



HAL
open science

Vaccination et l'officine, répondre aux craintes pour une meilleure couverture vaccinale

Anselme Pascal

► **To cite this version:**

Anselme Pascal. Vaccination et l'officine, répondre aux craintes pour une meilleure couverture vaccinale. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02480948

HAL Id: dumas-02480948

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480948>

Submitted on 17 Feb 2020

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le **24 janvier 2020** à **16h00**

PAR

Mr **PASCAL Anselme**

Né le 5 novembre 1992 à Briançon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Vaccination et l'officine, répondre aux craintes
pour
une meilleure couverture vaccinale.**

JURY :

Président : Mme le Pr : **BARDIN Nathalie**

Membres : Mme le Dr : **LEROYER Aurélie, Directeur de thèse**

Mr le Dr : **Le DANTEC Jérôme**

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-
GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE
ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

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

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

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

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-
TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille
DESGROUAS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline
DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie
MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice
BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER
M. Stéphane
HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume
HACHE
Mme Ahlem
BOUHLEL
M. Philippe
GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane
LORTET
Mme
Emmanuelle
MANOS-
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph
CICCOLINI
Mme Raphaëlle
FANCIULLINO
Mme Florence
GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri
VILLARD
Mme Caroline
SOLAS-
CHESNEAU
Mme Marie-
Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian
CORREARD

Mme Nadège
NEANT

PHARMACOCINETIQUE

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

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

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
PARTIE I	LA VACCINATION, LES VACCINS..... 12
A. Histoire de la vaccination.....	12
1. La variolisation.....	12
2. La vaccination Jennérienne.....	14
3. Pasteur et ses avancées décisives.....	15
4. Pasteur et le traitement de la rage.....	16
5. Du début du XX ^{ème} siècle à la vaccination contemporaine (3).....	17
B. Mécanismes immunologiques (4) (5) (6).....	19
1. Les antigènes inducteurs de l'immunité.....	19
2. Les organes de l'immunité.....	20
3. Les différents types d'immunité.....	21
4. La mémoire immunitaire.....	28
5. La vaccination et l'immunité : la réponse vaccinale.....	29
C. Les vaccins.....	31
1. Définition des vaccins.....	31
2. Les différents vaccins.....	31
3. Développement du vaccin et AMM.....	34
4. Fabrication.....	34
5. Contrôle des vaccins.....	37
6. Composition des vaccins.....	38
D. La vaccination.....	42
1. Les voies d'administration et sites d'injection.....	42
2. Prescripteur, vaccinateur, lieux de vaccination.....	44
E. Calendrier vaccinal français.....	46
1. Les vaccinations recommandées et obligatoires chez les enfants et adolescents - 2019 49	
2. Les vaccinations recommandées chez les adultes – 2019 (hors causes professionnelles).....	53
3. Les vaccinations recommandées chez les personnes âgées de plus de 65 ans.....	55

PARTIE II LES ENJEUX ET LES CRAINTES DE LA VACCINATION. 58

A. Efficacité des vaccins et intérêts de la vaccination	58
1. Mesure de l'efficacité d'un vaccin	58
2. Protection collective et individuelle	61
B. Éradication de la variole et impact de la vaccination sur la prévalence et l'incidence des maladies à prévention vaccinale (MPV).....	63
1. Éradication de la variole	63
2. Éradication de la poliomyélite (27) (28) (15).....	64
3. Impact de la vaccination sur la prévalence et l'incidence des maladies à prévention vaccinale	65
4. Transmission des MPV et couverture vaccinale (9).....	68
C. La couverture vaccinale en France.....	71
1. Définition.....	71
2. Intérêt de la mesure.....	71
3. Les sources de données.....	72
4. Etat et évolution de la CV en France	74
5. Conclusions	90
D. L'hésitation vaccinale (HV) :.....	91
1. Quelques Chiffres : (situation globale).....	91
2. L'Hésitation vaccinale en France	94
3. L'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé	95
4. Impact de l'HV	97
5. Morphologie de l'hésitation vaccinale	98
6. Les arguments et les craintes en lien avec l'HV.....	99
7. Le rôle des médias et de la communication.....	105
E. Le mouvement anti-vax.....	106
1. Historique rapide du mouvement anti-vax (70) (71).....	106
2. Le mouvement anti-vax aujourd'hui	108
3. Les arguments anti-vax.....	112
F. Étude officinale	114
1. Introduction à l'étude.....	114
2. Les questionnaires	115
3. Les résultats de l'enquête	117
4. Limites de l'enquête officinale	128
5. Conclusion.....	129

PARTIE III	INFORMER, S'INFORMER, RÉPONDRE.....	130
A.	La sécurité des vaccins	130
1.	La pharmacovigilance (79) (80)	130
2.	Effets indésirables recensés	134
3.	La réaction d'hypersensibilité au vaccin	148
4.	Les contre-indications à la vaccination	152
5.	Conclusion	156
B.	Rumeurs et craintes vaccinales : qu'en dit la littérature scientifique ?	157
1.	Vaccination ROR, autisme et maladie de Crohn : fraude scientifique et affaire médiatique.....	157
2.	Thiomersal et autisme.....	159
3.	Trop de vaccin trop tôt.....	159
4.	La non vaccination d'un enfant malade par peur de surcharger son système immunitaire.	162
5.	La question de l'aluminium	163
6.	Sclérose en plaque (SEP) et vaccin contre l'hépatite B.....	166
7.	Vaccins et risques allergiques.....	167
8.	Mort subite du nourrisson (MSN) et vaccination	167
9.	La vaccination contre les rotavirus en France	169
10.	Vaccination antigrippale et homéopathie.....	170
11.	Polémique sur la grippe A H1N1	172
12.	Biais négatif du cas rapporté (139)	174
13.	Économie, procédure de remboursement et de recommandations (140).....	175
C.	Renforcer l'adhésion vaccinale et réinformer	178
1.	Des mesures globales, étatiques	178
2.	La place du pharmacien	185
3.	Les outils à disposition du patient et du pharmacien.....	197
D.	Conclusion générale	206
	LISTE DES ABRÉVIATIONS	210
	GLOSSAIRE.....	211
	BIBLIOGRAPHIE	214

INTRODUCTION

Parents d'enfants en âge d'être vaccinés, adultes devant faire des rappels vaccinaux ou bien personnes ciblées par des recommandations liées à une situation personnelle, tout le monde, au cours de sa vie sera confronté à la vaccination. S'en remettre entièrement à l'avis des professionnels de santé, des institutions sanitaires ou bien se forger son avis sur les vaccins, chacun peut établir alors sa stratégie concernant la vaccination. Faut-il suivre uniquement les obligations ou bien aller plus loin en suivant toutes les recommandations vaccinales ? Ainsi, la vaccination est un sujet brûlant. Que ce soit au niveau professionnel, personnel ou familial, qui n'a pas entendu un proche émettre des doutes sur la sécurité des vaccins ou n'en a soit même émit ? Qui n'a pas lu sur internet, entendu dans la rue ou vu récemment à la télévision des débats sur l'utilité ou la sécurité d'utilisation des vaccins ? Qui n'a pas entendu parler de sclérose en plaque ou d'autisme en lien avec les vaccins ? Face à la multitude d'information à disposition et aux avis tranchés sur le sujet, se forger un avis impartial sur la vaccination paraît compliqué et pousse de nombreuse personne à l'hésitation. Quelles sont les conséquences de cette hésitation et des craintes ressenties ? Quelles en sont les causes ? Dans quelle proportion la population est-elle atteinte par cette hésitation ?

Dans cette thèse d'exercice, j'ai pris à cœur de définir les craintes et les hésitations mais aussi tenté d'y apporter une réponse étoffée capable de s'adresser aussi bien aux professionnels de santé qu'au grand public.

PARTIE I

LA VACCINATION, LES VACCINS

A. Histoire de la vaccination

Les notions de résistance à une maladie après son développement chez un hôte sont survenues à plusieurs endroits du monde tels que la Grèce, l'Égypte, la Chine ainsi qu'à différentes époques. Il est difficile de dire où a précisément débuté l'histoire de la vaccination d'autant plus que les échanges entre les civilisations ont également participé à cette histoire en fonction des découvertes et des retours des uns et des autres.

Pour ma part, en regard de la quantité ainsi que la qualité plus importante des informations sur les prémices de la vaccination, je choisirais de partir du point de vue de la Chine.

1. La variolisation

L'histoire débute par la description de la variole par Fan Xingzhan au V^{ème} siècle et le fait que les personnes ayant eu la variole ne développent que rarement une deuxième fois la maladie. En accord avec leur croyance, les Chinois ont alors l'idée d'inoculer chez une personne qui n'a pas eu la variole différents tissus symptomatologiques de celle-ci de manière à protéger la personne recevant l'inoculation de la maladie. La variole est à cette époque conçue selon les croyances comme un poison originel que l'hôte porterait en lui depuis sa naissance et qu'il faudrait aider à évacuer. Les premiers écrits détaillant la technique d'inoculation de la variole également appelé variolisation font leur apparition en Chine au XVI^{ème} siècle et une description plus poussée des méthodes sera faite en 1695 par le docteur Zhang Lu.

Trois méthodes sont alors avancées :

- Imbiber un morceau de coton avec du pus issu de pustule humaine pour le placer dans les narines d'un corps non contaminé.
- Une deuxième méthode semblable mais avec des squames de peau.
- Faire porter à un enfant sain les vêtements d'un malade atteint de la variole.

De ces pratiques naîtra une autre méthode plus raffinée au cours du XVII^{ème} siècle qui consiste à pulvériser des squames dans un mortier avec un tube en argent avant de les faire inhaler aux patients. Zhang Lu décrit alors une fièvre pendant une semaine, avec une forme bénigne de variole très atténuée qui offrait une protection contre le risque de contracter à nouveau la variole.

Vers la fin du XVIII^{ème} siècle, deux écoles s'affrontent en Chine sur le sujet. Une école (Huzhou) recommande l'utilisation de pus frais pour augmenter l'efficacité de l'inoculation au détriment d'une augmentation des risques de développer la maladie mortelle. L'autre école (Songjiang), préconise l'utilisation de squames desséchées ainsi que d'herbes médicinales qui diminueraient ainsi le risque de contamination sérieuse par la variole lors de l'inoculation mais cette technique amoindrirait l'efficacité. Ceci est l'ébauche d'un débat sur les bénéfices et les risques d'une politique de santé publique.

D'après les écrits de l'époque, la variole pouvait lors d'épidémie décimer jusqu'à 25% des jeunes enfants, chiffre à comparer au nombre avancé par Zhang Yon de 20 à 30 enfants décédés sur les 9000 inoculés ([0.2%-0.3%]).

La variolisation est alors encouragée par les élites impériales chinoises qui n'hésitent pas à en faire la démonstration via des expériences sur leur propre famille. On se souvient en 2009 de Roselyne Bachelot alors ministre de la santé se faisant vacciner contre la grippe H1N1 devant les caméras pour inciter la population à en faire de même et « prouver » la sécurité du vaccin. La variolisation restera cependant à cette époque majoritairement effectuée chez les classes aristocratiques dominantes.

C'est en parallèle et grâce aux renseignements parvenus de plusieurs parties du monde, notamment de la Chine, que l'inoculation de la variole va être introduite en Europe au cours du XVIII^{ème} siècle. Les prémices seraient extraites de la description de la méthode « à la turque » en 1714 par Emmanuel Timoni, technique qui consiste à perforer avec une aiguille l'épiderme en le soulevant pour introduire du pus varioleux.

La sécurité de la technique repose à ce moment-là sur le choix d'un sujet atteint d'une variole bénigne dite de l'espèce non confluente (où les pustules laissent de grands intervalles de peau saine), chez un enfant de bonne constitution ou dit « robuste ».

Importée en Angleterre, la technique de variolisation sera étudiée avec des moyens éthiques très discutables aujourd'hui. En effet, pour prouver sa sécurité d'emploi celle-ci sera testée sur des prisonniers condamnés à perpétuité ou à mort et sur des nourrissons orphelins. À la suite de son succès, une partie de la famille royale sera alors variolisée à son tour et la technique commencera à se répandre en Europe. En France, l'inoculation de la variole entraîne de vifs échanges au sein de la communauté médicale sur les risques qu'elle entraîne. La population de son côté accepte mal la mise en quarantaine obligatoire de 6 semaines qui suit l'inoculation de variole surtout en période où il n'y a pas d'épidémie, le risque d'inoculation mortelle n'étant pas écartée non plus. (1)

2. La vaccination Jennérienne

Edward Jenner, médecin britannique, publie en 1798 un livre de 75 pages qui se nomme l'emploi du cowpox des bovins pour préserver les hommes de la variole, qui sera rapidement traduit et diffusé. Ce livre signe le véritable avènement de la vaccination. Jenner alors médecin et régulièrement chargé de pratiquer la variolisation en campagne se rend compte que l'inoculation de la petite vérole ne prend pas chez certaines personnes et se met ainsi à en chercher la cause. Il entend parler que certaines personnes en charge de la traite des vaches et qui ont développé une maladie bovine appelé le cowpox ou vaccine n'étaient alors jamais attaquées par la variole. Le cowpox s'exprime chez l'humain de façon relativement bénigne sous forme d'éruption cutanée au niveau des mains. L'usage a prévalu d'appeler cowpox la maladie des bovins, et vaccine l'agent du cowpox passé sur l'homme. Pour l'anecdote, les fermiers avaient pour préférence d'embaucher du personnel qui avait sur eux les stigmates de la variole notamment sur le visage et ce pour deux raisons, éviter de ramener la variole chez eux, mais aussi pour protéger leur cheptel car les personnes variolées ne pouvaient transmettre le cowpox de vache en vache. A l'origine, c'était donc la variole qui était utilisé pour protéger les vaches du cowpox et non l'inverse. C'est ainsi que Jenner va expérimenter sur un enfant l'inoculation du cowpox extrait depuis les papules d'une personne chargée de la traite. L'enfant développe un léger état fébrile ainsi que quelques adénopathies puis revient à un état sain, Jenner tente ensuite de lui inoculer la variole mais cela sans succès, l'enfant ne développe pas la variole. Il renouvelle l'expérience qui est de nouveau un succès. Le mot vaccination est alors né tirant son nom du mot latin *vacca* signifiant vache.

Le besoin impérieux d'une protection sans danger de la variole et la capacité de pouvoir tester cette méthode à moindre frais a permis par la suite une diffusion très rapide du procédé, s'en suivra ainsi l'ouverture de nombreux centres de vaccination sur le territoire napoléonien puis dans de nombreux états. Les meilleurs vaccinateurs recevant même des médailles.

La variolisation du Dr Jenner est une réussite et une grande avancée dans la lutte contre la variole qui représentait à l'époque une maladie majeure. Cependant, celle-ci ne protège que de la variole et d'autres pathologies continueront à faire des ravages comme les pneumonies, les dysenteries, la syphilis. L'inoculation de la variole va perdurer malgré l'existence du vaccin du Dr Jenner en connaissance des risques que cette dernière représente du côté de la mortalité et de la contagiosité. (2)

3. Pasteur et ses avancées décisives

Né en 1822, Louis Pasteur va marquer son siècle dans les domaines de l'immunologie, la microbiologie, la médecine. Tout d'abord expérimentateur en physique et chimie, il découvre la dissymétrie moléculaire, ce qui lui fait gagner une grande notoriété au sein de la communauté scientifique. Ses derniers travaux vont le mener vers la microbiologie, notamment l'étude des ferments dont il pense qu'ils sont la source des molécules dissymétriques. Au cours de ses travaux, on lui demandera d'étudier une maladie qui atteint les vers à soie, ce qui lui permettra de comprendre un certain nombre de mécanismes liés à la contagion et d'utiliser l'hygiène pour prévenir de cette pathologie. Pasteur se retrouve alors, de fil en aiguille à travailler sur les maladies contagieuses qui atteignent les animaux et les humains.

