et que d'autres maladies pourront être prévenues par la vaccination. On peut espérer le développement de vaccins contre d'autres maladies comme l'infection par le VIH (Gray et Bekker 2017) ou les infections à *H. pylori* (Zeng *et al.* 2016). De plus, de nouveaux vaccins pourraient être développés en suivant de nouvelles voies d'administration comme la voie transcutanée, la voie rectale ou par aérosol (Plotkin 2009).

Les professionnels de santé, dont les pharmaciens d'officine, ont un rôle crucial dans la promotion des vaccins et de la vaccination auprès de la population. Afin d'améliorer les CV, certaines solutions sont envisagées dont la vaccination par les pharmaciens d'officine. Au travers de cette thèse, nous avons pu voir que le pharmacien d'officine a bien un rôle en tant que vaccinateur. De nombreux pays ont déjà autorisé les pharmaciens d'officine à vacciner contre la grippe et/ou contre d'autres maladies et les bénéfices sont visibles.

La vaccination antigrippale par les pharmaciens d'officine est une opportunité de développer le métier de pharmacien d'officine vers un aspect plus médicalisé et de mettre en avant l'ensemble des compétences dont disposent les pharmaciens d'officine. Cette activité permet de mettre plus en avant le rôle de professionnels de santé des pharmaciens d'officine en les faisant participer davantage à une mission de santé publique d'importance majeure.

## Bibliographie :

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Issy-les-Moulineaux Elsevier Masson, 2016.
- ACIP. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. 2018. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/administration.html>, consulté le 02/05/2019.
- ACT. Government. Pharmacist vaccinations. 2019. Disponible sur : <https://health.act.gov.au/health-professionals/pharmaceutical-services/pharmacist-vaccinations>, consulté le 02/05/2019.
- AFP. La grippe espagnole de 1918, une tueuse plus efficace que la Grande Guerre. 2018. Disponible sur : [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-grippe-espagnole-de-1918-une-tueuse-plus-efficace-que-la-grande-guerre\\_121913](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-grippe-espagnole-de-1918-une-tueuse-plus-efficace-que-la-grande-guerre_121913), consulté le 02/05/2019.
- Ajjan N, Guérin N, Denis F, Rey M. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins. Paris, Elsevier-Masson, 2009.
- Ameli. Prise en charge de la vaccination. 2018. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/vaccination>, consulté le 02/05/2019.
- ANDPC. Rechercher un DPC. 2019. Disponible sur : <https://www.agencedpc.fr/formations-dpc-rechercher-un-dpc>, consulté le 02/05/2019.
- Andre F, Booy R, Bock H, Clemens J, Datta S, John T, *et al.* (2008). Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* 86, 140-146.
- ANF. Grippe Sazonal - Campanha de vacinação. Disponible sur : [https://issuu.com/revistas\\_anf/docs/farmaciaportuguesa\\_182](https://issuu.com/revistas_anf/docs/farmaciaportuguesa_182), consulté le 02/05/2019.
- ANP. Rapport "Les Adjuvants aluminiques". 2016. Disponible sur : <https://www.acadpharm.org/>, consulté le 02/05/2019.
- ANSM, Cnamts. Rapport final "Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante". 2015. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>, consulté le 02/05/2019.
- APhA. Pharmacist-administered immunizations : What does your state allow? 2015. Disponible sur : [https://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/1015\\_PT\\_63A.pdf](https://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/1015_PT_63A.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Apoteket. Inflenzavaccination. 2018. Disponible sur : <https://www.apoteket.dk/sundhed/forebyggelse/inflenzavaccination>, consulté le 02/05/2019.

- ARS Normandie. Zonage conventionnel médecins-Normandie. 2017. Disponible sur : [https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2018-01/CARTE\\_ZONAGE\\_MEDECINS.pdf](https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2018-01/CARTE_ZONAGE_MEDECINS.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Assim. Immunologie générale. 2011. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02.html>, consulté le 02/05/2019.
- Assurance Maladie. DMP, le Dossier Médical Partagé. 2018. Disponible sur : <https://www.dmp.fr/ps/je-decouvre>, consulté le 02/05/2019.
- Australian Government Department of Health. The Australian Immunisation Handbook : Administration of vaccines. 2015. Disponible sur : <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-procedures/administration-of-vaccines>, consulté le 02/05/2019.
- Bartsch SM, Taitel MS, DePasse JV, Cox SN, Smith-Ray RL, Wedlock P, *et al.* (2018). Epidemiologic and economic impact of pharmacies as vaccination locations during an influenza epidemic. *Vaccine*. 36, 7054-7063.
- Bates Ramires V. What Is R0? Gauging Contagious Infections. 2016. Disponible sur : <https://www.healthline.com/health/r-nought-reproduction-number>, consulté le 02/05/2019.
- Bernillon P, Boëlle P-Y, Desenclos J-C. (2009). Institut de veille sanitaire. *BEH-Web*. 1, 16-19.
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, *et al.* (2003). Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 112, 815-820.
- Bonanni P, Santos JI. (2011). Vaccine evolution. *Perspect Vaccinol*. 1, 1-24.
- Bonhoeffer J, Heininger U. (2007). Adverse events following immunization: perception and evidence. *Curr Opin Infect Dis*. 20, 237-246.
- Braeye T, Sabbe M, Hutse V, Flipse W, Godderis L, Top G. (2013). Obstacles in measles elimination : an in-depth description of a measles outbreak in Ghent, Belgium, spring 2011. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 71, 17.
- Bras P-L, Kiour A, Maquart B, Morin A. Rapport IGAS : Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau. 2011. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000355/index.shtml>, consulté le 02/05/2019.
- Buchan SA, Rosella LC, Finkelstein M, Juurlink D, Isenor J, Marra F, *et al.* (2017). Impact of pharmacist administration of influenza vaccines on uptake in Canada. *Can Med Assoc J*. 189, 146-152.
- Burson RC, Bутtenheim AM, Armstrong A, Feemster KA. (2016). Community pharmacies as sites of adult vaccination: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 12, 3146-3159.

- Cantau. Les grandes épidémies en France. 2010. Disponible sur : <http://blog.bnf.fr/gallica/index.php/2010/07/07/les-grandes-epidemies-en-france/>, consulté le 02/05/2019.
- Caubet J-C, Siegrist C-A, Eigenmann PA. (2009). Allergies et vaccins, distinguer le vrai du faux. *Rev Med Suisse*. 5, 416-419.
- CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 2015. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>, consulté le 02/05/2019.
- CDC. Flu Vaccine and People with Egg Allergies. 2017. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/egg-allergies.htm>, consulté le 02/05/2019.
- CDC. Vaccines work. 2018. Disponible sur : <http://immunize.org/catg.d/p4037.pdf>, consulté le 04/05/2019.
- CDC. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. 2018a. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html>, consulté le 02/05/2019.
- CDC. Vaccines and Immunizations: Why Immunize? 2018b. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/why.htm>, consulté le 02/05/2019.
- CDC. Influenza. 2019. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>, consulté le 06/05/2019.
- CEN. Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte 2016. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/malaise-perde-connaissance-crise-comitiale-ladulte>, consulté le 02/05/2019.
- CEP. Oedème de Quincke et Anaphylaxie. 2017. Disponible sur : [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item\\_333\\_ANAPHYLAXIE-d.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_333_ANAPHYLAXIE-d.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Chatenoud L, Bach J-F. Immunologie. 6<sup>ème</sup> éd. Paris, Lavoisier, 2012.
- Chen RT, Hibbs B. (1998). Vaccine safety : current and future challenges. *Pediatr Ann*. 27, 445-455.
- Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. Rapport du comité. 2016. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/rapport-du-comite-dorientation/>, consulté le 02/05/2019.
- Conseil Fédéral. Loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (RS 811.11). 2018. Disponible sur : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20040265/index.html>, consulté le 02/05/2019.
- Cour des comptes. Rapport annuel 2018 de la Cour des comptes. 2018. Disponible sur : <https://www.ccomptes.fr/fr>, consulté le 02/05/2019.
- CPCMS. Formation chaîne du froid du Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage. 2018. Disponible sur: <http://cpcms.fr/formation/>, consulté le 02/05/2019.

- CPhA. Rôle du pharmacien dans la vaccination contre la grippe. 2018. Disponible sur : <https://www.pharmacists.ca/education-practice-resources/patient-care/influenza-resources/role-du-pharmacien-dans-la-vaccination-contre-la-grippe/?lang=en>, consulté le 02/05/2019.
- CPhA. Pharmacists Scope of Practice Canada. 2018a. Disponible sur : [https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/Scope%20of%20Practice%20in%20Canada\\_Jun2018F.pdf](https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/Scope%20of%20Practice%20in%20Canada_Jun2018F.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Crane J, Johnson J-C, Rutledge T-F, Wilbanks C-R. (1999). Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. *MMWR*. 29, 621-629.
- CRAT. Vaccin fièvre jaune. 2018. Disponible sur : [http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=17](http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=17), consulté le 02/05/2019.
- CSS Intitute, BSS. Rapport : "Vaccination en pharmacie : Inventaire et expérience des pharmacies". 2018. Disponible sur : <https://vaccinationenpharmacie.ch/assets/aktuelles/7-pharmasuisse-studie-impfen-2018-08-16.pdf>, consulté le 02/05/2019.
- Dans Ton Corps. 9 Bullshit sur les vaccins [mythobuster] [Vidéo]. 2017. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=TbYjyoIkb2U>, consulté le 02/05/2019.
- De Franco AL, Locksley R, Robertson M. Immunité, la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Bruxelles, De Boeck, 2009.
- DGS. Saúde sazonal. 2018. Disponible sur : <https://www.dgs.pt/>, consulté le 02/05/2019.
- Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2012. Saint-Denis, Inpes, coll, 2012.
- Drozd EM, Miller L, Johnsrud M. (2017). Impact of Pharmacist Immunization Authority on Seasonal Influenza Immunization Rates Across States. *Clin Ther*. 39, 1563-1580.
- Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. (2013). Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccines Immunother*. 9, 1763-1773.
- ECDC. Vaccine Scheduler in all countries of the European Union. 2019. Disponible sur : <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>, consulté le 02/05/2019.
- Elmer-Haerrig. L'administration d'un vaccin. 2014. Disponible sur : <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/administration-d-un-vaccin.html>, consulté le 02/05/2019.
- E-penser. Le vaccin - 41. [vidéo]. 2017. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=7ure01NtDBs>, consulté le 02/05/2019.
- Etancelin P. Numération globulaire et formule sanguine. Cours de pharmacie (DFASP1) à l'Université de Rouen, présenté en 2013.