C'est ainsi qu'il est amené à travailler sur l'anthrax, maladie causée par le bacille du charbon. À l'image de la variole, une fois contractée par l'animal elle n'était que rarement contractée une seconde fois offrant ainsi une immunité.

Cependant, à la différence des autres maladies, l'anthrax est directement observable au microscope et Pasteur découvre ainsi le lien entre anthrax et bacille du charbon, ce qui représente la première observation d'un lien entre une maladie et un agent pathogène connu et visible, ceci lui donnant la possibilité d'étudier *in vitro* des microorganismes capables d'induire un état d'immunité. En 1879, Pasteur avec son collaborateur Émile Roux étudient le choléra des poulets. Tous deux, ils parviennent à réaliser une prouesse en partie liée au hasard, d'atténuer la virulence du choléra du poulet en fonction du milieu de culture de ce

dernier. **La virulence** est l'aptitude d'un germe (bactérie, virus) à se multiplier dans un organisme. Non seulement les poulets alors inoculés avec la souche de choléra atténuée ne développeront pas la maladie mais lors de l'inoculation par la suite d'une souche plus virulente ils y survivront. Le terme et l'idée de vaccination au sens moderne fait alors son apparition dans l'esprit et les idées de Pasteur, il prononcera alors pour la première fois le mot vacciner en public en 1880. Toutefois le vaccin développé par Pasteur est peu utilisé car il n'offre qu'une protection limitée dans le temps ainsi que de possibles effets secondaires graves (décès d'animaux, développement de la maladie, ...) liés à l'irrégularité de l'atténuation de la virulence lors de la culture.

Par la suite, Pasteur avec ses confrères développeront leurs techniques par le biais de différents vaccins ciblant différentes maladies (anthrax, érysipèle de porc, ...) qui seront ensuite utilisés chez les animaux avec un plus grande sécurité et efficacité. (2)

4. Pasteur et le traitement de la rage

Ayant connaissance de travaux vétérinaires parlant de la possible induction d'une immunité contre la rage chez les animaux par l'inoculation de celle-ci, Pasteur s'attachera dans les années 1880 à son étude. Il y étudiera la virulence, la contagiosité, la culture et les moyens de conservation sur les différentes souches. Il teste sans cesse sur des animaux et dans certains cas des humains l'inoculation de la maladie atténuée avec plus ou moins de succès sans jamais cesser d'améliorer ses protocoles. Il est difficile de dire quand Pasteur réalisa la première vaccination réelle contre la rage étant donné les difficultés de diagnostic chez l'animal en cause et les faibles symptômes au début de la maladie. Toutefois, à force d'essais il réussit à concevoir un vaccin contre la rage qui est efficace s'il est injecté avant que les symptômes aigus de la rage se fassent ressentir ainsi qu'en prévention. La nouvelle se répand rapidement et de ce succès, de nombreux centres de vaccination antirabique seront ouverts.

Après l'inoculation de la variole, la vaccination jennérienne, Pasteur et quelques-uns de ses contemporains comme Toussaint font basculer l'approche scientifique de la vaccination et parviennent ainsi à instaurer une méthode reproductible sur une multitude de souches bactériennes et virales. Pasteur est sans aucun doute l'initiateur des vaccins fabriqués en laboratoire et en particulier de l'idée de vaccins atténués (2).

Avec l'avancée rapide des techniques, notamment la création de vaccins morts ou chimiquement inactivés, suivront rapidement la création de nouveaux vaccins. À la fin du

XIX^{ème} siècle, 5 vaccins sont à disposition pour l'homme : deux vaccins antiviraux vivants (vaccin antirabique et antivariolique) et trois vaccins bactériens inactivés (typhoïde, choléra et peste). (3)

5. Du début du XX^{ème} siècle à la vaccination contemporaine (3)

Le début du XX^{ème} est marqué par les travaux de Albert Calmette et Camille Guérin. Tous deux arrivent à mettre au point une souche de la tuberculose atténuée que l'on appelle plus communément le Bacille de Calmette Guérin (BCG). Un vaccin est élaboré à partir de cette souche. Le vaccin permet d'acquérir une immunité contre les infections virulentes de la tuberculose en une trentaine de jours. Ce vaccin permettra de faire chuter le taux de mortalité de 25-32,6% chez les enfants vivants avec des tuberculeux à 1,8%. En 1929, un accident de vaccination survient en Allemagne. 252 nourrissons sont vaccinés par un BCG préparé localement, 72 moururent de tuberculose, 43 ont survécu et les autres nourrissons ont développé des formes chroniques de tuberculose. Même si une enquête a montré que la préparation locale du vaccin a été contaminé avec une souche virulente de tuberculose, le discrédit est jeté sur le vaccin. Le vaccin BCG sera tout de même reconnu de manière universelle pour la prévention qu'il apporte sur les formes graves de tuberculose de l'enfant et deviendra le vaccin le plus utilisé depuis la seconde guerre mondiale.

Les découvertes s'enchaînent au cours du XX^{ème} siècle.

En 1915, est proposé l'association du bacille typhoïde au 2 bacilles paratyphoïdiques A et B. Entre 1923 et 1947, est développé avec succès un vaccin anticoquelucheux.

En 1923, est découvert de manière fortuite l'anatoxine diphtérique lors du nettoyage d'une cuve au formol. Sur ce même principe sera développé l'anatoxine tétanique, utilisée en 1926 chez l'homme.

En 1933, est développé la culture de virus sur les œufs ce qui permettra de stopper l'utilisation d'animaux de plus cette technique est plus sûre et plus économique. S'en suivra, grâce à la culture sur œufs, le développement du vaccin atténué contre la fièvre jaune, un vaccin antigrippal inactivé et le vaccin atténué contre les oreillons.

Après la seconde guerre mondiale, la vaccination et le développement des techniques explosent notamment grâce à la mise au point de technique de culture tissulaire. À la suite de nombreux échecs au début du XX^{ème} siècle dont certains mortels, deux vaccins plus sûrs contre la

poliomyélite sont développés (un oral, un injectable). Ce succès sera cependant entaché par un accident en 1955 où 204 enfants contractèrent la poliomyélite à la suite de l'utilisation d'un lot de vaccins incomplètement inactivé. Cet accident provoquera aussi des cas parallèles aux enfants vaccinés entraînant dans la population des cas de paralysie et des décès.

En 1960, le vaccin contre la rougeole est créé.

En 1970 c'est au tour de la rubéole, en 1973 la varicelle.

Les vaccins polysaccharidiques sont conçus à partir de 1968 et permettront l'élaboration de vaccin efficace contre les méningites liées au méningocoque de type A et C, contre le *Haemophilus influenzae b*, les pneumocoques.

Vers la fin du XXème siècle, les techniques de recombinaison génétique permettent de produire de nouveaux vaccins à des coûts raisonnables comme celui de l'hépatite B développé sur des levures ou des cellules de hamster chinois. Les vaccins continuent par la suite d'être créés et améliorés que ce soit du côté de leur efficacité ou de leur profil de tolérance (coqueluche, hépatite A, vaccins acellulaires, rotavirus, herpes papilloma virus, méningocoque B, ...).

Les progrès réalisés en l'espace de 150 ans de vaccination sont considérables, la production empirique au départ est devenue industrielle et la vaccination qui ne concernait qu'une part minime de la population touche aujourd'hui le monde entier.

Les défis qui s'ouvrent à la vaccination sont tout autant considérable que ceux passés et de nombreux vaccins sont actuellement en cours de développement. On peut citer comme maladie ciblées par la recherche vaccinale : le VIH, la dengue, E. coli., Ebola, la grippe, le paludisme, La liste est longue et la vaccination au regard des résistances accrues des micro-organismes aux agents anti-infectieux risque de devenir encore plus un pilier de la prise en charge des maladies infectieuses.

B. Mécanismes immunologiques (4) (5) (6)

1. Les antigènes inducteurs de l'immunité

Pour que l'immunité envers une maladie infectieuse se fasse, elle doit passer par une réponse aux antigènes. **Les antigènes** (Ag) peuvent être définis comme une substance (molécule), généralement étrangère à l'organisme, susceptible de déclencher une réaction immunitaire en provoquant la formation d'anticorps ou une réponse cellulaire spécifique à cet antigène. On peut comparer la réaction entre l'antigène et l'anticorps à celle d'une clé dans une serrure. La spécificité des anticorps contre leur antigène fait qu'ils réagissent peu ou pas avec les autres antigènes. L'antigène peut être une substance soluble produite par un microorganisme par exemple une toxine ou sa forme détoxifiée, l'anatoxine, une substance présente à la surface d'une bactérie, d'un virus ou d'une cellule ou dans la paroi cellulaire. La plupart des antigènes sont des protéines, mais il existe des antigènes polysaccharidiques provenant des capsules bactériennes, et des antigènes glycolipidiques. La partie de l'antigène à laquelle se lie l'anticorps s'appelle **déterminant antigénique, site antigénique, ou épitope**. Les antigènes contiennent généralement de nombreux déterminants antigéniques qui peuvent être différents les uns des autres ou composés de structures moléculaires répétitives. Un microorganisme donné peut comporter de nombreux antigènes différents. Les protozoaires, les champignons et les bactéries possèdent plusieurs centaines à plusieurs milliers d'antigènes. Le nombre d'antigènes portés par un virus peut être limité à trois (virus polyome) ou dépasser la centaine (virus herpès et poxvirus). Au cours de l'infection, l'organisme monte une réponse immunitaire contre un grand nombre de ces antigènes, mais la résistance à l'infection repose essentiellement sur la réponse à un nombre limité de ceux-ci, présents à la surface du microorganisme. Pour certains virus, on a pu isoler et caractériser ces antigènes de surface impliqués dans l'induction d'une protection. On connaît beaucoup moins bien les antigènes responsables de la résistance envers les bactéries, les champignons et les protozoaires. On sait cependant que les vaccins, disponibles préparés à partir de bactéries tuées induisent un grand nombre de réponses immunitaires sans intérêt (Mims 1982).

2. Les organes de l'immunité

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dit lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

- **Les organes lymphoïdes primaires (Figure 1) :** Ce sont les lieux de formation et de différenciation des cellules de l'immunité à partir des cellules souche hématopoïétique (CSH). Ils sont composés de la **moelle osseuse** (MO) dans laquelle sont générés toutes les cellules de l'immunité et du **thymus** qui est le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T.
- **Les organes lymphoïdes secondaires :** Ces organes sont le lieu de développement de la réponse immune adaptative. Ils sont composés des ganglions lymphatiques, de la rate, du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT. Via leurs vascularisations, ils constituent un lieu de rencontre privilégié entre les cellules de l'immunité adaptative et les antigènes. C'est également à partir des organes lymphoïdes secondaires que les effecteurs de l'immunité adaptative une fois activés vont être distribués vers les tissus périphériques.

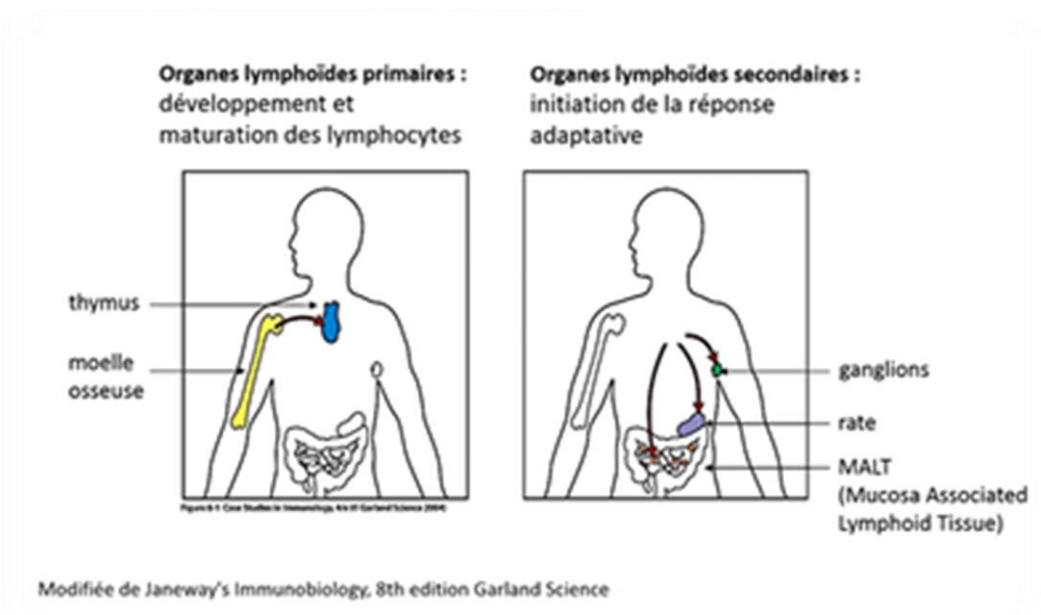


Figure 1 : les organes lymphoïdes primaires et secondaires

3. Les différents types d'immunité

Les agressions envers l'organisme étant variées et constantes, il se défend par différents mécanismes (Figure 2). On peut distinguer l'immunité adaptative, dite spécifique, de l'immunité innée non spécifique, ces deux mécanismes agissent généralement en synergie afin d'assurer une réponse immunitaire efficace. (Figure 2)

Lors d'une infection, on peut schématiquement décrire la réponse immunitaire en trois phase :

- **Une réponse précoce** entre 0 et 4h mettant en jeu l'immunité innée
- **Une réponse intermédiaire** entre 4 et 96h aussi basée sur l'immunité innée
- **Une réponse plus tardive** après 96h par l'intermédiaire de l'immunité adaptative qui aboutit à l'expansion clonale de lymphocyte B et T spécifiques de l'agent pathogène.

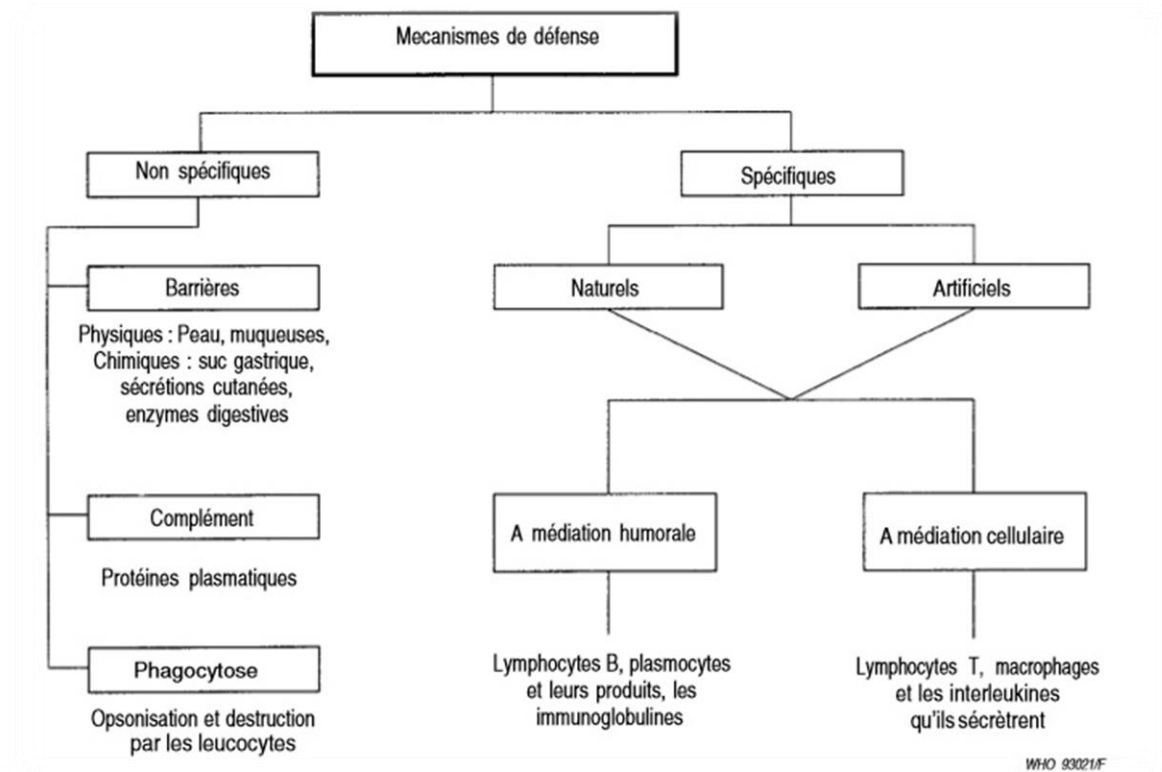


Figure 2: Mécanismes de défense de l'organisme

a) *L'immunité innée, les mécanismes de défense non spécifiques*

Les mécanismes de défense non spécifiques sont présents chez tout le monde et acquis dès la naissance. Ils ne nécessitent pas d'exposition préalable au microorganisme ou à des antigènes et ne présentent pas de mémoire à l'inverse de l'immunité adaptative. L'immunité innée permet une réponse précoce et efficace sur un grand nombre de pathogènes.

Les acteurs qui composent l'immunité innée sont :

- Les barrières physiques : la peau intacte et les muqueuses, les cils vibratoires, cils nasaux, larmes, le microbiote et le péristaltisme intestinal ;
- Les barrières chimiques : mucus épithélial, acide gastrique, enzymes digestives, acides gras bactériostatiques de la peau, surfactant pulmonaire, enzyme des larmes et de la salive ;
- Des cellules myéloïdes (polynucléaires, granulocytes, phagocytes mononucléés : monocytes, macrophages, et cellules dendritiques) ;
- Des cellules lymphoïde (Natural Killer (NK), Innate lymphoid cells (ILC), cellules dendritiques plasmocytoides) ;
- Le système du complément.

Les cellules de l'immunité innée ont la capacité de détecter l'intrusion de microbes pathogènes à la fois dans les tissus et dans le sang. En effet, chaque cellule de l'immunité innée peut reconnaître des motifs moléculaires spécifiques du pathogène (Microbe Associated Molecular Patterns ou MAMPS, Danger Associated Molecular Patterns ou DAMPS) grâce à leurs récepteurs PRR/TLR (pour Pattern Recognition Receptors/Toll Like Receptor) situés sur leurs membranes plasmiques. Cette reconnaissance de la présence d'un agent pathogène déclenche, de la part des cellules de l'immunité, la libération de médiateurs chimiques (cytokines, chimiokines) qui attirent et activent d'autres cellules de l'immunité (réaction inflammatoire), notamment les cellules dendritiques. Afin de s'opposer à la multiplication des agents infectieux, les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes, après reconnaissance (adhésion) du pathogène grâce à leurs récepteurs PRR, peuvent ingérer et digérer l'agent pathogène. Après digestion de l'élément étranger, les déchets sont rejetés à l'extérieur du phagocyte. C'est le processus de la **phagocytose**.

b) L'Immunité adaptative ou dite acquise

L'immunité adaptative, se met en place plus tardivement dans la réponse immune. Cette réponse est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un seul type d'antigène. La réponse vaccinale tire entièrement partie de ce type d'immunité.

c) La coopération immunité innée et immunité adaptative

Au cours de la réponse immunitaire, il existe une étroite interaction entre les deux types d'immunité. Les cellules dendritiques qui circulent dans le sang, les organes lymphoïdes secondaires et qui sont également très présentes dans les tissus barrières (Peau, Poumon, intestin...) sont très actives sur l'ingestion de pathogènes / d'antigènes par phagocytose ou par macropinocytose. La macropinocytose correspond à l'ingestion d'un grand volume extracellulaire de manière non spécifique, ce qui permet de capter certaines bactéries qui ont développé des techniques de résistance (des parois épaisses par exemple) et qui deviennent alors invisibles aux récepteurs PRR.

Les antigènes alors ingérés sont apprêtés et présentés à la surface cellulaire, la cellule est alors dite Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA). Les antigènes extracellulaires seront présentés sur des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type II elles-mêmes présentés aux lymphocytes T CD4 (LTCD4) après migration de la CPA vers les organes lymphoïdes secondaires. Lorsqu'il s'agit de pathogène intracellulaire (virus notamment), l'antigène sera apprêté et présenté via des molécules du CMH de type I aux lymphocytes T CD8 (LTCD8) naïfs qui vont alors se différencier en LTCD8 effecteurs cytotoxiques alors capables de reconnaître et d'éliminer les cellules infectées par un virus.

d) Les cellules de l'immunité adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T (appelé également cellules B ou cellules T), les lymphocytes B (LB) étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T (LT) des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique ou régulatrice).

Les lymphocytes B et T sont tous deux capables de reconnaître spécifiquement des antigènes présentés sur le CMH par les CPA via leurs immunorécepteurs de type BCR

pour les LB et TCR pour les LT. Les lymphocytes qui n'ont pas encore été activé par l'Ag sont appelés **lymphocytes naïfs**, ceux qui ont rencontré leur Ag sont activés et se différencient en lymphocytes entièrement fonctionnels dits **lymphocytes effecteurs**. Après liaison d'un antigène à un récepteur de LB, celui-ci se met à proliférer et à se différencier en **plasmocyte** qui est la forme effectrice des LB. Ainsi l'Ag qui active une cellule B donnée devient la cible des anticorps produits par la descendance de ce lymphocyte B. La présentation de l'Ag aux lymphocytes B pourra se faire indépendamment des Lymphocytes T (thymo-indépendante) ou par leur intermédiaire (thymo-dépendante).

Lorsqu'une cellule T a rencontré pour la première fois un Ag que son récepteur peut lier, elle prolifère et se différencie en un des divers types fonctionnels de LT effecteurs.

Il y a trois possibilités de différenciation après rencontre avec l'Ag :

- Les **LT cytotoxiques** qui tuent d'autres cellules qui sont infectées par des virus ou d'autres pathogènes intracellulaires ;
- Les **LT auxiliaires** qui fournissent des signaux essentiels souvent sous forme de cytokines spécifiques qui activent les fonctions d'autres cellules, comme la production d'Ac par les cellules B et la destruction des pathogènes par les macrophages ;
- Les **LT régulateurs** capables de supprimer l'activité d'autres lymphocytes et contribuent à limiter les dommages que les réactions immunitaires pourraient causer.

e) La réponse humorale, les fonctions effectrices des anticorps

C'est une réponse de l'immunité adaptative à la stimulation des cellules B par un Ag qui mène à la production des anticorps par ces dernières. La fonction effectrice des anticorps s'exerce sous différentes formes :

- a) **La neutralisation des toxines** : de nombreuses bactéries exercent leur pouvoir pathogène en sécrétant des protéines appelées toxines qui interagissent avec un récepteur spécifique de la cellule cible. Certains Ac reconnaissent la toxine et empêchent son interaction avec la cellule, ils sont appelés **Ac neutralisants** ou **antitoxine**.

- b) Inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces cellulaires :** De nombreuses bactéries possèdent des protéines d'adhérence appelées « adhésines », les Ac ciblant ces protéines inhibent l'adhérence bactérienne et préviennent donc de l'infection.
- c) Inhibition de l'infectiosité des virus :** lorsqu'un virus infecte une cellule, il doit d'abord se fixer sur un récepteur membranaire spécifique. Les Ac peuvent prévenir l'infection en bloquant cette interaction virus-récepteur ou en désorganisant la structure de la particule virale.
- d) Interaction entre Ac et cellules dans la réponse immune :**
- Phagocytose et dégradation des particules opsonisées.
L'opsonisation est la liaison d'Ac à la surface d'un pathogène formant un revêtement qui facilite la phagocytose du pathogène. De nombreuses bactéries sont reconnues, ingérées et détruites par les cellules phagocytaires. Cependant, certaines bactéries et pathogènes ont des capsules polysaccharidiques qui empêchent leur phagocytose, l'opsonisation de ces dernières favorise leur élimination d'un facteur 1000.
 - Cytotoxicité dépendant du complément (CDC). Les Ac fixés sur leur Ag peuvent activer la voie classique du complément, qui mène à la formation d'un complexe d'attaque membranaire provoquant la lyse de la cellule.
 - Cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC). Une cellule infectée par un virus peut exprimer des particules virales à sa surface et être reconnue par des Ac spécifiques. Ces Ac seront à leur tour reconnus par les cellules NK, monocytes/macrophages, plaquettes sanguines ou polynucléaires qui élimineront la cellule infectée.

f) La nature des anticorps

Les anticorps appartiennent à la grande famille des immunoglobulines (Ig), ces glycoprotéines sont les effecteurs solubles de l'activité humorale.

On retrouve 5 classes d'immunoglobulines, les voici classées dans l'ordre décroissant de leur concentration sérique : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Les Ig ont, en fonction de leur classe, une activité fonctionnelle et une distribution dans l'organisme différente (Tableau n°1). Les IgG auront par exemple des capacités de neutralisation d'une toxine ou d'un pathogène supérieures aux IgM ainsi que la capacité d'être transportées vers le placenta alors que les IgA pourront être transportées à travers les épithéliums.

Les IgM essentiellement intravasculaires sont les premiers anticorps sécrétés par les cellules B activées au cours d'une réponse immunitaire humorale (réponse primaire). Elles sont en générale de faible **affinité**, mais de part leur structure pentamérique, elles possèdent une grande **avidité** pour les polysaccharides des capsules bactériennes. Les infections sanguines auraient des conséquences très graves si elles n'étaient pas rapidement contrôlées par la production rapide des IgM.

Les IgG produites plus tardivement lors de la réponse immunitaire (réponse secondaire) représentent la classe majoritaire des Ig. Les IgG possèdent une très grande affinité pour l'Ag contre lequel elles sont dirigées. De plus, le transfert des IgG de la mère au fœtus à travers le placenta confère au nouveau-né une part de l'expérience immunologique de sa mère (ex : La vaccination des mères avec l'anatoxine tétanique permet une protection du nouveau-né).

Les IgA sont les principales immunoglobulines dans les sécrétions des voies digestives et respiratoires ainsi que dans le colostrum et le lait humains. Les IgA sont responsables de l'immunité des muqueuses contre les virus et limitent la croissance bactérienne à la surface des muqueuses.

Les IgD sont produites à tout moment mais en petite quantité, cependant leur rôle dans l'immunité est mal connu.

Les IgE présent à des taux très bas dans le sang sont avidement liées aux mastocytes. Les IgE sont utiles dans la défense antiparasitaire. La liaison de l'Ag à l'IgE déclenche la libération de médiateurs chimiques puissants provoquant des réactions telle que la toux, des éternuements, des vomissements. Elles jouent également un rôle important dans les réactions allergiques dite d'hypersensibilité.

	Activité fonctionnelle	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Activité fonctionnelle	Neutralisation	+	-	++	++	-
	Oponisation	+	-	++	+	-
	Sensibilisation des cellules NK	-	-	++	-	-
	Sensibilisation des Mastocytes	-	-	+/-	-	+++
	Activation du complément	+++	-	++	+	-
Distribution	Transport à travers les épithéliums	+	-	-	+++	-
	Transport à travers le placenta	-	-	+++	-	-
	Diffusion dans les sites extravasculaires	+/-	-	+++	++	+

Tableau 1 : Récapitulatif des fonctions et de la distribution des différentes classes d'immunoglobuline

4. La mémoire immunitaire

Au cours d'une réponse immunitaire, certaines cellules B et cellules T activées par l'Ag se différencient en cellules mémoires spécialisées responsables de l'immunité de longue durée (Figure 3). Les cellules mémoires ainsi produites possèdent une **demie vie** très longue (temps pour laquelle la population diminue de moitié), cellules pouvant elles même se

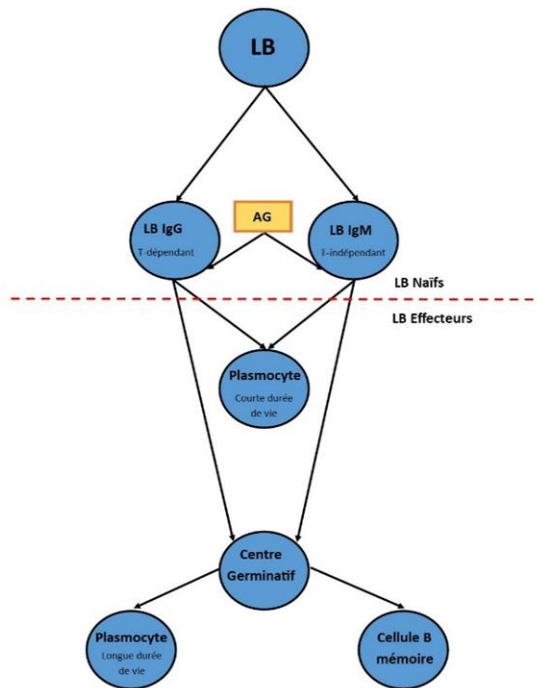


Figure 3: Instauration de la mémoire immunitaire

transformer en cellule effectrice lors d'une nouvelle rencontre avec l'Ag. Ceci permet au système immunitaire de réagir plus rapidement et plus efficacement aux pathogènes qui ont été rencontrés auparavant. Les réponses mémoires appelées réponse immunitaire secondaire ou réponse immunitaire tertiaires selon le nombre de rencontres avec l'Ag, diffèrent qualitativement des réponses primaires. Ceci est particulièrement marquant pour les LB qui vont produire lors de la réponse secondaire des Ac (IgG) qui possèdent une affinité plus élevée envers l'Ag que lors de la réponse primaire (IgM). La stimulation répétée par un même Ag va accroître la quantité de cellules mémoires en stock ainsi que leur réactivité en cas de re-stimulations par l'Ag. La concentration sérique d'Ig spécifique de cet Ag va elle aussi augmenter avec le nombre de contact avec l'Ag. Cette concentration sérique d'Ig peut être mesurée par une sérologie et ainsi être le témoin d'une immunisation vis-à-vis du pathogène.

transformer en cellule effectrice lors d'une nouvelle rencontre avec l'Ag. Ceci permet au système immunitaire de réagir plus rapidement et plus efficacement aux pathogènes qui ont été rencontrés auparavant. Les réponses mémoires appelées réponse immunitaire secondaire ou réponse immunitaire tertiaires selon le nombre de rencontres avec l'Ag, diffèrent qualitativement des réponses primaires. Ceci est particulièrement marquant pour les LB qui vont produire lors de la réponse secondaire des Ac (IgG) qui possèdent une affinité plus élevée envers l'Ag que lors de la réponse primaire (IgM). La stimulation répétée par un même Ag va accroître la quantité de cellules mémoires en stock ainsi que leur réactivité en cas de re-