- Euromomo. Mortality monitoring in Europe. 2019. Disponible sur : <http://www.euromomo.eu>, consulté le 06/05/2019.
- Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baciu G, Pitic C, *et al.* (2016). Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccines Immunother.* 13, 649-660.
- Farez MF, Correale. (2011). Immunizations and risk of multiple sclerosis : systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 258, 1197-1206.
- FSPF, UNPF, USPO, CERP France, Alliance Healthcare, Roche, *et al.* Data Matrix : support de la traçabilité du Médicament. 2007. Disponible sur : <https://fr.scribd.com/document/76705594/CIP-ACL-Les-Cahiers-01-Data-Matrix-Tracabilite>, consulté le 02/05/2019.
- Garçon N, Di Pasquale A. (2016). From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Hum Vaccines Immunother.* 13, 19-33.
- Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F. Vaccine adjuvants. *Understanding modern vaccines, Perspectives in Vaccinology.* 1, 89-113.
- Gautier A, Chemlal K, Jestin C, groupe Baromètre santé 2016. Adhésion à la vaccination en France : Résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2017 ; Hors-série Vaccination : p21-27.
- Gautier A, Verger P, Jestin C, groupe Baromètre santé 2016. Sources d'information, opinions et pratiques des parents en matière de vaccination en France en 2016. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2017a ; Hors-série Vaccination : p28-35.
- GAVI. Gavi, l'Alliance du Vaccin. 2018. Disponible sur : <https://www.gavi.org/fr/>, consulté le 02/05/2019.
- Gedde MM, Higgins DE, Tilney LG, Portnoy DA. (2000). Role of Listeriolysin O in Cell-to-Cell Spread of *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* 68, 999-1003.
- GEIG. Groupe d'Expertise et d'Information sur le Grippe ; Vaccination. 2018. Disponible sur : <http://www.grippe-geig.com/couverture-vaccinale.html>, consulté le 25/05/2019.
- GERES. Que faire en cas d'AES. 2016. Disponible sur : <https://www.geres.org/que-faire-en-cas-daes/>, consulté le 02/05/2019.
- Gervais A. (1972). A propos de la "peste " d'Athènes : Thucydide et la littérature de l'épidémie. *Bulletin de l'Association Guillaume Budé.* 31, 395-429.
- Gray GE, Bekker L-G. (2017). Hope for HIV control in southern Africa : the continued quest for a vaccine. *PLoS Med.* 14, e1002241.

- Government of South Australia. Pharmacist vaccination. 2018. Disponible sur : <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/Public+Content/SA+Health+Interne t/>, consulté le 17/12/2018.
- Government of Western Australia. Pharmacist influenza vaccination trial. 2018. Disponible sur : [https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/N\\_R/Pharmacist-influenza-vaccination-trial](https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/N_R/Pharmacist-influenza-vaccination-trial), consulté le 02/05/2019.
- GPM, Institut Viavoice. La confiance des Français à l'égard des professionnels de santé. 2013. Disponible sur : <https://www.gpm.fr/le-groupe/communication/communiqués-de-presse/1108-la-confiance-des-fran%C3%A7ais-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9gard-des-professionnels-de-sant%C3%A9.html>, consulté le 02/05/2019.
- Guérin N. (2007). Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. *Rev Médecine Interne*. 28, 3-8.
- Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection? Paris, Le muscadier, 2015.
- Guimier L. Rapport annuel d'activité 2016-2017 de la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes) : "La résistance aux vaccinations : d'un défi de santé publique à un enjeu de société". 2017. Disponible sur : <https://www.derives-sectes.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/rapports-annuels/rapport-annuel-dactivite-2016-2017>, consulté le 02/05/2019.
- Haggan. How pharmacy helped in this year's flu season. 2018. Disponible sur : <https://ajp.com.au/news/how-pharmacy-helped-in-this-years-flu-season/>, consulté le 02/05/2019.
- Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. (2002). Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 21, 399-405.
- HAS. Avis de la Commission de Transparence du 6 juillet 2016 : lidocaïne, prilocaïne. 2016. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/>, consulté le 02/05/2019.
- HAS. Organigramme de la gouvernance de la HAS. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_641703/fr/organigramme-de-la-gouvernance-de-la-has](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_641703/fr/organigramme-de-la-gouvernance-de-la-has), consulté le 02/05/2019.
- HAS. Commission technique des vaccinations. 2017a. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations), consulté le 02/05/2019.
- HAS. La commission de la transparence précise et adapte ses principes d'évaluation des médicaments. 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments), consulté le 02/05/2019.

- HCAAM. Rapport pour l'avenir de l'assurance maladie. 2004. Disponible sur : <http://www.securite-sociale.fr/Rapport-pour-l-avenir-de-l-assurance-maladie-23-janvier-2004>, consulté le 02/05/2019.
- HCSP. Rapport "Aluminium et vaccins". 2013. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Accueil>, consulté le 02/05/2019.
- Hoey. Australian Pharmacist : Making a point: Pharmacist immunisation in 2018. Australian Pharmacist. 2018. Disponible sur : <https://www.australianpharmacist.com.au/making-a-point/>, consulté le 02/05/2019.
- Hook S, Windle J. (2013). Community pharmacy influenza immunisation increases vaccine uptake and gains public approval. *Aust N Z J Public Health*. 37, 489-490.
- IMAC. Community pharmacist vaccination. 2019. Disponible sur : <http://www.immune.org.nz/pharmacists>, consulté le 02/05/2019.
- Infarmed. Portaria n.º1429/2007, de 2 de Novembro, define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. 2007. Disponible sur : <http://www.infarmed.pt/>, consulté le 02/05/2019.
- InfoVac France. La question du jour. 2019. Disponible sur : [https://www.infovac.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=667:la-question-du-jour-4&catid=23&Itemid=119](https://www.infovac.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=667:la-question-du-jour-4&catid=23&Itemid=119), consulté le 02/05/2019.
- INPES. Vaccination chez les adultes immunodéprimés. 2015. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Vaccination-adultes-immunodeprimes-brochure>, consulté le 02/05/2019.
- INPES. Grippe : Pour réduire les risques de transmission. 2018. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/grippes/index.asp>, consulté le 02/05/2019.
- INSERM. Grippe : Améliorer les moyens de lutte contre une maladie pas si banale. 2017. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/information-en-santé/dossiers-information/grippe>, consulté le 06/05/2019.
- INSERM. Vacciner, c'est protéger. 2018. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/vacciner-cest-protoger/32352/>, consulté le 02/05/2019.
- Institut Français de l'Éducation. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. 2018. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-organes-et-tissus-lymphoïdes/les-plaques-de-peyer>, consulté le 02/05/2019.
- Institut Pasteur. Troisième époque : 1877-1887. 2016. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887>, consulté le 02/05/2019.
- Institut Viavoice. Baromètre de confiance à l'égard des professionnels de santé. 2010. Disponible sur : <http://www.institut-viavoice.com/wp->

content/uploads/2010/05/barometre\_de\_cconfiance\_a\_legard\_des\_professionnels\_de\_santemai-2010.pdf, consulté le 02/05/2019.

- Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. (2009). Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 163, 469-472.
- Irish Pharmacy Union. Pharmacy Flu Vaccination Service. 2017. Disponible sur : <https://ipu.ie/home/flu-vaccination/>, consulté le 02/05/2019.
- Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, *et al.* (2016). Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates : A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 34, 5708-5723.
- Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, *et al.* (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet.* 391, 1285-1300.
- Jacinto IP, Costa S, Horta MR, Mendes Z, Torre C, Guerreiro JP, *et al.* (2015). Serviço de vacinação nas farmácias portuguesas. *Rev Port Farmacoter.* 7, 160-166.
- Johnsen. Ontario expands list of vaccinations Canadian pharmacists can administer. 2016. Disponible sur : <https://www.drugstorenews.com/pharmacy/ontario-expands-list-vaccinations-canadian-pharmacists-can-administer/>, consulté le 02/05/2019.
- Jolley D, Douglas KM. (2014). The effects of anti-vaccine conspiracy theories on vaccination intentions. *PloS One.* 9, e89177.
- Jorgensen P, Mereckiene J, Cotter S, Johansen K, Tsoлова S, Brown C. (2018). How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015. *Vaccine.* 36, 442-452.
- Kissling E, Rose A, Emborg H-D, Gherasim A, Pebody R, Pozo F *et al.* (2019). Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness : six European studies, october 2018 to january 2019. *Euro Surveill.* 24.
- Langer-Gould A, Jacobsen SJ, Hechter R. (2014). Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA neurol.* 71, 1506-1513.
- Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, *et al.* (2016). The State of Vaccine Confidence 2016 : Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine.* 12, 295-301.
- Lau ETL, Campbell C, Glass B, Drivandi A, Nissen L. (2014). Australia's first Pharmacist Immunisation Pilot - who did pharmacists inject? *Australasian Pharmaceutical Science Association.* (Unpublished).
- LEEM. Comment la qualité et la sécurité des vaccins sont-elles assurées ? 2016. Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/comment-la-qualite-et-la-securite-des-vaccins-sont-elles-assurees>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/13/SANX0400122L/jo/texte>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Code de la santé publique août 9, 2004a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Règlement R4235-62. Code de la santé publique. 2004b. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=DB39A29F3F8001060EEF0174B4B0F41A.tplgfr30s\\_3?idArticle=LEGIARTI000006913719&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180409&categorieLien=id&oldAction=](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=DB39A29F3F8001060EEF0174B4B0F41A.tplgfr30s_3?idArticle=LEGIARTI000006913719&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180409&categorieLien=id&oldAction=), consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Règlement R4235-48. Code de la santé publique. 2004c. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=DB39A29F3F8001060EEF0174B4B0F41A.tplgfr30s\\_3?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180409&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=DB39A29F3F8001060EEF0174B4B0F41A.tplgfr30s_3?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180409&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=), consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. JORF. 2005. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000812853&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article L1411-11. Code de la santé publique. 2009. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BCF2A4FDC1880E5B1E30A81542EFAB4B.tplgfr37s\\_3?idArticle=LEGIARTI000020890179&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20160127](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BCF2A4FDC1880E5B1E30A81542EFAB4B.tplgfr37s_3?idArticle=LEGIARTI000020890179&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20160127), consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique. 2009a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000020890192&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110413>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article L4151-2 modifié par la LOI n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 127. Code de la santé publique. 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688928&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination. Code de la santé publique. 2016a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/6/2/AFSP1608429D/jo/texte>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 10 octobre 2016 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer. Code de la santé publique. 2016b. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033259688&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article R1335-1. Code de la santé publique. 2016c. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI0000060910436&dataTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 06/05/2019.