5. La vaccination et l'immunité : la réponse vaccinale

En regard de ce qui a été développé en amont, il est plus évident de comprendre en quoi consiste la vaccination. La vaccination vise à reproduire le schéma d'une stimulation de l'immunité adaptative sans prendre le risque de la pathogénicité. Pour résumer, la vaccination va permettre d'introduire un antigène dans le corps qui n'est autre qu'un fragment de pathogène que le système immunitaire pourra reconnaître et ainsi entraîner une cascade de réactions adaptatives qui sont :

- **La production d'anticorps** : structures protéiques hétérogènes appartenant à la famille des Ig qui reconnaissent et se fixent de manière spécifique à des structures antigéniques le plus souvent situées à la surface de l'agent infectieux ou bien sur des toxines sécrétées. Ces anticorps sont produits par des lymphocytes B spécialisés appelés plasmocytes, soit directement par réaction thymo-indépendante soit avec l'aide de certains lymphocytes T par réaction dite thymo-dépendante, réaction permettant la production d'Ig de type G, A et E plus spécifiques du pathogène et plus protectrices. Les anticorps vont pouvoir agir en bloquant les structures à la surface de l'agent pathogène, en neutralisant les toxines, en interférant avec l'adhésion et donc la pénétration du pathogène dans les cellules cibles, en activant le complément qui va entraîner la lyse des bactéries, en rendant visible le pathogène vis à vis cellules spécialisées dans leur élimination.
- **Les réactions cellulaires** : Le système immunitaire après rencontre des Ag va mettre en place une véritable coopération entre les cellules présentatrices d'Ag (CPA), les lymphocytes B et les différents sous types de lymphocyte T. Certaines cellules comme les lymphocyte T dit helper (ou CD4+) serviront d'immunorégulateurs en stimulant ou freinant la réponse immunitaire aussi bien au niveau des cellules de type T, de type B et CPA. Certaines cellules seront alors en charge de l'élimination directe du pathogène, d'autre de la production d'Ac et d'autres de la régulation de ces phénomènes.
- **La réponse anamnétique « mémoire »** : la mémoire immunitaire est le pilier central de la vaccination. Lors de la primo-infection ou primo vaccination, la réponse va s'appuyer sur une réponse des cellules T dont leur nombre croit rapidement mais

dont la durée de vie est courte. Ces cellules vont laisser place à des cellules T mémoires qui ont elles une durée de vie beaucoup plus élevée détectable dans le sang durant des années. Dans un second temps est mis en place une réponse humorale (2 à plusieurs semaines après l'inoculation) peu spécifique au début (IgM), celle-ci va engendrer comme précédemment l'instauration de cellules B mémoires qui vont décroître lentement sur un temps proche de l'année. Si elles sont de nouveau stimulées par un Ag comme lors des rappels vaccinaux, ces cellules vont répondre dans un délai plus court et plus spécifique par production d'IgG et d'IgA et induire la production de nouveaux lymphocytes B mémoires avec une durée de vie beaucoup plus longue.

On parle alors de réponse vaccinale primaire lors de la première injection de vaccin. Cette réponse est brève et peu spécifique. On parle ensuite de réponse vaccinale secondaire lors de l'injection *de novo* d'un vaccin (rappel vaccinal), réponse qui sera beaucoup plus durable, spécifique et rapidement mis en place.

C'est par ces mécanismes que la vaccination cherche à prévenir le développement de l'infection. La vaccination va « entraîner » l'organisme à reconnaître la cible qu'est le pathogène afin d'empêcher ou ralentir sa progression et ses effets annexes et ainsi protéger l'individu.

C. Les vaccins

1. Définition des vaccins

La pharmacopée européenne définit les vaccins comme des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre l'agent infectant ou la toxine ou l'antigène. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptatifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire.

2. Les différents vaccins

Selon leur composition les vaccins vont pouvoir être classés en deux grandes catégories.

a) *Les vaccins vivants :*

Majoritairement composés de souches virales et quelques fois de souches bactériennes, ces germes ont été manipulés pour perdre leur caractère pathogène ont dit qu'ils ont été **atténués**, ils conservent tout de même leur caractère immunogène. Ces vaccins créent une infection *a minima* entraînant une immunité semblable à celle d'une infection naturelle c'est-à-dire rapide et généralement durable.

Vaccin vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccins à cible bactérienne
Dengue Fièvre jaune Rougeole, Oreillon, Rubéole Rotavirus Vaccin oral contre la Poliomyélite Varicelle Zona	BCG

b) Les vaccins inactivés ou inertes :

À la différence des vaccins vivants, les vaccins inactivés ou inertes sont des vaccins qui ont perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique. Ils sont donc exempts de tout risque infectieux. Les vaccins inertes peuvent eux-mêmes être divisés en deux sous-groupes.

- a) **Les vaccins à germes entiers**, contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totalité. Leur inactivation est chimique (formol) ou thermique (chaleur).
- b) **Les vaccins sous-unitaires**, constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice. Ces antigènes se divisent en :
- Antigènes de surface ou virions fragmentés
 - Toxines « détoxifiées » ou anatoxine
 - Antigènes capsulaires polysidiques

Les vaccins polysidiques, c'est-à-dire qui contiennent des polysaccharides capsulaires de bactérie peuvent être non conjugués ou conjugués. Les polysaccharides conjugués sont des polysaccharides qui ont été couplés à une protéine porteuse ce qui leur permet d'être plus immunogènes en provoquant chez l'hôte une réponse immunitaire de type T en plus de celle habituelle de type B, la réponse est alors plus durable et plus intense. On peut citer comme exemple le vaccin contre le HiB ou le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface est conjugué à une anatoxine tétanique (immunogène T universel) pour obtenir une immunogénicité très grande.

- c) **Les vaccins recombinants** : Ce sont des vaccins qui ont été produits par génie génétique. Les micro-organismes qui les composent ont été rendus inertes par le retrait des gènes les rendant pathogènes. Ces vaccins ont l'avantage d'avoir un coût de production réduit ainsi que l'impossibilité de réversion vers la pathogénicité du micro-organisme ciblé.

Vaccins inactivés ou inertes			
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaire	Entiers	Sous-unitaires
Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Grippe Hépatite A Poliomyélite Rage	Hépatite B HPV	Choléra Leptospirose	Anatoxine : Diphtérie Tétanos Polysaccharides capsulaires non conjugués : Meningocoques A+C Pneumocoque 23-valent Typhoïde Polysaccharides Capsulaires conjugués : Haemophilus influenzae b (HiB) Meningocoques C et ACWY Pneumocoque 13-valent Protéines : Coqueluche acellulaire Meningocoque B

c) Les vaccins monovalents et vaccins combinés

Un vaccin peut protéger contre un seul type de pathogène, on dira ainsi de ce vaccin qu'il est monovalent. Cependant dans la majorité des cas, un vaccin cible plusieurs pathogènes et donc associe différents types d'antigènes, c'est ce qu'on appelle un vaccin combiné (associant plusieurs valence bactériennes ou virales). Les vaccins combinés ont pour avantage de limiter le nombre d'injections nécessaires, le coût global de la vaccination et donc l'adhésion vaccinale. Voici quelques exemples de vaccins combinés : Priorix® ou MMR® associant les virus de la Rougeole, des oreillons et de la rubéole ; Hexyon® assurant une protection contre l'hépatite B, l'Haemophilus B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche.

3. Développement du vaccin et AMM

En tant que médicament immunologique, les vaccins doivent au regard de la réglementation européenne suivre les mêmes phases d'évaluation qu'un médicament conventionnel.

Une phase préclinique qui comporte des études pharmacologiques et toxicologiques. Celle-ci permettra de déterminer le profil de tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité sur différentes espèces animales en utilisant les mêmes voies d'administrations que chez l'humain.

Une phase clinique divisée elle-même en quatre phases (I, II, III, IV) qui portent sur des études effectuées directement sur l'humain. Les phases ont chacune différents objectifs, qui permettront à terme de déterminer les caractéristiques de la réponse immune, l'interaction avec d'autres vaccins, la relation dose/réponse, le schéma de vaccination, la tolérance, ainsi que l'efficacité protectrice du vaccin. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est alors délivrée qu'à la fin de la phase III à la suite d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par le vaccin. Il est à noter que la phase IV concerne les études réalisées après l'AMM et vise à surveiller au long terme les éventuels effets indésirables du médicament.

4. Fabrication

Composés de substances actives d'origine biologique, les vaccins ont un processus de fabrication différent des autres médicaments qui eux suivent des schémas de production chimique plus facilement reproductibles. En effet, les vaccins sont produits dans des milieux de culture principalement d'origine animale ou de synthèse apportant les nutriments nécessaires à leur développement. Il faut de 6 à 36 mois pour produire un vaccin contre quelques semaines pour un médicament d'origine chimique. La variabilité dans le processus de fabrication liée à l'origine biologique de la substance active fait qu'environ 70% du temps de fabrication est consacré aux contrôles de qualité et de sécurité, contrôles effectués à chaque étape de la fabrication. (7)

a) La production de la substance active (8)

Il s'agit ici de produire l'antigène capable d'induire la réponse immunitaire chez le patient. Qu'il soit sous unitaire, à germe entier vivant ou inactivé chaque type de vaccin est produit de manière spécifique toutefois leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes :

1. Constitution de la banque de germe :

Point de départ du procédé, la banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

2. Mise en culture et amplification :

Il faut parfaitement maîtriser les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (grippe, fièvre jaune).

3. Récolte :

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

4. Purification et concentration :

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple).

5. Inactivation de la substance produite (si nécessaire) :

L'inactivation par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques.

6. Fabrication des valences antigéniques :

Cette étape consiste à rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé, par exemple les trois types du vaccin contre la poliomyélite inactivé.

b) La mise en forme pharmaceutique (8)

La mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final qui sera proposé en pharmacie.

1.Assemblage des valences pour les vaccins combinés :

Les valences sont associées comme par exemple pour le vaccin DTCP.

2.Formulation :

Des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés :

- les adjuvants : servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire ; les conservateurs
- les stabilisants améliorent la stabilité du composé.

Des conservateurs peuvent être aussi utilisés dans les présentations multidoses.

3.Répartition aseptique :

Le produit est mis en flacon ou seringue de manière stérile (sans germe opportun)

4.Lyophilisation si nécessaire :

Cette étape permet de retirer l'eau dans un produit en le transformant en poudre, ce qui assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation.

5.Conditionnement :

Cette étape consiste en l'étiquetage et la mise en boîte sous forme de lots qui représentent un ensemble homogène de fabrication de doses, de 50 000 à 1 million de doses par lot selon le type de vaccin

6.Contrôle et libérations des lots

7.Livraison des lots dans les pharmacies, hôpitaux, centre de vaccination, etc.

5. Contrôle des vaccins

Le contrôle des vaccins est double. En effet, outre les contrôles classiques réalisés par l'industriel avant la commercialisation d'un lot de vaccins, le lot de vaccins concerné devra obligatoirement avoir été contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ou par une autre autorité de santé européenne selon le principe de reconnaissance mutuelle des contrôles. Ce double contrôle est une garantie supplémentaire de la sécurité et de la qualité des vaccins. Les spécificités des contrôles des vaccins sont multiples car en plus des contrôles classiques que l'on fait subir aux médicaments, les tests porteront sur l'identité de la souche, l'activité, la sécurité microbiologique et virale ainsi que la stabilité. Les contrôles d'activité, en fonction du type de vaccin, peuvent être réalisés soit par des dosages *in vitro* (teneur en antigène par des méthodes immunochimiques, activité en culture cellulaire), soit par des essais *in vivo* chez l'animal, par exemple pour les valences diphtérie, tétanos ou coqueluche acellulaire (tests d'épreuve ou essais d'immunogénicité). Récemment, des méthodes de biologie moléculaire appliquées aux contrôles de qualité et de sécurité virale des vaccins ont été introduites en supplément des contrôles de routine (contrôle de l'identité, de l'activité, de la sécurité microbiologique et virale de la stabilité). Au total ce sont plus d'une centaine de tests et de contrôles qui seront effectués sur chaque lot de vaccin.

À la suite de ces contrôles effectués en laboratoire et de l'analyse des données fournies par le fabricant, il sera remis par l'autorité de santé concernée un certificat de libération des lots de vaccins permettant la circulation du lot au sein de l'union européenne lorsque les méthodes, les normes de contrôle et de fabrication sont conformes à celles de la pharmacopée européenne. (9) (10)

6. Composition des vaccins

Un vaccin contient, en plus des antigènes, une multitude de composants nécessaire à sa stabilité, sa conservation ou bien son immunogénicité : Les adjuvants et les excipients.

a) *Les adjuvants*

L'antigène seul dans le vaccin peut ne pas suffire à déclencher la réaction immunitaire nécessaire pour créer l'immunité future, un adjuvant sera alors utilisé pour aider l'antigène à stimuler la réponse immunitaire et donc augmenter le pouvoir immunogène du vaccin. Les vaccins à germe entier vivant ou inerte n'ont pas besoin d'être associés à des adjuvants car ces germes de par leur taille et structure sont capables d'entraîner une réaction immunitaire innée importante qui est un prérequis obligatoire au développement de l'immunité adaptative. Fait de composants plus petits et moins variés, les vaccins sous-unitaires auront plus de mal à déclencher une réaction immunitaire efficace, c'est pour cela qu'il sera utilisé des adjuvants dans ce type de vaccin.

Les intérêts d'utiliser un adjuvant sont multiples, ils permettent :

- A. D'augmenter la réponse à un vaccin dans la population générale en augmentant le titre moyen d'anticorps dans le sang.
- B. D'augmenter le nombre de séroconversion dans la population ou la réactivité au vaccin est réduite notamment chez les personnes âgées, les nourrissons et les immunodéprimés.
- C. Une diminution de la quantité nécessaire d'antigène requis pour induire la réaction immunitaire, ce qui peut représenter un avantage économique ainsi qu'un gain de temps dans les processus de production comme pour la fabrication du vaccin contre la grippe où les délais sont très courts.
- D. Une diminution du nombre de doses nécessaires pour induire un état d'immunité.
- E. D'améliorer la vitesse et la persistance de la réponse immunitaire, de moduler l'affinité, la spécificité et la quantité des anticorps produits.
- F. Une modification qualitative de la réponse immunitaire en stimulant une réponse cellulaire de type T produisant une réponse plus rapide et plus diversifiée du

système immunitaire, ce qui peut être utile dans le cas de pandémie ou maladie à courte période d'incubation.