Légifrance. Loi n° 2017-220 du 23 février 2017 ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant sur la simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé. Code de la santé publique. 2017. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/2/23/AFSP1622342L/jo/texte>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018. Code de la santé publique. 2017a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 10 mai 2017 Pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. Code de la santé publique. 2017b. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034677446&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article L 3111-1. Code de la santé publique. 2018. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire. Code de la santé publique, 2018a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/1/25/SSAP1732098D/jo/texte>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Article L 3111-2. Code de la santé publique. 2018b. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 8 juin 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. 2018b. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E9CF7C53020F89C0F5AE5BFDA52F068.tplgr36s\\_3?cidTexte=JORFTEXT000037057944&dateTexte=20180614](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E9CF7C53020F89C0F5AE5BFDA52F068.tplgr36s_3?cidTexte=JORFTEXT000037057944&dateTexte=20180614), consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 - Art 59. Code de la santé publique. 2018d. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=97A0A75C23F9C7AC1B8601426B9A327D.tplgr38s\\_1?idArticle=JORFARTI000037847687&cidTexte=J](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=97A0A75C23F9C7AC1B8601426B9A327D.tplgr38s_1?idArticle=JORFARTI000037847687&cidTexte=J)

ORFTEXT000037847585&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Décret n°2019-357 du 23 avril 2019 relatif à la vaccination par les pharmaciens d'officine. 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038409863&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste et les conditions des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer et donnant lieu à la tarification d'honoraire en application du 14° de l'article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale. 2019a. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038409885&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1-A du code de la santé publique. 2019b. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038409906&categorieLien=id>, consulté le 02/05/2019.

Légifrance. Arrêté du 23 avril 2019 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine. 2019c. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038409892&dateTexte=20190506>, consulté le 06/05/2019.

Lévy-Bruhl D. Définition et conditions d'éradication d'une maladie infectieuse. 20<sup>ème</sup> Colloque sur le Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses. 27 mars 2015; Paris, France.

MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. (2015). Vaccine hesitancy : Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 33, 4161-4164.

Masson J-D, Crépeaux G, Authier F-J, Exley C, Gherardi RK. (2017). Adjuvants aluminiques des vaccins : analyse critique des études toxicocinétiques de référence. *Ann Pharm Fr*. 75, 245-256.

McNeil MM, DeStefano F. (2018). Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 141, 463-472.

Mesvaccins.net. Les vaccins. (2019). Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>, consulté le 06/05/2019.

Millon A. La gestion d'une crise sanitaire : la pandémie de grippe A (H1N1). 2011. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r10-270/r10-2701.pdf>, consulté le 02/05/2019.

Ministère des Solidarités et de la Santé. Informations et conseils sur l'hémophilie. 2006. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hemophilie\\_info.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hemophilie_info.pdf), consulté le 06/05/2019.

- Ministère des Solidarités et de la Santé. La fixation des prix et du taux de remboursement. 2016. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>, consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Le CEPS (Comité économique des produits de santé). Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>, consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier vaccinal dans les armées 2018. 2018a. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/>, consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2019.pdf), consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables. 2019a. Disponible sur : [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil), consulté le 02/05/2019.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Carte postale du calendrier simplifié des vaccinations 2019. 2019b. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildocFB.asp?numfiche=1175>, consulté le 02/05/2019.
- Ministry of Health. Public Health Surveillance - Influenza surveillance in New Zealand 2016. 2017. Disponible sur : <https://surv.esr.cri.nz/>, consulté le 02/05/2019.
- Ministry of Health. Immunisation Handbook 2017. 2018. Disponible sur : <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017>, consulté le 02/05/2019.
- Miviludes. Rapport au Premier ministre (2015). 2016. Disponible sur : <https://www.derives-sectes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/Miviludes%20rapport%202015%20web.pdf>, consulté le 06/05/2019.
- Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, *et al.* (2018). Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases – A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 36(12):1548-1555.
- MSSS Québec. Protocole d'immunisation de Québec-Administration des produits immunisants. 2018. Disponible sur : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/prev/vaccination/piq-administration-des-produits-immunisants/preparation-des-produits-immunisants/>, consulté le 02/05/2019.

- NHS England, NHS Employers, Pharmaceutical Services Negotiating Committee. As the employers' organisation for the NHS in England. 2015. Disponible sur : [http://www.nhsemployers.org/sitecore/content/nhs\\_confederation/home/confed18](http://www.nhsemployers.org/sitecore/content/nhs_confederation/home/confed18), consulté le 02/05/2019.
- NSW Government. Influenza vaccination by pharmacists. 2018. Disponible sur : <https://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Pages/pharmacist-vaccination.aspx>, consulté le 02/05/2019.
- ODF. Ordem dos Farmacêuticos. 2018. Disponible sur : <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/>, consulté le 02/05/2019.
- OECD. Health care use - Influenza vaccination rates - OECD Data. 2019. Disponible sur : <http://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm>, consulté le 02/05/2019.
- Office fédéral de la santé publique. Plan de vaccination Suisse 2018. 2018. Disponible sur : <https://www.infovac.ch/fr/>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020. 2013. Disponible sur : [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/DoV\\_GVAP\\_2012\\_2020/fr/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/DoV_GVAP_2012_2020/fr/), consulté le 02/05/2019.
- OMS. Vaccination Pratique : Guide à l'usage des personnels de santé. 2015. Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206455/9789242549096\\_fre.pdf;jsessionid=E26217ECB16B929ACA74E0B442DDF46E?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206455/9789242549096_fre.pdf;jsessionid=E26217ECB16B929ACA74E0B442DDF46E?sequence=1), consulté le 02/05/2019.
- OMS. Vacciner sans douleur. 2015a. Disponible sur : <http://www.who.int/features/2015/vaccinations-made-friendly/fr/>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Vaccination Pratique : Guide à l'usage des personnels de santé. 2015. Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206455/9789242549096\\_fre.pdf;jsessionid=E26217ECB16B929ACA74E0B442DDF46E?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206455/9789242549096_fre.pdf;jsessionid=E26217ECB16B929ACA74E0B442DDF46E?sequence=1), consulté le 02/05/2019.
- OMS. Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques? 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/features/qa/vaccination-antibiotic-resistance/fr/>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Dix faits sur la vaccination. 2018. Disponible sur : <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/fr/>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Composants des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins. 2018a. Disponible sur : <http://fr.vaccine-safety-training.org/composants-des-vaccins.html>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Ce qu'il faut savoir sur la grippe saisonnière. 2018b. Disponible sur : [https://www.who.int/mediacentre/infographic/influenza/seasonal-influenza-30january2018\\_fr.png](https://www.who.int/mediacentre/infographic/influenza/seasonal-influenza-30january2018_fr.png), consulté le 02/05/2019.

- OMS. La chaîne du froid. WHO. 2018d. Disponible sur : <http://www.who.int/immunization/documents/en/>, consulté le 02/05/2019.
- OMS. Vaccination, vaccins et produits biologiques. 2018e. Disponible sur : [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/fr/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/fr/), consulté le 02/05/2019.
- OMS. Grippe saisonnière. 2019. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(saesonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(saesonal)), consulté le 06/05/2019.
- OMS. Programme mondial de lutte contre la grippe. 2019a. Disponible sur : <https://www.who.int/influenza/fr>, consulté le 06/05/2019.
- ONP. La lettre 73. 2016. Disponible sur : <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-73/>, consulté le 02/05/2019.
- ONP. Nombre d'officines. 2018. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines>, consulté le 02/07/2018.
- ONP. Expérimentation de la vaccination à l'officine. 2018a. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>, consulté le 02/10/2018.
- ONP. Réunion prévention de la spilf 2018. 2018b. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/fr/edition-2018.html>, consulté le 02/05/2019.
- ONP. Expérimentation de la vaccination à l'officine. 2019. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>, consulté le 02/05/2019.
- Open Health Company. IAS<sup>®</sup> Vaccination contre la grippe saisonnière. 2018. Disponible sur: <http://www.openhealth.fr/suivi-epidemiologique-temps-reel/ias-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere>, consulté le 02/05/2019.
- Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, *et al.* (2017). Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ.* 95, 629-638.
- Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder : a critical review of published original data. *Pediatrics.* 114, 793-804.
- Patel AR, Breck AB, Law MR. (2018). The impact of pharmacy-based immunization services on the likelihood of immunization in the United States. *J Am Pharm Assoc.* 58, 505-514.
- PHARMAC. Decision to fund the provision of influenza vaccine in pharmacies. 2017. Disponible sur : <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2017-03-15-influenza-vaccine-pharmacy>, consulté le 02/05/2019.

- PHARMAC. Influenza vaccine in pharmacies. 2017a. Disponible sur : <https://www.pharmac.govt.nz/news/consultation-2016-02-03-influenza-vaccine-pharmacy/>, consulté le 02/05/2019.
- PharmaSuisse. Collecte de données par les pharmacies concernant la campagne de vaccination antigrippale 2016/2017 (pour chaque canton autorisant la vaccination en pharmacie et toute la Suisse). 2017. Disponible sur : <https://www.pharmasuisse.org/data/docs/fr/9449/Collecte-de-données-par-les-pharmacies-concernant-la-campagne-de-vaccination-antigrippale-2016-2017.pdf?v=1.0>, consulté le 02/05/2019.
- PharmaSuisse. Carte de la vaccination en pharmacie. 2018. Disponible sur : <https://vaccinationenpharmacie.ch/>, consulté le 02/05/2019.
- Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, 2018. 5<sup>ème</sup> éd. Paris, Alinéa Plus, 2017.
- Pinto. Experiencias internacionales de participación del farmacéutico en inmunización. 21 Congreso Nacional Farmaceutico [Symposium]. 2017. Disponible sur : <https://congresofarmaceuticocogcof.org/>, consulté le 02/05/2019.
- Pivette M, Auvigne V, Guérin P, Mueller JE. (2017). Suivi en quasi-temps réel de la vaccination contre la grippe chez les 65 ans et plus en France à partir des ventes de vaccins en pharmacie. 65(2):119-124.
- Plotkin S. (2009). Vaccines : the fourth century. *Clin Vaccine Immunol.* 16, 1709-1719.
- Plotkin S. (2014). History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci.* 111, 12283-12287.
- Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, *et al.* (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children : two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet.* 374, 1339-1350.
- PSA. Australians endorse pharmacist vaccinations. 2018. Disponible sur : <https://www.psa.org.au/pharmacist-vaccinations/>, consulté le 02/05/2019.
- PSI. Evaluation of the Seasonal Influenza Vaccination Service in Pharmacy. 2015. Disponible sur : [https://www.thepsi.ie/Libraries/Pharmacy\\_Practice/PSI\\_2014\\_15\\_Report\\_on\\_Seasonal\\_Influenza\\_Vaccination\\_Service.sflb.ashx](https://www.thepsi.ie/Libraries/Pharmacy_Practice/PSI_2014_15_Report_on_Seasonal_Influenza_Vaccination_Service.sflb.ashx), consulté le 02/05/2019.
- PSI. Patient Feedback on the Flu Vaccination Service Provided in Pharmacies. 2016. Disponible sur : [https://www.thepsi.ie/Libraries/Pharmacy\\_Practice/Report\\_on\\_Patient\\_Feedback\\_on\\_the\\_Flu\\_Vaccination\\_Service\\_Provided\\_in\\_Pharmacies.sflb.ashx](https://www.thepsi.ie/Libraries/Pharmacy_Practice/Report_on_Patient_Feedback_on_the_Flu_Vaccination_Service_Provided_in_Pharmacies.sflb.ashx), consulté le 02/05/2019.
- PSI. Flu vaccination. 2019. Disponible sur : [https://www.thepsi.ie/gns/Pharmacy\\_Practice/practice-guidance/PharmacyServices/Vaccination\\_Service/Evaluation\\_of\\_the\\_Seasonal\\_Influenza\\_Vaccine.aspx](https://www.thepsi.ie/gns/Pharmacy_Practice/practice-guidance/PharmacyServices/Vaccination_Service/Evaluation_of_the_Seasonal_Influenza_Vaccine.aspx), consulté le 06/05/2019.

- PSNC. Final flu vaccination figures for 2017/18 published by NHS BSA. 2018. Disponible sur : <https://psnc.org.uk/our-news/final-flu-vaccination-figures-for-2017-18-published-by-nhs-bsa/>, consulté le 02/05/2019.
- PSNZ. Pharmacist vaccination. 2018. Disponible sur : [https://www.psnz.org.nz/Story?Action=View&Story\\_id=73](https://www.psnz.org.nz/Story?Action=View&Story_id=73), consulté le 02/05/2019.
- PSNZ. Influenza vaccine reclassification application. 2018a. Disponible sur : <https://medsafe.govt.nz/profs/class/Agendas/Agenda60/6.3.1-PSNZ-Influenza-Vaccine-Reclassification-Application-Jan-18.pdf>, consulté le 06/05/2019.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide : Vaccine Administration Practices. 2017. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>, consulté le 02/05/2019.
- QualityWatch. Couverture vaccinale. 2018. Disponible sur : <http://www.qualitywatch.org.uk/indicator/population-vaccination-coverage>, consulté le 02/05/2019.
- Rothholz MC. (2011). Pharmacist-provided immunization compensation and recognition: White paper summarizing APhA/AMCP stakeholder meeting: American Pharmacists Association and Academy of Managed Care Pharmacy. *J Am Pharm Assoc.* 51, 704-712.
- Rotivel Y, Goudal M, Perrin P, Tordo N. (2002). Une histoire de la vaccination contre la rage. *Virologie.* 6, 89-104.
- SAGE. SAGE assessment reports WHO. 2018. Disponible sur : [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/sage\\_assessment\\_reports/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/sage_assessment_reports/en/), consulté le 02/05/2019.
- Saliou P, Girard M. (2005). De Jenner et Pasteur à la vaccinologie. *Thérapie.* 60, 201-204.
- Santé publique France. Couverture vaccinale. 2015. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Sources-de-donnees>, consulté le 02/05/2019.
- Santé publique France. Missions et actions. 2016. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/Sante-publique-France/Qui-sommes-nous/Missions-et-actions>, consulté le 02/05/2019.
- Santé Publique France. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 16. 2018. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>, consulté le 02/05/2019.
- Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018. 2018a. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin>

epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018, consulté le 02/05/2019.

Santé publique France. Couverture vaccinale contre la grippe par département, par saison et dans chaque groupe d'âge. 2018b. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe/Infra-nationales/Couverture-vaccinale-grippe-par-departement-par-saison-et-dans-chaque-groupe-d-age>, consulté le 02/05/2019.

Santé publique France. Bulletin hebdomadaire grippe - semaine 04. 2019. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-4.-Saison-2018-2019>, consulté le 02/05/2019.

Seine Maritime Attractivité. Le zonage des unités urbaines de Seine-Maritime en Aout 2017. 2017. Disponible sur : <https://www.seine-maritime-attractivite.com/sites/default/files/upload/actualites-documents/etudes-documents/Le%20zonage%20des%20unit%C3%A9s%20urbaines%20de%20Seine-Maritime%20-%202017.pdf>, consulté le 02/05/2019.

Sheshtyn P. New year, new pharmacist vaccines. 2019. Disponible sur : <https://ajp.com.au/news/new-year-new-pharmacist-vaccines/>, consulté le 02/05/2019.

Sheshtyn P. Pharmacist vaccination: where we are now. 2017. Disponible sur : <https://ajp.com.au/news/pharmacist-vaccination-now/>, consulté le 02/05/2019.

State Government of Victoria. Victorian Pharmacist administered vaccination guidelines. 2018. Disponible sur : <https://www2.health.vic.gov.au:443/public-health/immunisation/immunisers-in-victoria/pharmacist-immunisers/guidelines>, consulté le 02/05/2019.

Steyer TE, Ragucci KR, Pearson WS, Mainous AG. (2004). The role of pharmacists in the delivery of influenza vaccinations. *Vaccine*. 22, 1001-1006.

Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team. (2009). Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther*. 31, Suppl B, S48-S76.

Tasmanian Government. Executive Summary of Tasmanian Pharmacist Administered Influenza Vaccination Program. 2016. Disponible sur : [https://www.dhhs.tas.gov.au/publichealth/communicable\\_diseases\\_prevention\\_unit/immunisation/publications/executive\\_summary\\_of\\_tasmanian\\_pharmacist\\_administered\\_influenza\\_vaccination\\_program](https://www.dhhs.tas.gov.au/publichealth/communicable_diseases_prevention_unit/immunisation/publications/executive_summary_of_tasmanian_pharmacist_administered_influenza_vaccination_program), consulté le 02/05/2019.

The College of Physicians of Philadelphia. The Future of Immunization. 2018. Disponible sur : <https://www.historyofvaccines.org/index.php/content/articles/future-immunization>, consulté le 02/05/2019.

The Health Foundation, nuffieldtrust. Flu vaccinations. 2018. Disponible sur : <http://www.qualitywatch.org.uk/indicator/adult-flu-vaccination-coverage-england-and-internationally>, consulté le 02/05/2019.

Tolou H. L'abandon du thiomersal pour la conservation des vaccins fait débat aux Etats-Unis. 2013. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/3781-l-abandon-du-thiomersal-pour-la-conservation-des-vaccins-fait-debat-aux-etats-unis>, consulté le 02/05/2019.

UNICEF. Programme de vaccination. 2018. Disponible sur : <https://www.unicef.org/fr/vaccination>, consulté le 02/05/2019.

USPO. Publications. 2018. Disponible sur : <https://www.facebook.com/145918968882519/photos/a.155837467890669/967333406741067/?type=3&theater>, consulté le 02/05/2019.

USPO. Officines Avenir, le magazine des officinaux qui anticipent n°18 mai 2018. 2018a. Disponible sur : <https://www.uspo.fr/>, consulté le 02/05/2019.

Vaccination info Service. Composition des vaccins. 2017. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>, consulté le 02/05/2019.

Vaccination info Service. Contre-indications à la vaccination. 2017a. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination>, consulté le 02/05/2019.

Vaccination info Service. Prescription et administration d'un vaccin - Où se faire vacciner? 2017b. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Prescription-et-administration-d-un-vaccin>, consulté le 02/05/2019.

Vaccination info Service. Bénéfices de la vaccination. 2018. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>, consulté le 02/05/2019.

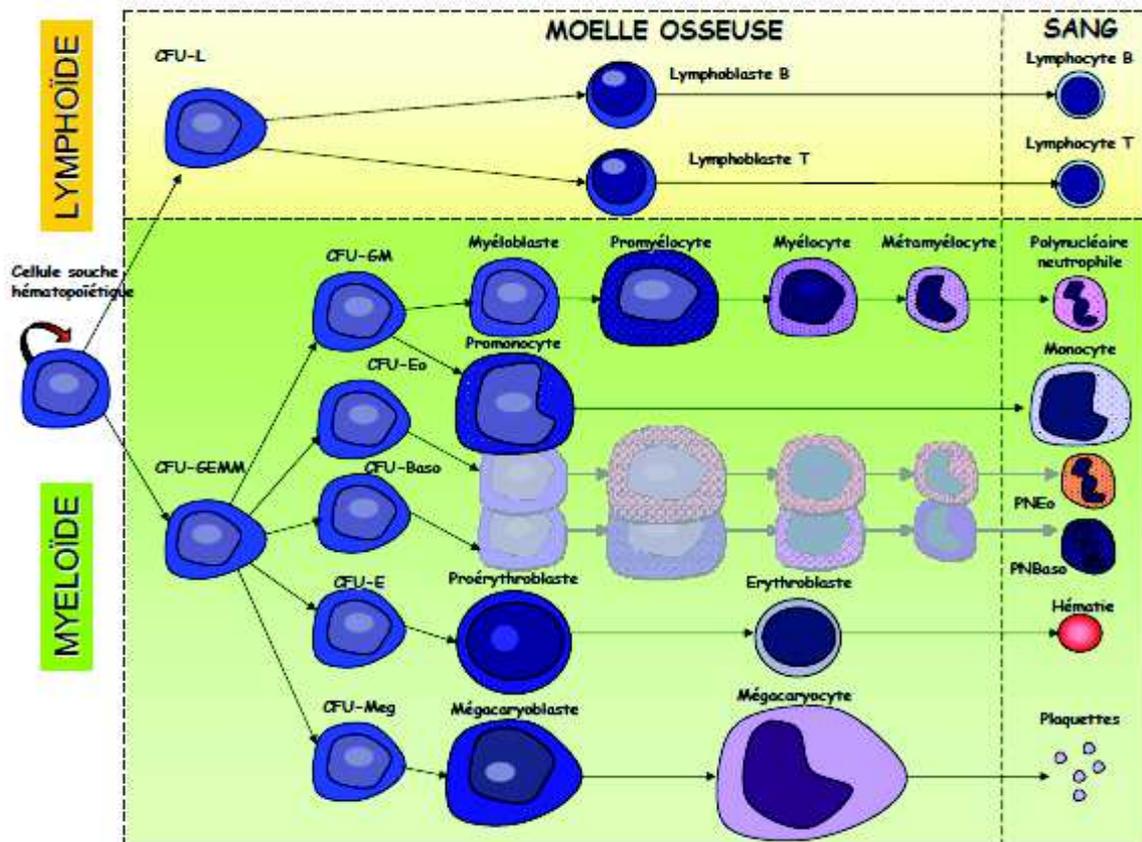
Vaccination info Service. Prescription et administration d'un vaccin - Qui peut vacciner? 2018a. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Prescription-et-administration-d-un-vaccin>, consulté le 02/05/2019