Les principaux adjuvants retrouvés sont :

- **Les sels d'aluminium** : catégorie d'adjuvant les plus utilisés, on y retrouve l'hydroxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$) et le phosphate d'aluminium (AlPO_4). Découverts de manière fortuite au siècle dernier, on dispose aujourd'hui d'un recul de plus de 70 ans sur leur utilisation dans les vaccins. Leur mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé et constitue aujourd'hui encore un domaine de recherche. Toutefois, il en ressort que ce type d'adjuvant permet de concentrer l'antigène localement et de le présenter sous forme d'agrégats multimoléculaires, effet qui favoriserait le captage par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA). Plus récemment il a été découvert que l'effet adjuvant serait également stimulé par la libération de signaux de danger par les cellules endommagées (DAMP : Damage associated molecular pattern) et reconnus par des récepteurs spécifiques de l'immunité. Ces principaux effets indésirables sont des réactions locales et de potentielles allergies.
- **Les phosphates de calcium** : initialement utilisés dans les années 70 pour remplacer les sels d'aluminium, ils ont été progressivement retirés par un manque de preuve d'une meilleure efficacité ou d'une meilleure tolérance. Cependant, ce produit étant métabolisable par l'organisme, il est supposé qu'il soit plus adapté pour l'utilisation sur l'homme et ainsi avec les nombreuses controverses actuelles concernant les sels d'aluminiums, les recherches ont repris et on les retrouve utilisés dans certains essais de vaccin. Ses capacités à stimuler une réponse immunogène sont cependant variables en fonction des antigènes utilisés et des recherches plus amples doivent être menées quant à cet aspect ainsi que sur son profil de sécurité.
- **Les squalènes** : substance naturelle que l'on peut retrouver dans les plantes ou le monde animal, cette substance est sécrétée naturellement par le foie chez l'homme. Elle ne possède pas de propriété adjuvante en elle-même mais permet à l'antigène d'être plus rapidement transporté vers les ganglions par les macrophages avec une meilleure protection de l'antigène. Les squalènes furent utilisés notamment dans certains vaccins antigrippaux. Tout comme les sels d'aluminium, des polémiques ont

éclaté quant à leur utilisation mais le retour d'expérience sur plus de 22 millions de doses distribuées montre qu'aucune réaction grave ne leur est attribuable, exceptées quelques réactions locales.

- **Les constituants bactériens** : ces adjuvants étaient à la base des bactéries entières inactivées (souvent des mycobactéries), leur utilisation n'est pas évidente car liée à leurs effets secondaires potentiellement graves (toxicité et allergies importantes). Les connaissances sur ces adjuvants ayant progressé, il a pu être isolé des molécules conservant l'activité adjuvante avec une toxicité bien moindre comme le monophosphoryle lipide A (MPL) obtenue via des lipopolysaccharides bactériens traités à l'acide chloridrique. Le composé MPL est retrouvé en association avec de l'hydroxyde d'aluminium sous le nom AS04 dans le vaccin Cervarix®, vaccin contre le papilloma virus et dans le vaccin Fendrix® vaccin contre l'hépatite B réservé aux insuffisants rénaux ce qui leur permet de ne recevoir que 4 doses de ce dernier contre les 8 recommandés lors de leur schéma de vaccination classique avec le vaccin Engerix®B20. (11)
- **Les émulsions** : de type eau dans l'huile ou huile dans l'eau plus connu sous le nom de MF59(Novartis) ou AS03(GlaxoSmithKline), ces dernières permettent une libération progressive de l'antigène au niveau du site d'injection, sa protection vis-à-vis des protéases sériques ainsi qu'un effet stimulant de l'immunité innée et également du complément. Ces adjuvants ont été utilisés dans des vaccins antigrippaux et ont montré de bonnes propriétés comparées à ceux sans adjuvant ou contenant des sels d'aluminium.
- **En cours de développement** : il existe une grande variété d'adjuvant qui sont soit à l'étude soit réservés à des usages bien précis qui excluent l'usage sur l'homme (usage vétérinaire ou phase pré-clinique de développement). On retrouve, entre autres les imiquimods, 'immune stimulating complexes' ISCOMS (utile en cancérologie), des cytokines, les oligodésoxynucléotides (ODN) CpG, les adjuvants ciblant les TLR. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec des adjuvants plus anciens. Ces nouveaux adjuvants à l'étude représentent une précieuse aide dans l'élaboration des vaccins du futur de par les propriétés stimulantes spécifiques qu'ils procurent sur l'immunité, on pense ainsi au vaccin contre le VIH, le paludisme, et la tuberculose.

Présentant de nombreux intérêts cliniques et économiques, notamment en diminuant le nombre de doses requises et en ciblant de nouvelles maladies avec une efficacité toujours plus élevée, les adjuvants peuvent et vont considérablement faire évoluer les pratiques vaccinales. Au cours de leur mise au point, les nouveaux adjuvants devront montrer qu'ils sont capables de répondre à une problématique non satisfaite et/ou de fournir des avantages supérieurs à ceux d'un vaccin sans adjuvant ou avec des adjuvants déjà existant et qui bénéficient d'un grand recul sur leur sécurité d'utilisation chez l'homme. Au regard des nouvelles connaissances recueillies sur les mécanismes des adjuvants anciens et nouveaux au cours de ces 10 dernières années, il est évident qu'une nouvelle aire de développement des adjuvant a été ouverte. (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18)

b) Les excipients

Par définition, l'excipient dans un vaccin est une substance qui est ajoutée à sa composition mais qui n'a aucune propriété active, on dit qu'elle est pharmacologiquement inerte. Cependant, leur utilisation avec des substances actives présentes des avantages qui sont dans les suivants dans le cadre des vaccins :

- L'amélioration de la solubilité de l'antigène ;
- L'amélioration de la stabilité entraînant des meilleures conditions de conservations ;
- Le contrôle du pH et de la tonicité ;
- Le maintien d'une conformation stable optimale pour les protéines antigéniques par l'exposition des épitopes.

Les excipients principalement retrouvés dans les vaccins sont :

- Des tampons et régulateur de l'acidité de la solution : magnésium, potassium, sodium, calcium, succinate, acétate, citrate, phosphate, histidine, ... ;
- Des stabilisants : Lactose, tréhalose, dextrose, sucrose, sorbitol, glycérol, albumine, gélatine, mannitol, urée, phenoxyethanol 2, MSG, ... Ils visent à protéger le vaccin de la chaleur, la lumière, l'acidité, ou l'humidité ;
- Des résidus des milieux de culture : acides aminés, protéine d'œuf, de poulet, levure, ... ;

- Des diluants : habituellement de l'eau pour préparations injectables ;
- Des antibiotiques : néomycine, polymyxine B, streptomycine, gentamycine, kanamycine pouvant apparaître comme des traces du traitement administré lors de la fabrication du vaccin pour maîtriser la croissance bactérienne ou comme conservateur du vaccin ;
- Des molécules liées à l'inactivation du pathogène ou de la toxine : formaldéhyde, glutaraldéhyde ;
- Des émulsifiants / surfactants : polysorbate 80. (19)

D. La vaccination

La vaccination correspond à l'administration d'un vaccin chez un individu dans le but d'entraîner une immunité contre le ou les pathogènes souhaités. La politique vaccinale est définie par le ministre chargé de la santé et est encadrée par le code de la santé publique (CSP). Ainsi, « la politique vaccinale détermine les conditions de prise en charge des vaccins, précise les modalités de réalisation des vaccinations et de diffusion des informations sur ce sujet. Elle établit les conditions de réparation et d'indemnisation d'effets indésirables observés ou de dommages constatés après une vaccination, ainsi que les responsabilités des professionnels de santé qui la pratiquent » (article L.3111-9 du Code de la santé publique – CSP).

1. Les voies d'administration et sites d'injection

La vaccination est le plus souvent un acte médical invasif (c'est-à-dire que du matériel va passer à travers la peau). Elle consiste à injecter chez l'individu à l'aide d'une seringue un vaccin (Figure 4). La plupart des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire, toutefois il existe des exceptions.

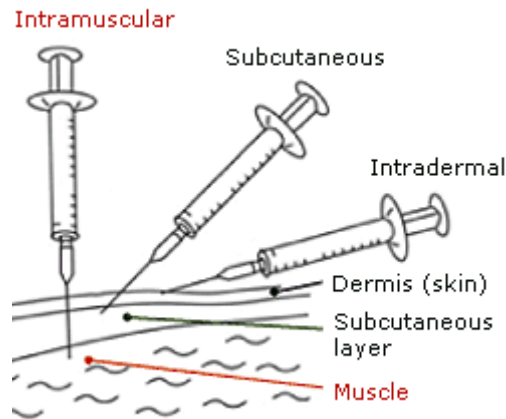


Figure 4: Les différents modes d'injection des vaccins. Source : who.int

- La voie sous-cutanée : elle consiste en l'injection du vaccin dans la région deltoïde en formant un pli à l'aide du pouce et de l'index avec un angle de 45° au niveau du pli cutané ainsi formé. Cette voie est recommandée dans l'utilisation de vaccin viraux. (ROR, fièvre jaune, ...)

- La voie intra-musculaire : l'injection se réalise au niveau du muscle deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte et sur la face antérolatérale chez le nourrisson. L'aiguille, de plus grande taille que celle utilisée pour la voie sous-cutanée est introduite de manière perpendiculaire au plan cutané. L'injection au niveau de la fesse n'est pas recommandée car la masse grasseuse y est importante ce qui risque de provoquer une injection intra-graisseuse synonyme d'une diminution de l'immunogénicité de certains vaccins, de plus ce site d'injection comporte un risque d'atteinte du nerf sciatique pouvant entraîner des paralysies sciatiques. La voie intra-musculaire voie est souvent mieux tolérée que la voie sous-cutanée en provoquant moins d'effets indésirables locaux.

- La voie orale : cette voie rend la vaccination plus simple par la suppression du geste invasif et permet aussi la création d'une immunité locale. Cependant cette voie d'administration ne conférant qu'une protection locale celle-ci ne peut être utilisée que dans le cadre d'une protection contre des pathogènes qui procèdent à l'infection par cette porte d'entrée. On retrouve seulement deux vaccins utilisés dans ce cadre, un ciblant le rotavirus et un autre le virus de la poliomyélite.

- La voie intradermique : cette voie est réservée à l'injection du BCG (Bacille de Calmette et Guérin) offrant une protection relative contre la tuberculose. Le geste concernant la réalisation de la vaccination par cette voie est plus technique que les autres notamment chez les nourrissons. L'injection doit s'effectuer à l'aide d'une courte aiguille à biseau court avec une seringue subdivisée en centièmes de millilitre pour mesurer avec précision les volumes. Le lieu recommandé est face externe du bras à l'union du tiers moyen moyen-tiers supérieur. La peau doit être bien tendue et l'aiguille doit être enfoncée tangentielle à la peau, le biseau tourné vers le haut. Dès pénétration dans le derme, on exerce une pression ferme sur le piston de la seringue pour faire pénétrer le vaccin : la résistance est un signe de réussite. L'injection du vaccin BCG se fait lentement jusqu'à apparition d'une papule en peau d'orange, signe d'une injection correcte, quel que soit le volume administré.
- Les autres voies : dans ces autres voies à l'étude on retrouve la voie nasale utilisées notamment dans certains vaccins antigrippaux, la voie épidermique ou transdermique, la voie muqueuse ainsi que la voie rectale. La recherche sur ces voies représente à l'image de la recherche sur les adjuvants un domaine très prometteur dans la création de futur vaccin.

2. Prescripteur, vaccinateur, lieux de vaccination

a) Les prescripteurs

- Les médecins : ce sont tous les médecins qui peuvent prescrire des vaccins (médecin généraliste, spécialiste et médecin du travail) qu'ils exercent en établissement privé ou public.
- Les sages-femmes : elles peuvent prescrire certains vaccins pour le nouveau-né, sa mère ainsi que l'entourage proche.

b) Les vaccinateurs

On retrouve dans cette catégorie les prescripteurs précédemment cités. A ces vaccinateurs s'ajoutent les infirmiers qui peuvent vacciner lorsqu'il y a une prescription médicale. Depuis octobre 2017, il est autorisé à titre d'expérimentation

dans certaines régions la vaccination antigrippale par les pharmaciens. Le retour d'expérience étant bon, il a été décidé en 2019 d'élargir la vaccination antigrippale en officine à toute la France. Ainsi les pharmaciens ayant reçu une formation adaptée et mis à disposition des locaux adaptés pourront procéder cette année à la vaccination contre la grippe des adultes âgés de plus de 18 ans.

c) Les lieux de la vaccination

D'après le site d'information certifié par le ministère de la santé nommé vaccinationinfo-service.fr voici la liste des lieux où la vaccination est possible :

- Chez un médecin généraliste dans un cabinet de ville ou dans un centre de santé ;
- Chez un infirmier libéral, sur prescription médicale (non requise pour le vaccin antigrippal pour les personnes ciblées par l'Assurance maladie) ;
- Chez une sage-femme pour les femmes dans le cadre du suivi gynécologique et de contraception, la future mère, en post-partum immédiat, le nouveau-né et son entourage (pour certains vaccins) ;
- Dans les établissements de santé médicaux et médico-sociaux ;
- Dans les pharmacies à compter de l'automne 2019 pour la vaccination antigrippale.

Dans chaque département, les vaccinations obligatoires mais aussi des vaccinations recommandées peuvent être effectuées gratuitement :

- Dans les services de protection maternelle et infantile (PMI) pour les enfants jusqu'à 6 ans. La liste de ces centres peut être obtenue auprès des conseils départementaux ou des mairies.
- Par les centres publics de vaccinations, soit habilités par l'État, soit relevant des collectivités territoriales par convention avec l'État. (213 centres sont recensés en France).

D'autres services de médecine préventive concourent à la réalisation des vaccinations :

- Les services communaux d'hygiène et de santé pour certains vaccins ;
- Les services universitaires de médecine préventive et de promotion de la santé pour certains vaccins ;
- Les services de santé au travail pour certains vaccins ;

- Certains centres d'examens de santé de l'Assurance maladie pour le rattrapage vaccinal des personnes consultant dans le cadre de l'examen périodique de santé ;
- Les centres de planification familiale qui informent leurs patientes et leur proposent certaines vaccinations ;
- Les centres gratuits d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD), qui peuvent proposer la vaccination contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B et contre les papillomavirus humains ;
- Les centres de vaccinations internationales habilités à effectuer les vaccinations obligatoires et recommandées pour les voyageurs (dont la vaccination anti-amarile). Celles-ci sont à la charge financière des consultants ;
- Les services de santé scolaires dans certaines circonstances.

E. Calendrier vaccinal français

Au sein de cette partie, nous nous attacherons à étudier le calendrier vaccinal ainsi que ses dernières modifications et recommandations établies en mars 2019.

Le calendrier vaccinal est établi par le **ministère chargé de la santé** après l'avis de la **Haute Autorité de Santé (HAS)**, ce calendrier fixe les vaccinations applicables aux personnes résidentes en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales « générales » et des recommandation vaccinales « particulières » propres à des conditions spéciales (risques accrus de complication, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles. Ces recommandations sont renouvelées chaque année et publiées sous la forme d'un nouveau calendrier vaccinal.

La commission technique des vaccinations (CTV) appartenant à la Haute Autorité de Santé (HAS) regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, santé publique, médecine générale, économie de la santé, sociologie...). C'est cette commission qui propose des adaptations du calendrier des vaccinations. Elle a pour mission, dans le cadre de la participation de la HAS à l'élaboration de la politique de vaccination, de préparer les délibérations du collège relatives notamment : aux recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé ; au calendrier des vaccinations fixé par le ministre chargé de la santé ; aux mentions minimales obligatoires des campagnes publicitaires

portant sur des vaccins ; aux textes réglementaires relatifs à la vaccination. La CTV collabore également à la préparation des avis de la commission de la transparence et à la commission évaluation économique et de santé publique portant sur les vaccins. Elle propose au collège les outils méthodologiques nécessaires à l'exercice de ses missions en matière de vaccination. Elle apporte une expertise en matière de vaccination pour l'ensemble des services de la HAS. Elle assure la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccin.

La CTV est soumise à une **Déclaration Publique d'Intérêt** (DPI) qui est remise à jour régulièrement et au moins une fois par an. Les conditions d'exécution d'une DPI sont fixées par le code de la santé publique, cette déclaration mentionne les liens d'intérêts de toute nature, directs ou indirects, que le déclarant a eu avec des organismes publics ou privés intervenant dans le champ de compétences de l'Agence ou de l'instance collégiale dont il est membre. Le devoir d'information réalisé par cette déclaration porte sur l'ensemble des intérêts, liens ou faits susceptibles de faire naître un risque de conflits d'intérêts ou une incompatibilité entre les missions de la personne concourant à l'expertise pour l'Agence et ses activités extérieures. Ces DPI sont systématiquement rendues publique.

Les recommandations vaccinales incluses dans ce calendrier sont divisées en sous parties en fonction de l'âge, du statut vaccinal, de la région d'appartenance, du milieu professionnel, et de pathologies particulières. On y retrouve ainsi :

- Les vaccinations chez les enfants et adolescents,
- Les vaccinations chez les adultes,
- Les vaccinations recommandées pour les personnes âgées de 65 ans et plus,
- Les vaccinations recommandées chez les enfants en Guyane et à Mayotte,
- Les vaccinations pour les populations spécifiques et en milieu professionnel,
- La vaccination des catégories de personnes immunodéprimées notamment pour des patients infectés par le VIH, des personnes traitées par chimiothérapie et des personnes recevant une corticothérapie.

Après qu'une vaccination ait été intégrée dans le calendrier vaccinal, les données de surveillance épidémiologique sont analysées régulièrement, chaque année le plus

souvent, afin de s'assurer que l'impact de la vaccination est conforme aux objectifs fixés et d'adapter, si besoin, la stratégie vaccinale à l'évolution de l'épidémiologie de la maladie.

À titre d'exemple, les données de surveillance de la coqueluche ont montré que les principaux contamineurs des cas de coqueluche survenant chez des nourrissons de moins de 5 mois étaient les parents et la fratrie. Cette analyse a conduit à l'introduction, dans le calendrier vaccinal 2004, de la stratégie de vaccination familiale (dite du « cocooning ») consistant à vacciner, durant la grossesse, les membres de la fratrie non à jour de leur vaccination contre la coqueluche ainsi que le père et, à l'accouchement, la mère. (20)

1. Les vaccinations recommandées et obligatoires chez les enfants et adolescents - 2019

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16-18 ans
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P) ¹		DTCaP	DTCaP		DTCaP		DTCaP			
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib					
	Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B					
	Pneumocoque (PnC) ²		PnC	PnC		PnC					
	Méningocoque C (vaccin conjugué MnC) ³				MnC		MnC				
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2			
	diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ⁴								dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles								2 doses (0, 6 mois) : vaccin quadrivalent ou vaccin bivalent ou vaccin neufvalent (11/14 ans)			
Rattrapage	Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ⁵			
	Méningocoque C (vaccin conjugué)							1 dose jusqu'à 24 ans ⁶			
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes filles de 14 ou 15 à 19 ans révolus) selon le vaccin utilisé	
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)									2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure	

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond bleu sont obligatoires pour les enfants à partir de janvier 2018. Encadrés verts : co-administration possible.

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16 - 18 ans	
Tuberculose (BCG)	1 dose recommandée dès l'âge de 1 mois sauf situation particulière ⁷											
Grippe	1 dose annuelle si personne à risque ⁸ , à partir de l'âge de 6 mois											
Hépatite A	2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ⁹ , à partir d'un an											
Hépatite B	Nouveau-né de mère Ag HBs positif ¹⁰ 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois						3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois si risque ¹¹					
Méningocoque B (si risque particulier¹²)	Entre 2 et 5 mois, 3 doses espacées d'un mois et rappel entre 12 et 23 mois. Entre 6 et 11 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel entre 12 et 24 mois. Entre 12 et 23 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel 12 à 23 mois plus tard. Entre 2 et 10 ans, 2 doses espacées de 2 mois								À partir de 11 ans : 2 doses espacées d'un mois			
Méningocoque C (si risque particulier ou au contact d'un cas)	2 doses ou 1 dose selon les vaccins et les âges (plus rappel au cours de la 2 ^e année de vie) ¹³						1 dose au contact d'un cas ¹³					
Méningocoque ACYW (si risque particulier ou au contact d'un cas)	1 dose ¹⁴ à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou 2 ans (Menveo®)											
Pneumocoque	Prématurés et enfants à risque ¹⁵ : 1 dose de PnC à 2, 3 et 4 mois et rappel à 11 mois					Si à risque, entre 24 et 59 mois ¹⁶ : - N'ayant jamais reçu de VPC 13 ¹⁷ : 2 VPC 13 espacés de 2 mois, puis VPP 23 ¹⁸ au moins 2 mois après le dernier VPC Ayant reçu un VPC13 avant l'âge de 2 ans : 1 dose de VPC 13			Si risque à partir de 5 ans ¹⁹ : - Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (au moins 8 semaines après le VPC13) - Vaccinés antérieurement : - Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 - Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans par rapport au dernier VPP 23			
Varicelle	2 doses chez des enfants contacts de personnes à risque ou candidats à une greffe ²⁰								2 doses chez les adolescents ²¹ de 12 à 18 ans sans antécédent et séronégatifs (sérologie facultative)			

Populations particulières et à risque

[1] DTcAP : vaccin combine diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche à dose complète d'anatoxine diphtérique (D) et d'antigènes coquelucheux (Ca).

[2] Pn C : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

[3] Mnc : vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C

[4] dTcAP : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (c) et d'antigènes coquelucheux (ca).

[5] Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec les vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix® B20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engerix® B10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

[6] Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

[7] Enfants originaires de Guyane, Mayotte ou ayant un membre de l'entourage atteint d'une tuberculose récente.

[8] Sont concernés : a. les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; b. les enfants à partir de l'âge de 6 mois s'ils sont atteints des pathologies spécifiques suivantes, - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO), - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique, - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique, - dysplasies broncho-pulmonaires, - mucoviscidose, - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque, - insuffisances cardiaques graves, - valvulopathies graves, - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, - maladies des coronaires, - antécédents d'accident vasculaire cérébral, - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot), - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique, - néphropathies chroniques graves, - syndromes néphrotiques, - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytoses, - diabètes de type 1 et de type 2, - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique, - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ; c. l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ; d. les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m²; e. les enfants et adolescents séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

[9] Sont concernés : a. les jeunes de plus d'un an séjournant dans des structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b. les enfants atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C) ; c. les enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjourner ; d. les personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.

[10] À la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin ayant l'AMM pour cet âge et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à l'âge de 1 et 6 mois. Schéma en 4 doses (0-1-2-6 mois) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 2 kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'antigène HBs et anticorps anti-HBs, préférentiellement un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

[11] Sont exposés à un risque particulier les adolescents : a. accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b. accueillis dans les institutions psychiatriques ; c. ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; d. voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou forte endémie (après évaluation des risques) ; e. usagers de drogues par voie parentérale ; f. susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou de médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ; g. candidats à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules ; h. entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; i. partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.

[12] Pour les personnes aspléniques ou ayant un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou recevant un traitement anti-C5A, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

[13] La vaccination est recommandée pour les personnes non vaccinées contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque C. Pour les enfants, adolescents et adultes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

- Pour les nourrissons âgés de 2 à 3 mois révolus : deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Menjugate®, Neisvac®)

- Pour les nourrissons âgés de 4 à 11 mois révolus :

- > soit deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Menjugate®) ;
- > soit une dose et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Neisvac®).

[14] La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin tétravalent conjugué, pour les personnes (à partir de l'âge de 6 semaines ou 2 ans selon l'AMM du vaccin utilisé) au contact d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y ou W. Pour celles ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

[15] Une dose complémentaire de vaccin pneumococcique conjugué est recommandée à l'âge de 3 mois (avec un rappel à l'âge de 11 mois) pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection à pneumocoque (IP), c'est-à-dire les enfants : a. immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ; sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique) ; b. non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IP (cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque) ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

[16] Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois (cf. ci-dessus note n° 13) non préalablement vaccinés avec le vaccin conjugué 13-valent, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins 2 mois après la 2^e dose du vaccin conjugué 13 valent (Pn C). **Pour ceux préalablement vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent :** une dose de vaccin non conjugué 23-valent.

[17] vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

[18] vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

[19] Pour les enfants âgés de 5 ans et plus et les adolescents, quel que soit le risque.

[20] Le schéma vaccinal est de deux doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge ; recommandé chez les enfants sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ou candidats receveurs d'une greffe d'organe et en post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un cas de varicelle chez les adolescents de plus de 12 ans non immunisés.

[21] La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination : il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

Depuis le 1^{er} janvier 2018, l'obligation vaccinale a été élargie chez l'enfant. Ainsi un enfant né depuis cette date devra obligatoirement se faire vacciner contre 11 souches différentes versus 3 précédemment (Diphtérie, Tétanos et Poliomyélite). Ces 11 vaccinations sont pratiquées, sauf contre-indication médicale reconnue, dans les 18 premiers mois de l'enfant. Les souches concernées par l'obligation vaccinale élargie sont : la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, le méningocoque C, le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* B. Ceci amène l'enfant depuis sa naissance jusqu'à ses 18 mois à recevoir au minimum en utilisant les vaccins Hexavalents un total de 10 injections. Pour le suivi optimal du carnet de vaccination jusqu'à l'âge de 18 ans en l'absence de situations et de risques particuliers, les garçons auront reçu 12 injections et les filles 14, si l'on inclut le vaccin contre le papilloma virus recommandé chez les filles.

Il est à noter une évolution concernant la vaccination contre le papilloma virus chez les jeunes filles. Elles devront être désormais vaccinées avec le vaccin GARDASIL 9 contenant neuf valences du virus contre 2 dans CERVARIX et 4 dans le GARDASIL précédemment utilisés. Ceci ayant pour but une meilleure protection contre les différentes souches de ce virus pouvant entraîner des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve et du vagin ainsi que des verrues génitales. Aucune étude n'ayant évalué l'interchangeabilité des vaccins Cervarix, Gardasil et Gardasil 9 en termes d'efficacité, d'immunogénicité ou de tolérance, un schéma vaccinal initié avec Cervarix ou Gardasil doit être poursuivi avec le même vaccin. Chez les jeunes filles âgées de 11 ans à 14 ans révolus, non vaccinées antérieurement, le vaccin Gardasil 9 est recommandé selon un schéma à deux doses. Un schéma à trois doses est nécessaire pour les jeunes femmes âgées de 15 ans à 19 ans révolus. (21) Il existe des recommandations particulières pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les patients immunodéprimés.

2. Les vaccinations recommandées chez les adultes – 2019 (hors causes professionnelles)

	Vaccins contre :	18-24 ans	25 ans	35 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans	
Recommandations générales	Diphtérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)		Rappel dTcaP ¹ ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans		Rappel	Rappel	Rappel à 75, 85 ans...	
	Coqueluche acellulaire (ca)							
	Grippe					1 dose annuelle		
	Zona					Entre 65 à 74 ans : une dose ²		
	Coqueluche acellulaire (ca)		1 dose dTcaP chez l'adulte jusqu'à 39 ans révolus, n'ayant pas reçu de rappel à 25 ans					
Rattrapage	Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose ³						
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes femmes	3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes femmes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus)						
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes nées depuis 1980						
	Rubéole			1 dose de ROR chez les femmes non vaccinées en âge de procréer				
	Coqueluche acellulaire (ca)	Cocooning ⁴ : personnes non vaccinées depuis l'enfance ou pour les adolescents ou adultes de moins de 25 ans dont la dernière injection remonte à plus de 5 ans : 1 dose de dTcaP ¹ . Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning, revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal d'un mois entre 1 dose de dTP et 1 dose de dTcaP) ⁵						
Populations particulières et à risque	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier ⁶						
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁷						
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁸ . Pour certains cas particuliers, cf. infra ⁹						
	Méningocoque ACYW (conjugué)	1 dose au contact d'un cas ¹⁰ 2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques						
	Méningocoque B	2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques						
	Pneumocoque	Pour les adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque ¹¹ , voir les différents schémas vaccinaux et tableau (paragraphe 2.11)						
	Varicelle	2 doses ¹² si risque particulier						
	Fièvre jaune	1 dose pour les résidents du département de la Guyane ou les personnes issues de la métropole qui y séjournent ou souhaitent s'y rendre sauf cas particuliers cf. chap 2.3 ¹³						
	Papillomavirus humains (HPV)	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans						

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond jaune existent sous forme combinée. Encadrés verts : co-administration possible.

[1] dTcaP : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

[2] Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

[3] Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le schéma vaccinal à une dose est recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

[4] Adultes ayant un projet parental, parents et fratrie et toute personne susceptible d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci concerne notamment les grands parents, les baby-sitters.

[5] En l'absence de données sur le profil de tolérance de doses répétées de vaccins coquelucheux chez l'adulte, et en l'absence de vaccins coquelucheux non combinés, les rappels itératifs ne sont pas recommandés à des intervalles de moins de 10 ans.

[6] Sont concernés : **a.** les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; **b.** les personnes atteintes des pathologies suivantes : - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO), - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique, - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique, - dysplasies broncho-pulmonaires, - mucoviscidose, - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque, - insuffisances cardiaques graves, - valvulopathies graves, - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, - maladies des coronaires, - antécédents d'accident vasculaire cérébral, - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot), - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique, - néphropathies chroniques graves, - syndromes néphrotiques, - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytoses, - diabètes de type 1 et de type 2, - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ; maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ; **c.** les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m²; **d.** l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ; **e.** les personnes séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

[7] Sont concernés : **a.** les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; **b.** les personnes exposées à des risques particuliers : patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment due au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; **c.** les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

[8] Sont concernés : **a.** les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; **b.** les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; **c.** les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; **d.** les usagers de drogues par voie parentérale ; **e.** les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ;

f. les candidats à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules ; **g.** l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; **h.** les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; **i.** les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

[9] Dans certains cas où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (personnes détenues, personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte...), un schéma accéléré peut être proposé : 3 doses en 21 jours (J0, J7, J21), suivies d'un rappel 12 mois après la troisième dose, indispensable pour assurer une protection au long cours.

[10] La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin tétravalent conjugué, pour les personnes au contact d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y ou W. Pour celles ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

[11] **a.** Immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le VIH ; tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique) ; **b.** non immunodéprimés (porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection à Pneumocoque : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire).

[12] Le schéma vaccinal est de deux doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique possible) : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes dans les trois jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination : il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

[13] Schémas vaccinaux spécifiques pour :

- les femmes primo-vaccinées en cours de grossesse, les personnes vaccinées vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées vaccinées : une seconde dose administrée 10 ans plus tard ;
- les personnes dont la vaccination contre la fièvre jaune date de plus de 10 ans : une seconde dose en cas de circulation active du virus dans la population. Ce schéma s'applique également aux personnes issues de la métropole et séjournant au long cours en Guyane.