Vaccination info Service. Perception et adhésion à la vaccination en France. 2018b. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination-en-France>, consulté le 02/05/2019.

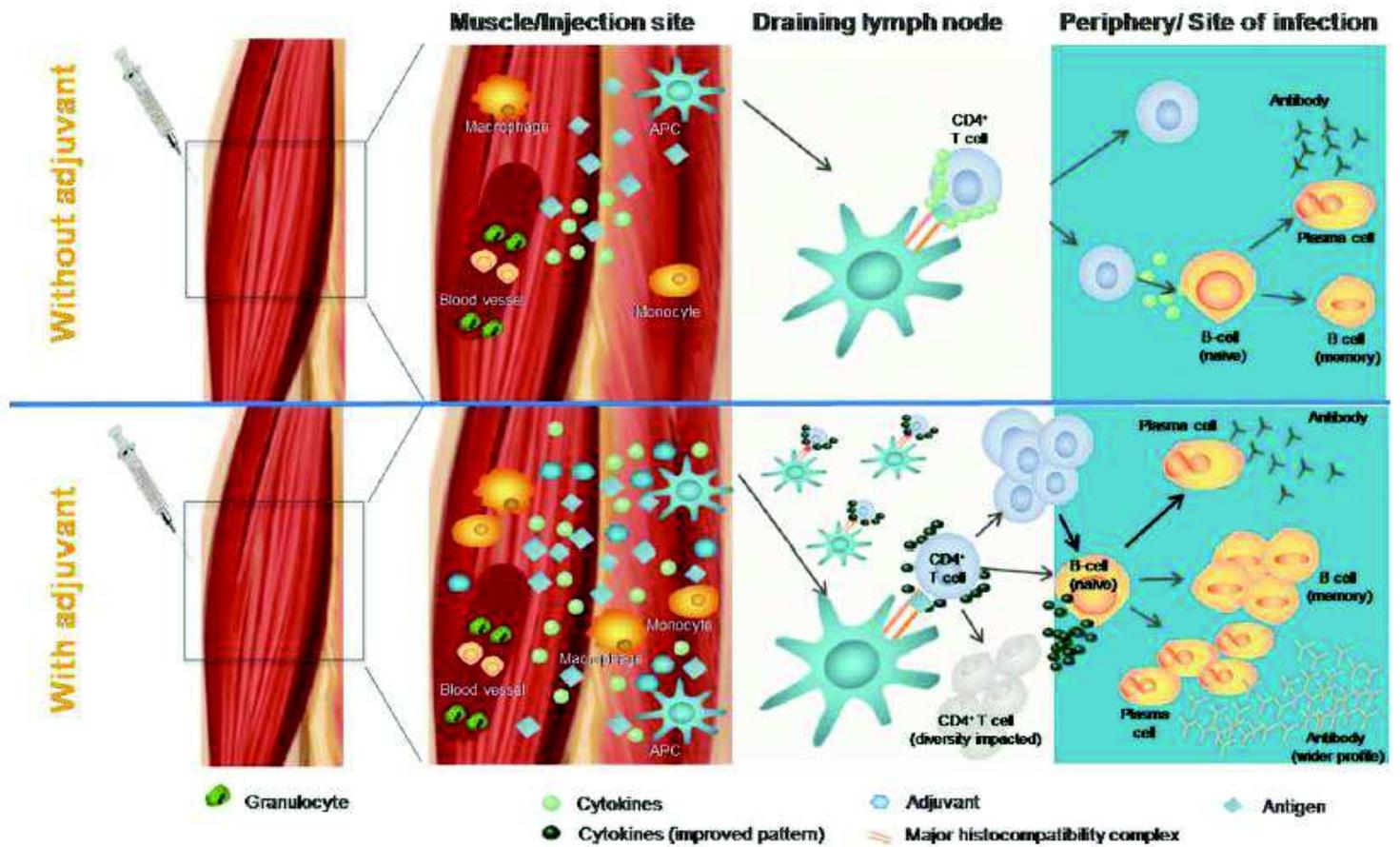
Vaccination info Service. Histoire d'une polémique : vaccin ROR et autisme. 2018c. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme>, consulté le 06/05/2019.

- Vallée J, Attimonelli-Melin L, Charles R. (2017). Analysis of immunization practices in primary care. *Médecine*. 13, 211-218.
- Verger P, Collange F, Fressard L, Bocquier A, Gautier A, Pulcini C, *et al.* (2016). Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 21.
- Vergier N, Chaput H. Désert médicaux : comment les définir? Comment les mesurer? 2017. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dd17.pdf>, consulté le 02/05/2019.
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, *et al.* (2015). An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J*. 34, 983-991.
- Vidal. Infanrix hexa pdre/susp p susp inj en seringue préremplie, contre-indications. 2019. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/Medicament/infanrix\\_hexa-18590-contre-indications.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/infanrix_hexa-18590-contre-indications.htm), consulté le 02/05/2019.
- Vidal. Remicade 100 mg pdre p sol diluer p perf. 2019a. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286-interactions.htm>, consulté le 02/05/2019.
- Vidal. Zostavax pdre/solv p susp inj en ser. 2019b. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/Medicament/zostavax-74474-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/zostavax-74474-effets_indesirables.htm), consulté le 02/05/2019.
- Wakefield AJ. (1999). MMR vaccination and autism. *The Lancet*. 354, 949-950.
- Watanabe M, Nagai M. (2005). Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future. *Expert Rev Vaccines*. 4, 173-184.
- Whitney C, Zhou F, Singleton J, Schuchat A. (2016). Benefits from Immunization During the Vaccines for Children Program Era in the United States, 1994-2013. *MMWR*. 63, 352-355.
- Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, *et al.* (2015). Efficacy, safety and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 386, 1457-1464.

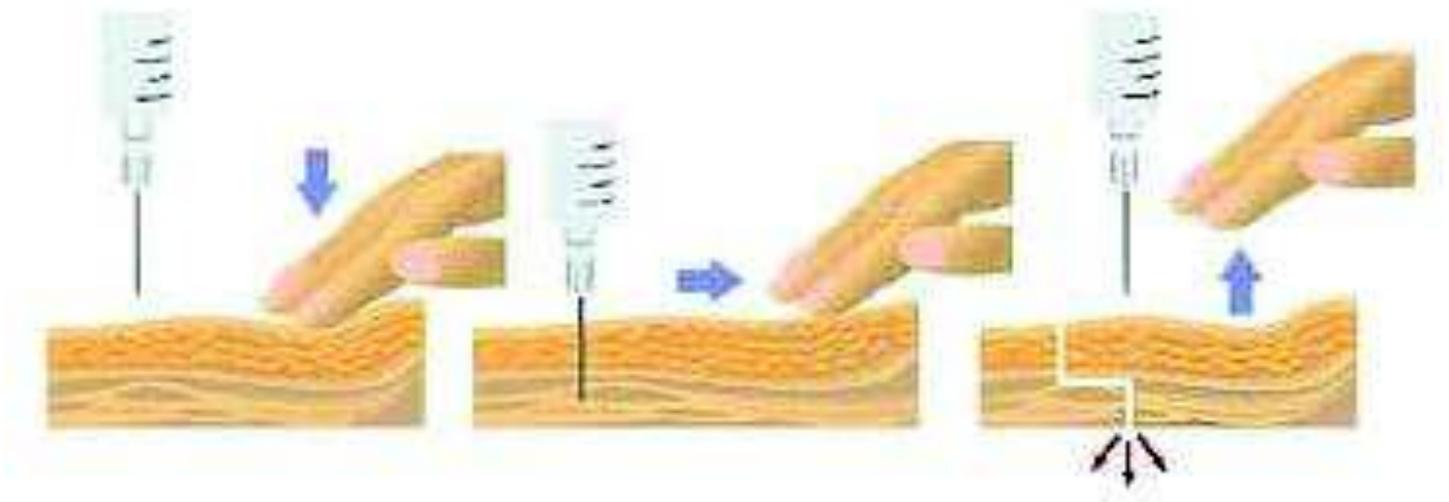
Annexe 1 : lignée cellulaire myéloïde et lymphoïde (Etancelin 2013).



Annexe 2 : Mode d'action général des adjuvants lors d'une vaccination selon (Garçon et Di Pasquale 2016) et adapté de (Garçon et al. 2011).



Annexe 3 : Technique d'injection intramusculaire en « Z » (Elmer-Haerrig 2014).



# GRIPPE : POUR RÉDUIRE LES RISQUES DE TRANSMISSION

1

**LAVEZ-VOUS LES MAINS PLUSIEURS FOIS PAR JOUR**  
AVEC DU SAVON OU UTILISEZ UNE SOLUTION HYDROALCOOLIQUE



2

**UTILISEZ UN MOUCHOIR EN PAPIER POUR ÉTERNUER  
OU TOUSSER, PUIS JETEZ-LE DANS UNE POUBELLE ET LAVEZ-VOUS LES MAINS**

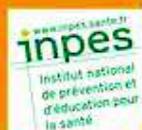


3

**SI VOUS AVEZ DES SIGNES DE GRIPPE,  
(FIÈVRE, TOUX, COURBATURES, FATIGUE...),  
CONTACTEZ VOTRE MÉDECIN**



**POUR TOUTE INFORMATION :** [www.pandemie-grippale.gouv.fr](http://www.pandemie-grippale.gouv.fr) - 0825 302 302 (0,15 euro/min depuis un poste fixe)  
Unités d'accueil et de soins en langue des signes en France : [www.patients-sourds.sante.gouv.fr](http://www.patients-sourds.sante.gouv.fr)



[www.inpes.sante.fr/lst](http://www.inpes.sante.fr/lst)

## Annexe 5 : Ce qu'il faut savoir de la grippe saisonnière.

# Ce qu'il faut savoir sur la grippe saisonnière

La grippe est une maladie causée par les virus grippaux saisonniers. Ces virus se propagent d'une personne à l'autre.

## Comment reconnaître la grippe?



Fièvre élevée soudaine



Mal de tête



Toux ou mal de gorge



Douleurs musculaires

## Que faire quand vous avez la grippe?



Couvrez votre bouche quand vous toussiez, ou éternuez dans votre bras / coude ou dans un mouchoir



Lavez-vous les mains fréquemment



Reposez-vous



Buvez beaucoup d'eau et mangez des aliments nutritifs



Consultez un médecin, si vous ne vous améliorez pas, ou si vous faites partie d'un groupe à risque élevé



Organisation mondiale de la Santé

Programme  
**D'URGENCES**  
SANITAIRES

## Comment prévenir la grippe?

**Se faire vacciner contre la grippe chaque année est le meilleur moyen de prévenir la grippe**



La vaccination est particulièrement importante pour les personnes à haut risque de complications secondaires suite à une grippe :

- femmes enceintes
- les personnes de plus de 65 ans
- les enfants de 6 mois à 5 ans
- les personnes souffrant de problèmes de santé chroniques
- les personnes qui vivent avec, ou prennent soin des personnes à haut risque

# CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT AVEC EXPOSITION AU SANG OU À DES PRODUITS BIOLOGIQUES

NOTICE À AFFICHER ET À REMETTRE AU PERSONNEL LOQS D'UN ACCIDENT

01

## PREMIERS SOINS À FAIRE D'URGENCE



### PLAIES ET BLESSURES

- Ne pas faire saigner.
- Nettoyage immédiat de la zone cutanée lésée à l'eau et au savon puis rinçage.
- Antiseptique à large spectre (Dakin ou eau de Javel à 2,0% de chlore actif diluée au 1/5), ou à défaut polyvidone iodée en solution dermatique.

### CONTACT DIRECT DU LIQUIDE BIOLOGIQUE SUR PEAU LÉSÉE

- Mêmes protocoles de nettoyage et d'antiseptie de la zone atteinte que précédemment.

### PROJECTION SUR MUCQUEUSES ET YEUX

- Rincer abondamment à l'eau ou au sérum physiologique (au moins 5 minutes).

02

## CONTACTER IMMÉDIATEMENT LE MÉDECIN RÉFÉRENT



### QUI ÉVALUE LE RISQUE INFECTIEUX

- Infection VIH (par test rapide VIH), Hépatites B et C, autres infections.

### QUE VOUS RENSEIGNE DES MÉDECINS À TENER

- Une prophylaxie (traitement post-exposition au VIH, immunoglobulines spécifiques anti-VIH, m - vaccination) peut vous être proposée. Elle se fait avec une information préalable sur ses effets et son déroulement. Elle nécessite votre consentement. Le traitement doit être débuté dans les heures qui suivent l'accident (de préférence dans les 4 heures).

03

## CONTACTER ENSUITE LE MÉDECIN DU TRAVAIL



### POUR DÉCLARER L'ACCIDENT DU TRAVAIL

- Les modalités pratiques varient d'un établissement à l'autre et d'un régime social à l'autre, d'informer auprès du médecin du travail, du cadre ou du bureau du personnel.

### POUR ASSURER UN SUIV CLINIQUE ET SÉROLOGIQUE ADAPTÉ (VIH, VHC, VHB)

**DANS TOUS LES CAS, ANALYSER LES CIRCONSTANCES DE L'ACCIDENT,  
AVEC LE MÉDECIN DU TRAVAIL, AFIN D'ÉVITER QU'IL NE SE REPRODUISE.**

En l'absence de médecin référent sur le site, vous pouvez contacter la ligne Sida Info Service au 0 800 840 800 pour obtenir les coordonnées du dispositif d'accueil le plus proche.



LFR de médecine Site Béchar - Université Diderot Paris 7  
16 rue Henri Huchard - 75010 Paris Cedex 10  
Tél. : 01 57 27 74 70 - Fax : 01 57 27 77 01  
E-mail : [geres@geres.org](mailto:geres@geres.org)  
Internet : [www.geres.org](http://www.geres.org)

Cette affiche a été réalisée avec le concours de la :

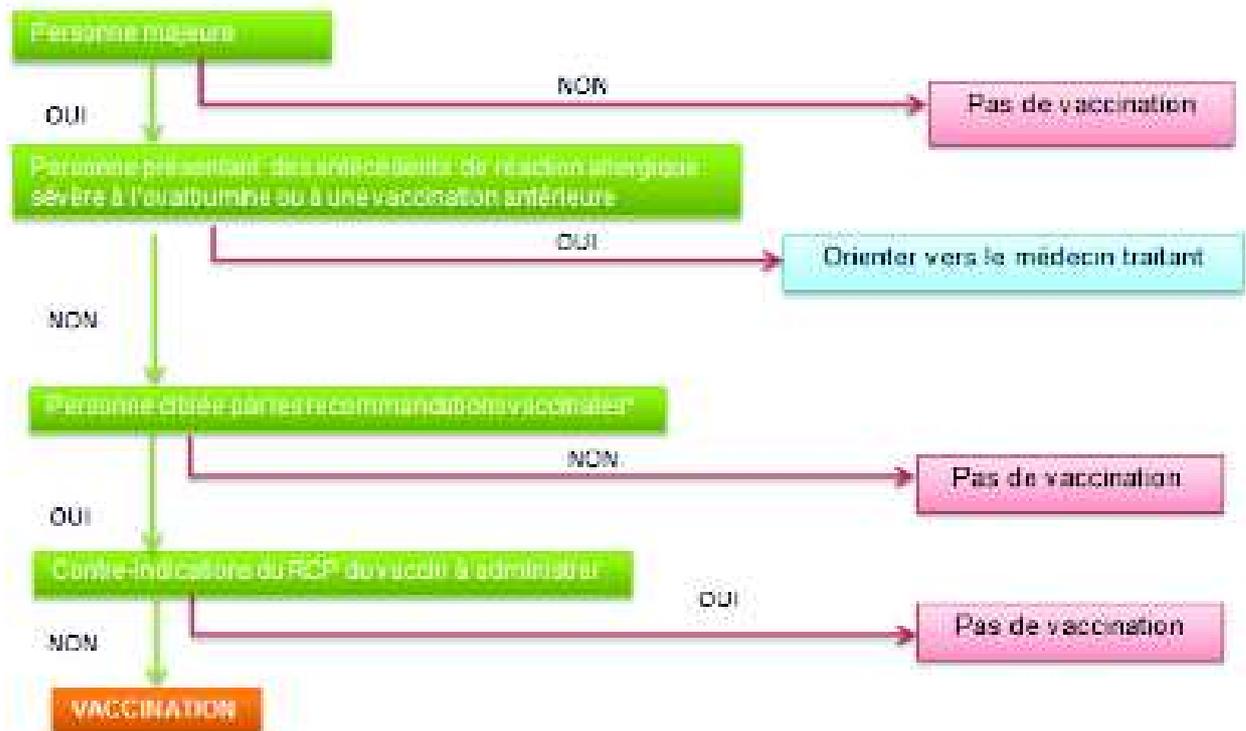


501 avenue d'Antibes  
44115 Montargis Cedex  
Tél. : 03 28 90 73 90 - Fax : 03 28 90 78 65  
E-mail : [prevention@mnh.fr](mailto:prevention@mnh.fr)  
Internet : [www.mnh-prevention.fr](http://www.mnh-prevention.fr)

À COMPLÉTER AVEC LES ÉLÉMENTS LOCAUX (PRÉFÉRENCE DU DOCUMENT, COORDONNÉES DU MÉDECIN RÉFÉRENT, ETC.)

Annexe 7 : Arbre décisionnel pour l'expérimentation de la vaccination antigrippale en pharmacie en 2018-2019 (ONP 2018a).

Arbre décisionnel pour l'expérimentation de la vaccination contre la grippe saisonnière à l'officine 2018-2019



• Recommandations vaccinales 2018

- Personnes âgées de 65 ans et plus
- Femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse
- Personnes atteintes de certaines pathologies chroniques (cf. liste détaillée dans les recommandations / ex. Asthme, BPCO, Diabète, insuffisance cardiaque grave...)
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge
- L'encourage des nourissons de moins de 6 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 affection de longue durée
- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs

Annexe 8 : Plateforme de l'Ordre National des Pharmaciens pour la saisie des vaccinations antigrippales.


**Ordre national des pharmaciens**
Utilisateur: [Déconnexion](#)

[Saisie vaccination](#) | [Tableau de bord](#) | [Supports pédagogiques](#) | [Statistiques](#)

PHARMACIE RUE 80

**ACTUALITES**

-

**ATTENTION**

Etes-vous sûr(e) de correspondre encore aux [conditions d'autorisation de l'expérimentation ? \(Article 2\)](#).

En vous connectant sur cette plateforme, vous en acceptez les [Mentions légales et Conditions générales d'utilisation](#).