3. Les vaccinations recommandées chez les personnes âgées de plus de 65 ans - 2019

Personnes âgées de 65 ans et plus	Vaccins contre	Schéma vaccinal
	Diphtérie (d) Tétanos(T) Poliomyélite (P)	1 dose de rappel à 65, 75, 85 ans, etc.
	Grippe	1 dose annuelle
	Zona	1 dose unique La vaccination est recommandée chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les personnes immuno-déprimées

Personnes âgées de 65 ans et plus	Vaccins contre	Schéma vaccinal
	Pneumocoque	<p>Pour les personnes à risque élevé d'infection à pneumocoque¹ Non vaccinées antérieurement : VPC 13* puis VPP23** (S8) - Vaccinées depuis plus de 1 ans avec le VPP23 : VPC13 puis VPP23 (délai 5 ans entre les 2 VPP23) - Déjà vaccinées par la séquence VPC13 - VPP23 une nouvelle injection du VPP23 avec délai de 5 ans par rapport à la précédente injection de ce même vaccin VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent</p>
	Coqueluche acellulaire (ca)	<p>Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning² - 1 dose de dTcaPolio³ - Revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal de 1 mois entre 1 dose de dTpolio et 1 dose de dTcaPolio)</p>
	Hépatite A	<p>Pour les personnes exposées à un risque particulier⁴ - 2 doses selon le schéma 0,6 mois - Si la personne est née avant 1945, une sérologie préalable est fortement recommandée à la recherche d'anticorps témoins d'une immunité ancienne</p>

Chez l'adulte, la vaccination récurrente recommandée est celle du DTP, celle-ci s'effectue sous la forme d'un rappel tous les 20 ans jusqu'à 65 ans.

Au-delà de 65 ans un changement intervient dans le calendrier vaccinal et les vaccinations redeviennent plus fréquentes. **L'immunosénescence** et la fragilité des personnes augmentant avec l'âge, les recommandations concernant le DTP évoluent et il est recommandé de vacciner tous les 10 ans. Le vaccin contre la grippe est lui aussi recommandé chaque année ainsi que le vaccin contre le zona sous forme d'une dose unique qui doit être reçue entre 65 et 74 ans. Il est à noter que le vaccin contre le zona et le vaccin 23-valent contre les infections à pneumocoque ne doivent pas être réalisés en même temps car cela diminuerait l'efficacité du vaccin contre le zona. En revanche, le vaccin contre le zona peut être fait en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière et le vaccin DTP.

L'immunosénescence : C'est le vieillissement du système immunitaire, c'est un mécanisme complexe conduisant à l'augmentation de l'incidence de nombreuses maladies et à la limitation de la qualité de la réponse vaccinale en diminuant les réponses immunes innées et les réponses adaptatives. L'immunosénescence inclut également une susceptibilité accrue aux manifestations auto-immunes ainsi qu'une inflammation chronique de bas grade contribuant aux multiples manifestations dégénératives caractéristiques d'un âge avancé, dénommée en anglais « frailty ». Les mécanismes de l'immunosénescence ne sont que très partiellement compris. Ils s'expliquent en partie par la sénescence cellulaire affectant l'ensemble de l'immunité innée et adaptative, des cellules immunes, programmes critiques pour l'acquisition de la mémoire immunitaire ou le maintien ou l'adaptation des réponses immunes à l'antigène, à l'agent infectieux ou aux stress environnementaux. Cependant, il est difficile d'individualiser les mécanismes liés au vieillissement physiologique de ceux résultant de comorbidités. L'immunosénescence du sujet très âgé est largement multifactorielle. (22)

Pour résumer l'immunosénescence entraîne :

- Un défaut de réponse aux nouveaux antigènes ;
- Un défaut de persistance de la mémoire vaccinale ;
- Un syndrome inflammatoire chronique avec augmentation des concentrations de cytokines proinflammatoires, des co-infections (CMV) et des comorbidités ;
- Une dérégulation immune et augmentation des manifestations auto-immunes.

Tout ceci a comme conséquences sur la réponse vaccinale :

- Une mémoire immunitaire toujours présente mais moins efficace que chez les sujets jeunes, ce qui implique la rapprocher les rappels vaccinaux.
- Une réponse à la primo-vaccinations altérées de façon beaucoup plus importante en comparaison au réponses liées aux rappels chez la personne âgée.

PARTIE II

LES ENJEUX ET LES CRAINTES DE LA VACCINATION.

A. Efficacité des vaccins et intérêts de la vaccination

1. Mesure de l'efficacité d'un vaccin

a) *Les effets d'un vaccin, efficacy et effectiveness*

Il est important de caractériser les différents effets que peut avoir un vaccin pour mesurer l'impact réel de sa mise en œuvre (Figure 5). En 1991 Halloran et coll. (23)proposent de classifier ces effets en 4 catégories :

- Effet direct : réduction de la maladie chez les sujets bénéficiant de l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente, mais dans laquelle l'exposition à l'infection serait identique.
- Effet indirect : réduction de la maladie chez les sujets ne bénéficiant pas de l'intervention (non vaccinés) comparée à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente. Cet item mesure le bénéfice attendu chez les sujets non vaccinés en termes de réduction de l'exposition à l'infection consécutive à la vaccination d'une partie de la population.
- Effet total : réduction de la maladie chez les sujets recevant l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente et l'exposition à l'infection différente.

- Effet global : réduction de la maladie en moyenne chez les individus parmi lesquels une partie est vaccinée comparativement à une population identique dans laquelle aucune vaccination ne serait effectuée.

De ces effets on pourra extraire deux paramètres, l'efficacy et l'effectiveness tous deux rattachés à l'efficacité du vaccin.

- **L'efficacy** : Ce paramètre s'attache à mesurer l'efficacité du vaccin lors des essais cliniques dans des conditions contrôlées. Elle mesure le pourcentage de réduction de l'incidence d'une maladie dans un groupe vacciné comparé à un groupe non vacciné dans des conditions optimales. Il est fréquent que l'efficacy surestime l'efficacité directe d'un vaccin car les conditions d'essais sont alors rigoureuses et ne tiennent pas compte de l'éventuelle diminution de la protection avec le temps, de la moindre protection chez certains sujets du fait de leur âge, de comorbidités, de facteurs génétiques ou environnementaux. Un bon exemple est celui du vaccin contre la grippe très efficace lors de son expérimentation chez les jeunes adultes mais beaucoup moins performant lors de son utilisation chez les personnes âgées. Cependant l'efficacy sous-estime l'impact réel de la mise en œuvre de la vaccination en routine en oubliant les effets indirects de celle-ci notamment pour les maladies à transmission interhumaine où le vaccin réduira la circulation de l'agent pathogène et entraînera ainsi une réduction du risque d'exposition et donc de maladie pour les sujets non vaccinés.

- **L'effectiveness** : Elle mesure l'efficacité du vaccin offerte dans les conditions d'utilisation en routine au sein d'une population, c'est à-dire dans les conditions réelles d'utilisation. Elle mesure ainsi l'effet direct et indirect de la vaccination.

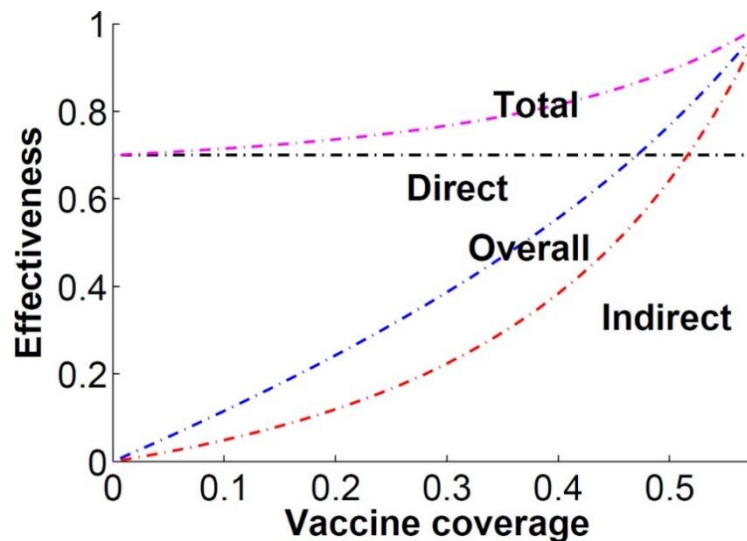


Figure 5: Variation de l'effectiveness d'un vaccin lors de l'utilisation des différentes méthodes de mesure de l'effet d'un vaccin en fonction de la couverture vaccinale.
Source : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798059

b) Les biais de la mesure de l'efficacité

Un biais, en épidémiologie, se définit comme une erreur systématique qui s'introduit dans une enquête et qui tend à produire une estimation (de la fréquence d'une maladie dans la population, du risque relatif, etc.) différant systématiquement de la vraie valeur, en plus ou en moins. Un certain nombre de biais peuvent influencer la mesure de l'efficacité d'un vaccin, en voici une liste non-exhaustive (24) :

- Un diagnostic peu spécifique et ou peu sensible de la maladie contre laquelle le vaccin protège. L'efficacité vaccinale est alors tirée vers le bas car on peut penser que le vaccin ne protège pas de la maladie alors qu'il ne s'agit pas de la même maladie. (Exemple : virus de la grippe et virus respiratoire syncytial).
- Si les sujets vaccinés « sur-déclarent » la maladie par rapport aux non vaccinés.
- Un biais d'interrogatoire peut survenir lorsque le sujet oublie qu'il a été vacciné lorsqu'il est malade. Ce qui arrive peu avec le vaccin pour la grippe car il est annuel mais pour des vaccins très antérieurs, cela peut être le cas.
- L'existence d'un antécédent d'infection chez le patient qui peut le pousser à ne pas se faire vacciner en pensant être protégé.
- Les différences d'exposition : les sujets vaccinés sont généralement plus exposés à la maladie et c'est pour ça qu'on les vaccine mais à l'inverse dans

une population où tout le monde est vacciné l'exposition est plus faible que dans la population générale, ce qui n'est plus un biais lorsque l'on mesure les effets indirects de la vaccination.

2. Protection collective et individuelle

Un vaccin se différencie d'un médicament conventionnel par le fait qu'il est un médicament prophylactique. **La prophylaxie** est définie comme l'ensemble des moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies. Les intérêts d'un vaccin sont doubles, ils comportent un intérêt pour l'individu en lui-même ainsi que pour la société où cet individu évolue.

a) *La protection individuelle ou effet direct*

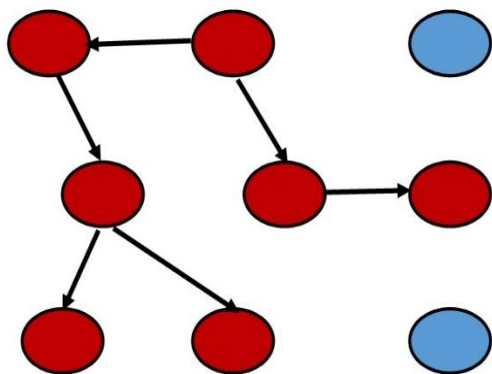
L'aspect de protection individuelle liée à la vaccination repose sur l'immunisation de la personne contre une maladie et qui de ce fait ne développera pas la maladie ou la développera d'une manière plus bénigne. Cet effet repose sur l'efficacité intrinsèque du vaccin à développer l'immunité, cette efficacité est mesurée par l'effet direct du vaccin, l'**efficacy**. Chaque vaccin dispose d'une capacité différente à induire l'immunité et chaque personne possède des capacités différentes à développer une réaction immunitaire. Il a été estimé par exemple que pour 1 dose de vaccin ROR 85 % à 95 % des nourrissons développent une immunité contre la rougeole, 62 % à 91 % une immunité contre les oreillons et lors de la deuxième dose l'efficacité est d'environ 97 % contre la rougeole et passe de 76 % à 95 % concernant les oreillons. Il y a donc 3% de la population ayant été vacciné deux fois qui n'est pas protégée et 97% de la population qui est protégée contre la rougeole. (25)

b) *La protection collective, protection de groupe ou de « troupeau »*

L'effet d'un vaccin est loin de se limiter à la seule protection individuelle d'une personne, il constitue également une redoutable arme contre la diffusion des maladies et entraîne une « protection » chez les personnes qui ne sont pas vaccinées, c'est l'effet indirect de la vaccination (Figure 6).

Une personne vaccinée qui est correctement immunisée ne développera pas la maladie et ne sera donc pas capable de la transmettre à une autre personne, de ce fait lors d'une épidémie, la personne vaccinée agit comme une barrière protectrice pour les personnes qui ne sont pas vaccinées et une impasse pour la maladie. Ainsi, l'augmentation de la prévalence de personne vaccinées dans la population diminue le risque de transmission interhumaine. La protection collective ne concerne que les maladies à transmission interhumaine et n'impacte donc pas par exemple le tétanos, toutefois la majorité des maladies pour lesquelles il existe un vaccin sont à transmission interhumaine. Grâce à cet effet de protection collective, il est possible d'éradiquer une maladie sans avoir atteint 100% de couverture vaccinale. Cet effet de protection est une aubaine en sachant que certaines personnes ne peuvent-être vaccinées pour cause de contre-indication, la vaccination représente alors dans ce cas un geste altruiste, citoyen.

Diffusion de la maladie en absence de couverture vaccinale



Après introduction du vaccin dans la population

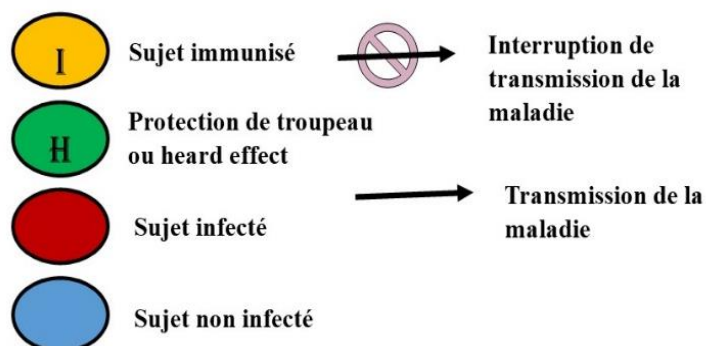
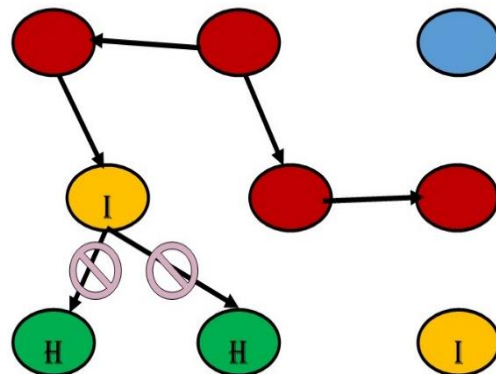


Figure 6: Représentation de l'effet indirect des vaccins (Immunité de groupe / Heard effect)

B. Éradication de la variole et impact de la vaccination sur la prévalence et l'incidence des maladies à prévention vaccinale (MPV)

1. Éradication de la variole

Pouvant atteindre une mortalité de 30% selon la souche de variole contractée (mineure ou majeure), ce pathogène a toujours été un fléau pour l'humanité. En 1967, on estimait qu'environ 10 ou 15 millions de personnes à travers le monde étaient encore atteintes chaque année de la variole, entraînant de ce fait 2 millions de décès par an. Le nombre de cas officiellement rapportés était de 132000 la même année mais l'on sait pour différentes raisons que ce nombre a été très largement sous-estimé : défaillance des systèmes de santé des pays en développement et donc des rapports de cas, cas dissimulés par craintes de déclencher des peurs dans les populations, infections concomitantes,

Au cours du début du XXème siècle, les pays européens ainsi que les pays de l'Amérique du nord se font une priorité de vacciner leur population contre la variole de manière à contrôler les épidémies. Ainsi en 1902 la vaccination antivariolique est rendue obligatoire en France. En 1952 et en 1953, les derniers cas de varioles endémique seront déclarés respectivement en Amérique du nord et en Europe. Par la suite, les cas sporadiques faisant leur apparition dans ces pays seront tous liés à des importations du virus depuis l'étranger. Un plan mondial de vaccination est lancé en 1958, il sera un succès dans un grand nombre de pays toutefois, dans certains pays comme l'Inde, la Chine et les pays de l'Afrique, cela ne s'avérera pas suffisamment efficace.