**Saisie vaccination**



**Tableau de bord**



**Supports pédagogiques**



**Statistiques**




**Ordre national des pharmaciens**
Utilisateur: [Déconnexion](#)

[Saisie vaccination](#) | [Tableau de bord](#) | [Supports pédagogiques](#) | [Statistiques](#)

[Statistiques](#)

### Statistiques

**Vaccinations réalisées par**

Officine : PHARMACIE RUE 80

Pharmacien : Sélectionner

**Période**

Du : JJ/MM Au : JJ/MM

**Patient**

Tranche d'âge : Tous

Sexe : Tous

Population cible : Tous

Prescription / Bon : Tous

Pathologies déclarées : Tous

Critères d'exclusions : Tous

[Effacer les critères de recherche](#)

Tranche d'âge
Sexe
Prise en charge
Primo vaccination
Exclusion
Vaccinateur
Taille officine
Localisation
Désert médical
Nombre de vaccinations effectuées
Pharmaciens autorisés par fonction


**Ordre national des pharmaciens**
Utilisateur: [Déconnexion](#)

[Saisie vaccination](#) | [Tableau de bord](#) | [Supports pédagogiques](#) | [Statistiques](#)

[Tableau de bord](#)

### Tableau de bord

PHARMACIE RUE 80

Vaccinations en cours		
N° de la demande	Date de la saisie	Reste à faire
83346-9	31/01/2019 20:22	<a href="#">Après vaccination</a>
83346-9	30/01/2019 17:46	
83346-9	30/01/2019 17:43	<a href="#">Vaccination</a>

5 éléments par page

Patients exclus de la vaccination

### Le patient

**Saisie non nominative du patient**

Le patient/ La patiente est :

Agé(e) de :

De sexe :

Muni(e) d'un bon de prise en charge  
 Muni(e) d'une prescription médicale  
 Sans prescription ni bon de prise en charge

**Critères d'exclusion à l'expérimentation**

Le patient/ La patiente :

Des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure  Oui  Non

**Population cible**


**Ordre national des pharmaciens**
Utilisateur: [REDACTED] Déconnexion

[Saisie vaccination](#) | [Tableau de bord](#) | [Supports pédagogiques](#) | [Statistiques](#)

**Population cible**

Le patient/ La patiente appartient-il /elle à une des catégories suivantes :

Est âgé(e) de 65 ans et plus :  Oui  Non

Est atteint(e) de l'une de ces pathologies :  Oui  Non

Est obèse :  Oui  Non

Séjourne dans un établissement de soins de suite / établissement médico-social d'hébergement :  Oui  Non

Entourage d'un nourrisson de moins de 6 mois avec facteur de risque de grippe grave ainsi définis :  Oui  Non

Professionnel de santé / professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère :  Oui  Non

Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) :  Oui  Non

**Critères d'exclusion de la vaccination liés aux CI du vaccin**

Le patient/ La patiente :

Présente une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ?  Oui  Non

A une maladie fébrile, ou une maladie/infection aiguë en cours ?  Oui  Non

**VALIDER CETTE ETAPE**


**Ordre national des pharmaciens**
Utilisateur: [REDACTED] Déconnexion

[Saisie vaccination](#) | [Tableau de bord](#) | [Supports pédagogiques](#) | [Statistiques](#)

Présente une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ?  Oui  Non

A une maladie fébrile, ou une maladie/infection aiguë en cours ?  Oui  Non

**ETAPE VALIDÉE**

**Recueil du consentement du patient**

[Editer le consentement à faire remplir au patient](#)

Le patient a donné son accord :

Le patient a reçu l'information sur les bénéfices / risques :  Oui  Non

Consentement rempli et chargé dans le logiciel métier :  Oui  Non

 **Vérifiez que vous avez rempli les informations nominatives du patient dans le logiciel métier**

**VALIDER CETTE ETAPE**



### La vaccination

#### L'acte vaccinal

Le guide de l'acte vaccinal

Toutes les étapes de l'acte vaccinal ont été respectées :

#### Saisie du vaccin utilisé

Nom de la spécialité :

Sélectionner

Le n° du lot :

La date de péremption :

JJ/MM/AAAA



#### Questionnaire post-vaccination

Y'a-t-il eu un incident (douleur, saignement, maïaise) dans les 15 minutes suivant l'injection ? :

Oui  Non

A déjà été vacciné contre la grippe ?

Oui  Non

VALIDER CETTE ETAPE



#### Questionnaire post-vaccination

Y'a-t-il eu un incident (douleur, saignement, maïaise) dans les 15 minutes suivant l'injection ? :

Oui  Non

A déjà été vacciné contre la grippe ?

Oui  Non

Par qui avez-vous été vacciné l'année dernière :

Sélectionner  
infirmier(e)  
médecin  
pharmacien  
Sage-femme

VALIDER CETTE ETAPE

### Après la vaccination

[Editer l'attestation de vaccination](#)

Après accord du patient, l'attestation de vaccination a été transmise au médecin :

Oui  Non

L'attestation de vaccination a été chargée dans le logiciel métier :

Oui  Non

VALIDER CETTE ETAPE

- 1 - Recommandations vaccinales en vigueur
- 2 - Site officiel sur la vaccination
- 3 - Base de données publique des médicaments
- 4 - Portail de signalement des événements sanitaires Indésirables
- 5 - Info sur les DASRI
- 6 - Site du CESPARM sur la vaccination
- 7 - Arbre décisionnel
- 8 - Tout savoir sur l'expérimentation de la vaccination à l'officine
- 9 - Expérimentation de la vaccination - Affichette Auvergne-Rhône-Alpes
- 10 - Expérimentation de la vaccination - Affichette Nouvelle Aquitaine
- 11 - Expérimentation de la vaccination - Affichette Hauts de France
- 12 - Expérimentation de la vaccination - Affichette Occitanie
- 13 - Question/Réponse : À quoi sert la messagerie sécurisée MSSanté et comment y accéder ?
- 14 - Guide : Comment utiliser le service MSSanté en quelques clics ?
- 15 - Créer votre Messagerie Sécurisée de Santé\*

\*MSSanté est un service de messagerie sécurisée de santé de l'Assurance Maladie de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

## Annexe 9 : Guide pour l'acte vaccinal en pharmacie (Légifrance 2017b).

### Annexe

#### GUIDE POUR L'ACTE VACCINAL

CE GUIDE EST À METTRE EN ŒUVRE APRÈS AVOIR VÉRIFIÉ LES CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET LES CONDITIONS POUR LA VACCINATION (CONSENTEMENT, CONTRE-INDICATIONS)

#### 1- AVANT L'INJECTION

##### ➤ AVOIR À DISPOSITION :

- BOÎTE DE RECUEIL DES DANTS
- COMPRESSES STÉRILES
- DÉSINFECTANT
- PANSEMENTS

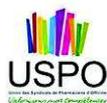
- PRÉVENIR LE PATIENT DES POSSIBLES EFFETS DE LA VACCINATION (LÉGÈRE FIEVRE, LÉGÈRE DOULEUR AU POINT D'INJECTION...)
- SORTIR LE VACCIN DE L'INCIENSTE RÉFRIGÉRÉE
- ASSOIR LA PERSONNE
- SE LAVER LES MAINS
- DEMANDER À LA PERSONNE DE DÉPLACER LE BRAS (CÔTÉ OPPOSÉ DU BRAS DIRECTION)
- VÉRIFIER L'ABSENCE DE PROBLÈME CUTANÉ, AU NIVEAU DU POINT D'INJECTION
- DÉSINFECTER LE FUTUR POINT D'INJECTION

#### 2- INJECTER

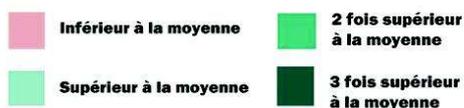
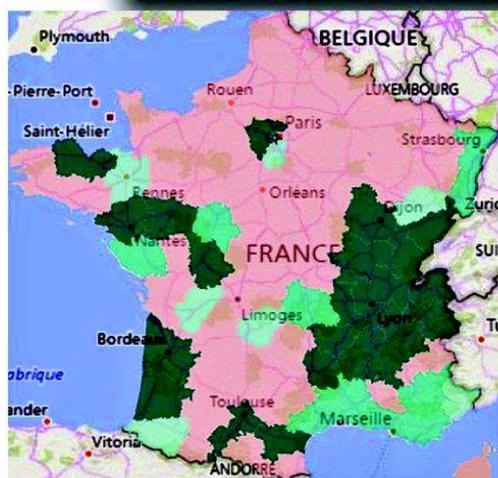
- INJECTION INTRA MUSCULAIRE (DE PRÉFÉRENCE) OU INJECTION SOUS CUTANÉE PROFONDE
- SE CONFORMER AU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN INJECTÉ

#### 3- APRÈS L'INJECTION

- RECUEIL DE LA GOUTTE DE SANG AVEC LA COMPRESSE
- POSE D'UN PANSEMENT
- ÉVACUER LES DÉCHETS (SÉRINGUE, COMPRESSE) CONFORMÉMENT À LA RÉGLEMENTATION
- GARDER LE PATIENT EN OBSERVATION 15 MINUTES
- VÉRIFIER L'ABSENCE DE RÉACTION
- SIGNALER AU PATIENT, PRATIQUER LES PREMIERS GESTES D'URGENCE ET APPEL DE 15
- DÉCLARER L'EFFET SUR LE PORTAL DE MONITORING DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES



## Carte de France de l'augmentation du nombre de patients vaccinés : campagne 2017 versus 2016



**Couverture vaccinale largement améliorée dans les deux régions expérimentales (Nouvelle Aquitaine et Auvergne Rhône Alpes) par rapport au reste du territoire**

### Patients vaccinés à l'officine

	Nb Patients vaccinés	% pharmacies participantes
Nouvelle Aquitaine	55 620	49 %
Auvergne Rhône Alpes	100 324	59 %
<b>Total</b>	<b>155 944</b>	

Source : IQVIA/USPO

**Le prévisionnel était de 30 à 40 000 vaccinations effectuées à l'officine  
L'objectif a été multiplié par 4**

Annexe 11 : CV entre 2016-2017 et 2017-2018 dans les régions françaises Auvergne-Rhône-Alpes (A-R-A) et Nouvelle-Aquitaine (N-A)

(Santé publique France 2018b).

		CV régionales et départementales (%)											
		< 65 ans à risques				> 65 ans				CV totale			
Régions	Départements	CV régionale		CV départementale		CV régionale		CV départementale		CV régionale		CV départementale	
		2016-2017	2017-2018	2016-2017	2017-2018	2016-2017	2017-2018	2016-2017	2017-2018	2016-2017	2017-2018	2016-2017	2017-2018
A-R-A	Ain			28,40	28,70 (↑)			46,80	46,60			43,20	43,20
	Allier			31,30	31,70 (↑)			51,50	51,30			48,10	48,20 (↑)
	Ardèche			26,40	26,20			46,20	45,80			42,80	42,60
	Cantal			35,50	35,50 (=)			53,20	52,50			50,50	50,10
	Drôme			28,20	28,80 (↑)			48,00	47,90			44,50	44,70 (↑)
	Isère	28,80	29,50 (↑)	29,80	31,00 (↑)	48,30	48,50 (↑)	49,80	50,00 (↑)	44,80	45,10 (↑)	45,90	46,40 (↑)
	Loire			29,70	29,90 (↑)			46,70	47,10 (↑)			43,80	44,30 (↑)
	Haute-Loire			29,70	30,20 (↑)			44,20	44,20 (=)			41,80	42,00 (↑)
	Puy-de-Dôme			32,50	33,40 (↑)			51,90	52,30 (↑)			48,50	49,10 (↑)
	Rhône			27,50	28,20 (↑)			49,50	50,10 (↑)			45,00	45,60 (↑)
Savoie			27,60	28,50 (↑)			46,70	46,40			43,70	43,60	

	Haute-Savoie	24,90	25,70 (↑)		43,40	43,60 (↑)		40,20	40,60 (↑)
	Charente	30,30	30,90 (↑)		51,40	50,30		47,90	47,30
	Charente- Maritime	29,40	29,80 (↑)		51,30	50,50		48,00	47,50
	Corrèze	30,10	30,60 (↑)		50,80	50,00		47,70	47,30
	Creuse	33,40	33,80 (↑)		50,90	49,40		48,30	47,20
	Dordogne	28,00	28,70 (↑)		48,30	48,10		45,40	45,40 (=)
	Gironde	28,60	29,10 (↑)		53,20	52,80		48,20	48,20 (=)
<b>N-A</b>	Landes	29,10	29,70 (↑)	51,30	50,80		47,50	47,30	
	Lot-et-Garonne	25,40	26,10 (↑)		45,90	46,00 (↑)		42,70	43,00 (↑)
	Pyrénées- Atlantiques	26,80	27,60 (↑)		51,90	51,50		47,50	47,50 (=)
	Deux-Sèvres	31,60	32,00 (↑)		50,40	49,70		47,00	46,70
	Vienne	30,50	31,60 (↑)		52,40	51,80		48,50	48,30
	Haute-Vienne	32,10	33,20 (↑)		52,00	51,50		48,80	48,60

## **Enquête concernant la vaccination à l'officine**

Cette enquête, composée de 18 questions, s'adresse aux pharmaciens titulaires et adjoints de Seine-Maritime, ainsi qu'aux étudiants inscrits en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie à l'université de Rouen et travaillant en pharmacie. Il a pour but de connaître le ressenti des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine vis-à-vis de la vaccination. Ce questionnaire est **anonyme**. Veuillez tamponner la case ci-dessous et cocher la ou les réponse(s) qui vous semble(nt) être juste.

(QCU) : Question à Choix Unique

(QCM) : Question à Choix Multiple

### **Concernant votre profil :**

#### **Quelle est votre fonction ? (QCU)**

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Etudiant en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie

#### **Dans quelle ville exercez-vous ? (QCU)**

- moins de 2000 habitants
- entre 2000 et 10 000 habitants
- entre 10 000 et 50 000 habitants
- plus de 50 000 habitants

#### **Quel est l'environnement médical dans lequel vous exercez ? (QCU)**

- très dense
- suffisant
- plutôt insuffisant
- insuffisant

#### **Quel est votre âge ? (QCU)**

- 18-24 ans
- 25-30 ans
- 31-40 ans
- 41-50 ans
- 51-60 ans
- 61-70 ans
- Plus de 70 ans

#### **Etes-vous ? (QCU)**

- Un homme
- Une femme



7) **Selon vous, la vaccination antigrippale par les pharmaciens à l'échelle nationale permettrait d'augmenter la couverture vaccinale. (QCU)**

D'accord  Plutôt d'accord  Ne sais pas  Plutôt pas d'accord  Pas d'accord

8) **Pour vous, la vaccination antigrippale fait-elle partie des évolutions importantes du rôle du pharmacien d'officine ? (QCU)**

D'accord  Plutôt d'accord  Ne sais pas  Plutôt pas d'accord  Pas d'accord

9) **Etes-vous POUR ou CONTRE la vaccination antigrippale à l'officine par le pharmacien ? (QCU)**

Pour

Contre

10) **L'expérimentation de la vaccination antigrippale a débuté cette année dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine.**

**Quant à vous, souhaiteriez-vous vacciner contre la grippe à l'avenir ? (QCU)**

D'accord

Pas d'accord

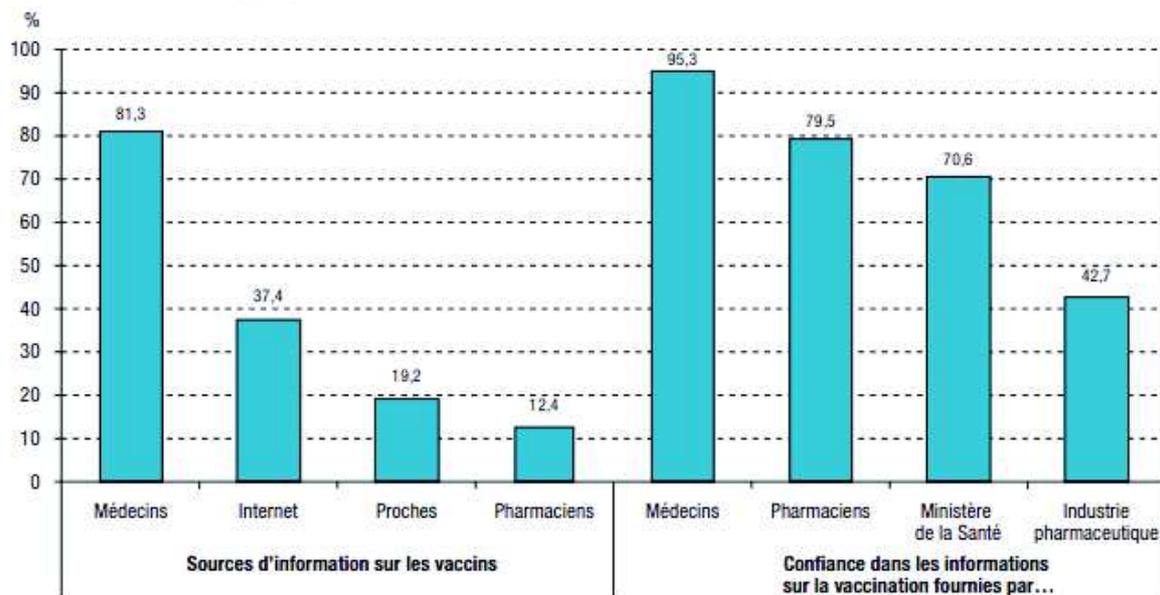
11) **Si vous êtes POUR la vaccination à l'officine par le pharmacien et que vous ne souhaitez pas vacciner, c'est parce que... : (une ou plusieurs réponse(s) possible(s))**

- Vous craignez les conséquences que peut avoir ce geste.
- Vous ne souhaitez pas prendre cette responsabilité supplémentaire.
- Vous ne disposez pas d'assez de temps.
- Vous ne voulez pas être au *contact physique du patient*.
- la mise en place de cette nouvelle activité est complexe.
- Autre ? **Précisez :**



Annexe 13 : Sources d'information vaccinales et confiance vis-à-vis des sources (%) (Gautier et al. 2017b).

Sources d'informations des parents d'enfants de 1 à 15 ans et confiance accordée aux informations sur la vaccination fournies selon la source (en %), France, 2016



Source : Baromètre santé 2016, Santé publique France.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **STRAVAUX Romain**

### **La vaccination : des principes fondamentaux à sa réalisation à l'officine. Enquête auprès des pharmaciens Seinomarins.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 195 p.

---

#### **RESUME**

La vaccination est l'une des plus grandes avancées médicales que le monde ait connue. Cet acte permet de protéger les Hommes et les animaux de maladies infectieuses aux conséquences parfois gravissimes. Malheureusement, des épidémies peuvent survenir à la faveur d'une baisse de la couverture vaccinale. De nombreux facteurs influencent négativement la couverture vaccinale et des solutions doivent être mises en œuvre pour pallier cette baisse. Concernant la vaccination antigrippale, pour augmenter la couverture vaccinale, de nouveaux acteurs ont été autorisés à pratiquer cette vaccination dans de nombreux pays du monde dont désormais la France : les pharmaciens d'officine.

Ces derniers sont des professionnels de santé qui présentent de nombreux atouts pour remplir la mission de prévention qui leur est confiée. Afin de connaître l'avis des pharmaciens d'officine sur ce sujet et identifier certaines limites, une enquête départementale auprès des pharmaciens Seinomarins a été réalisée. Trois cent quatre vingt douze réponses ont été collectées. Cette enquête, réalisée en présentielle, montre que les pharmaciens sont régulièrement questionnés sur les vaccins et la vaccination et que la demande des patients pour qu'ils les vaccinent est forte. De plus, certains facteurs comme l'âge ou le fait d'exercer dans une ville de moins de 2 000 habitants influencent le fait d'être « pour » ou « contre » la vaccination antigrippale par le pharmacien et sur la volonté de vacciner contre la grippe. La crainte d'un conflit local avec les médecins et particulièrement avec les infirmiers(ières) a été évoquée de façon significative par de nombreux pharmaciens au cours de cette enquête. Cependant, les résultats sont plutôt positifs puisque 69,1% des pharmaciens et futurs pharmaciens d'officine interrogés sont « pour » la vaccination antigrippale par le pharmacien et 64,0% souhaitent vacciner contre la grippe. L'idée de la vaccination contre d'autres maladies dans un cadre également défini recueille un avis plus partagé mais cela mériterait d'être discuté à l'avenir compte tenu des différentes couvertures vaccinales.

Au final, la vaccination par les pharmaciens d'officine est un succès dans l'ensemble des pays l'ont mise en place et il s'agit d'une opportunité à saisir afin d'élargir les compétences du pharmacien en termes de prévention et ainsi développer le métier de pharmacien d'officine.

---

**MOTS CLES :** Vaccination – Vaccins – Grippe – Pharmacien – Officine – Enquête départementale

---

#### **JURY**

Président : Docteur Gargala Gilles, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier

Membres : Docteur Michel Guerbet, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie  
Docteur Christine Detain, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 19 juin 2019