À la suite de ces difficultés, l'OMS décide en 1967 en accord avec les États concernés d'établir une nouvelle stratégie avec son programme d'éradication de la variole également appelé SEP (Smallpox Eradication Programme). Celui-ci a pour objectif d'améliorer la surveillance des cas de variole et d'endiguer chaque foyer d'infection en isolant les sujets atteints, en vaccinant tout le cercle proche et en maintenant sa campagne de vaccination de masse.

Le programme est une réussite, ainsi en 1971 le dernier cas de variole est signalé en Amérique du sud, suivi en 1975 du dernier cas de variole majeur au monde au Bangladesh et enfin le dernier cas de variole sera signalé en 1977 en Somalie. Le 8 mai

1980, l'OMS annonce au monde entier que la variole a été éradiquée, le succès est immense, c'est la première fois que l'humanité parvient à éradiquer une maladie. On estime ainsi que si la variole n'avait pas été éradiquée, elle aurait coûté la vie à 200 millions de personnes entre 1980 et 2018. (26) (27) (28)

Aujourd'hui, l'intérêt de conserver un stock de vaccin contre la variole est double, en cas de réapparition de la variole de manière « naturelle » notamment avec la fonte du permafrost pouvant contenir le virus depuis des années, ainsi qu'en cas de bioterrorisme. Une réapparition de cette maladie serait redoutable à l'échelle internationale car la population qui était vaccinée de manière obligatoire auparavant ne l'est plus et les dernières personnes ayant été vaccinées il y a plus de 40 ans (fin de la vaccination obligatoire en France contre la variole en 1979) ont dans la majorité perdu leur immunité face à la maladie, le tout couplé à une mobilité des populations et des échanges entre les pays toujours plus important rend le risque de dissémination très important. À cet effet, en France, un plan national de réponse à une menace de variole a été effectué en 2006, ce texte définit entre autres des niveaux de vigilance et de vaccination au sein des équipes sanitaires et de la population en fonction de la menace, la création d'équipes d'intervention spécialisées sur tout le territoire français, la constitution et l'entretien d'une réserve de vaccins antivarioliques. (29)

2. Éradication de la poliomyélite (30) (31) (18)

Fort d'un essai concluant dans les années 60 à Cuba puis au Brésil dans les années 80, un programme d'éradication de la polio en Amérique a été lancé en 1985 avec le but d'interrompre la transmission de celle-ci dans les années 90. Le but est atteint en 1988 en Amérique du nord, dans quelques pays d'Amérique du sud, en Australie et dans la plupart des pays d'Europe. Au cours de cette même année, lors de l'assemblée mondiale de la santé encadré par l'OMS, un plan d'éradication mondiale de la poliomyélite est établi. Par la surveillance des cas de paralysies et la vaccination systématique de la population par les vaccins oraux et injectable, l'objectif est presque atteint aujourd'hui. En 2019, la transmission de la polio a été interrompue en Afghanistan et au Pakistan et seulement 30 cas ont été rapportés l'an dernier dans ces deux pays, l'élimination de la maladie dans ces pays est à portée de main et l'OMS et ses partenaires insistent sur la vaccination systématique des enfants. Sur les 3 souches que comportent le virus, plus

qu'une seule (le type 1) continue de circuler en Afrique centrale. Ainsi, il est estimé qu'en 2020 la poliomyélite sera définitivement éradiquée.

Pour rappel la poliomyélite atteint principalement les enfants de moins de 5 ans. Potentiellement mortelle (5 à 10% des cas par arrêt respiratoire), cette maladie entraîne surtout des handicaps physiques par des paralysies irréversibles. Depuis 1988, l'incidence de la maladie a diminué de plus de 99% et l'OMS estime que ce sont plus de 16 millions de personnes qui ont ainsi évité la paralysie. L'institution rappelle également que si les efforts ne sont pas maintenus pour contrôler et éradiquer la maladie dans les dernières zones où la poliomyélite est encore présente, il pourrait y avoir potentiellement 200 000 nouveaux cas d'ici 10 ans. Outre l'aspect humain considérable, des études ont estimé que l'éradication de la poliomyélite permettrait d'économiser 40 à 50 milliards de dollars au cours des 20 prochaines années, majoritairement dans des pays à faibles revenus.

3. Impact de la vaccination sur la prévalence et l'incidence des maladies à prévention vaccinale

Une MPV est une maladie pour laquelle il existe un vaccin. Toutes les maladies à prévention vaccinale ne peuvent pas être éradiquées comme la variole car pour que cela soit possible le **réservoir** de la maladie doit être strictement humain (32) et l'immunité induite par le vaccin ou la maladie doit être de longue durée. Concernant les maladies dont la vaccination est obligatoire et potentiellement éradicable, on retrouve : la coqueluche, la rougeole (31), la poliomyélite (31), la rubéole (31), l'hépatite B (33) (34), les oreillons (31). Ce qui rend les maladies plus ou moins facilement éradicables sont : leurs contagiosités, l'existence de moyens efficaces pour bloquer la transmission du pathogène (que ce soit des mesures sanitaires ou biologiques comme les vaccins), l'existence de diagnostic sensible et spécifique de la maladie, l'existence d'une volonté publique et politique attribuant à cette cause les moyens humains et économiques nécessaires (31). En règle générale plus la contagiosité est grande, plus le taux de vaccination à atteindre pour bloquer la transmission ou éliminer la maladie est grand. Quelques mots d'épidémiologie doivent préalablement être définis pour étudier l'évolution d'une maladie dans la population, l'incidence, la prévalence, la mortalité, la morbidité.

La **morbidité** représente le nombre de personnes souffrant d'une maladie donnée pendant un temps donné, en général une année, dans une population. L'**incidence**

mesure le nombre de cas survenant chaque année dans la population et la **prévalence** est le nombre de cas total dans la population. La mortalité est le nombre de décès rapporté à la population moyenne au cours d'une année.

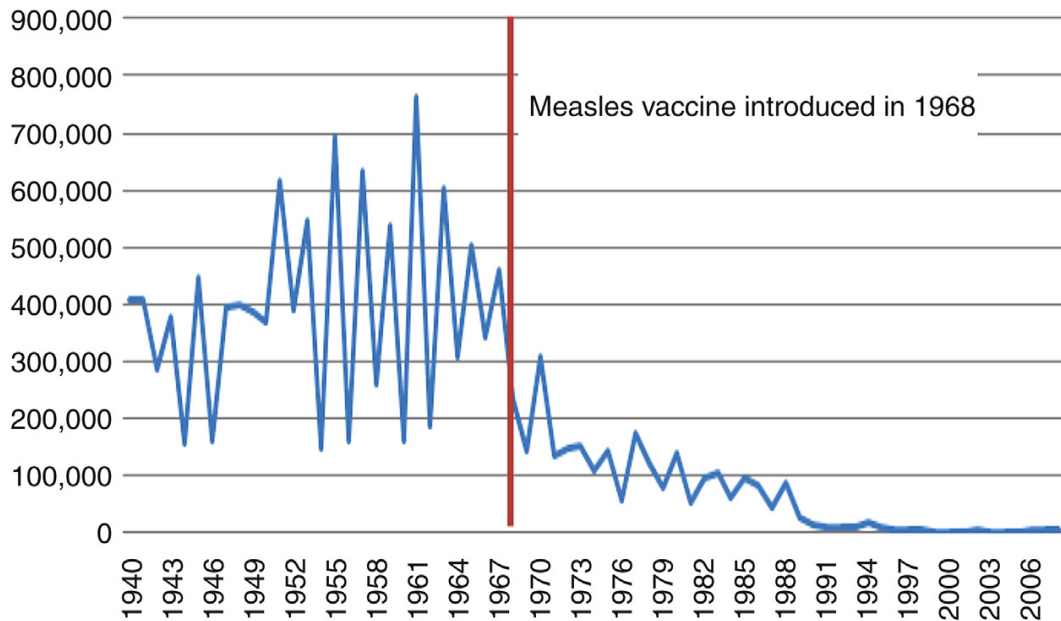


Figure 7 : Mesure de l'incidence de la rougeole au Royaume Uni entre 1940 et 2006.

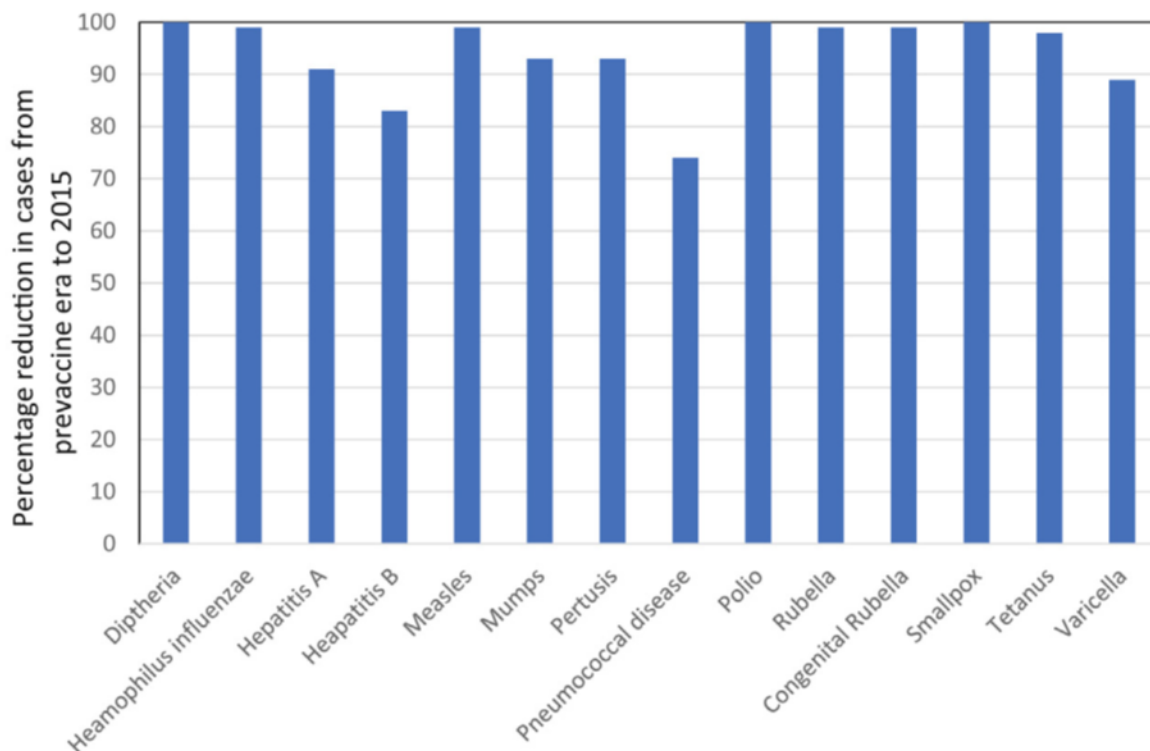
Sources : Public Health England

Maladie ou infection	Nombre de cas annuel avant introduction de la vaccination*	Nombre de cas annuel actuel*
Diphtérie	45 500 cas déclarés (1945)	0
Tétanos	850 décès déclarés (moyenne 1946-1950)	3 (moyenne 2005-2016)
Poliomyélite paralytique	1 700 cas déclarés (moyenne 1950-1954)	0
Rougeole	500 000 à 600 000 (avant 1980)	40 à 15 000 (2006-2016)
Rubéole chez les femmes enceintes	190 (moyenne 1976-1980)	9 (moyenne 2011-2015)
Méningites à <i>Haemophilus Influenzae b</i> chez l'enfant de moins de 5 ans	600 (avant 1990)	< 3 (moyenne 1999-2015)

Figure 8 : Impact épidémiologique des vaccinations introduites dans le calendrier vaccinal du nourrisson, en France, avant les années 2000. Sources : Santé publique France.

Vaccine-preventable diseases	Start of the vaccination program	Data availability	All ages		Children aged 0-4 years	
			Pre-vaccination mortality rates	Post-vaccination mortality rates	Pre-vaccination mortality rates	Post-vaccination mortality rates
			(per 100,000)	(per 100,000)	(per 100,000)	(per 100,000)
Diphtheria	1939	1900-2012	4.20	0.52	66.30	8.08
Tetanus	1963	1900-2012	1.69	0.31	2.66	0.11
Poliomyelitis	1964	1929-2012	0.43	0.02	6.29	0.06
Hepatitis B	1991	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Pertussis	1995	1900-2012	2.07	0.00	46.50	0.01
Measles	1999	1900-2012	2.84	0.00	55.14	0.02
Mumps	1999	1956-2012	0.01	0.00	0.03	0.00
Rubella	1999	1956-2012	0.00	0.00	0.04	0.01
Chickenpox	2003	1956-2012	0.01	0.01	0.12	0.03
Meningococcus	2005	1900-2012	0.24	0.03	1.68	0.18

Figure 10: Impact de la vaccination aux Etats-Unis, Expression de la réduction des cas en pourcentage sur la période pré-vaccinale jusqu'en 2015. Sources : US Center for disease control data (Diphtheria= diphterie ; hepatitis A = hépatite A ; hepatitis B = hépatite B ; measles = rougeole ; mumps = oreillons ; pertusis = coqueluche ; rubella = rubéole ; smallpox = variole ; tetanus = tétanos ; Varicella = Varicelle)



Les données mesurant l'incidence annuelle des différentes MPV avant et après l'introduction des vaccins montrent que dans les pays qui ont pu appliquer une politique vaccinale efficace à grande échelle comme les Etats-Unis, l'Italie ou la France, les incidences de ces maladies ainsi que leur morbi-mortalité associées ont considérablement chuté dès l'introduction des vaccins (35) (Figure 10). On observe, par exemple, une diminution de 100% des cas de diphtérie, de poliomyélite et de la variole ; une quasi disparition des cas de rubéole, de tétanos, de méningite à Hib ; et une diminution très importante de l'incidence concernant les autres MPV (Figure 7 ; 8) (35).

Il est important de rappeler que la plupart de ces maladies sont potentiellement mortelles et potentiellement invalidantes à court et moyen terme. La poliomyélite peut causer, outre la mort, des paralysies permanentes des membres inférieurs, la rougeole peut conduire à des encéphalites plus ou moins graves qui peuvent entraîner la mort (36), etc... En Italie, depuis l'introduction du programme de vaccination national ; on estime que la prévention vaccinale a permis d'éviter des millions de cas de contamination et des milliers de décès liés aux MPV (Figure 9) (35). Ces chiffres peuvent probablement être reportés à l'échelle de toutes populations ayant reçues un programme de vaccination similaire, avec un impact sur la mortalité et morbidité sans doute considérable.

Ainsi, au-delà de l'aspect « éradication » des maladies, la vaccination permet un véritable contrôle des maladies infectieuses ainsi que de leurs complications.

4. Transmission des MPV et couverture vaccinale (12)

Les épidémiologistes cherchent à définir des modèles statistiques qui seraient capables de décrire l'évolution des épidémies (Figure 11). Voici une équation simple qui permet de décrire de manière succincte les mécanismes en œuvre lors d'une épidémie :

$$R_0 = \beta X L_I$$

R_0 est le taux de reproduction de base, il représente la moyenne du nombre de cas secondaires que générerait un cas primaire dans une population sensible à la maladie contagieuse. Si $R_0 < 1$ l'épidémie s'arrêtera d'elle-même, si $R_0 > 1$, elle s'étendra et si $R_0 = 1$ l'épidémie sera stable et dite endémique. Par exemple, la rougeole possède un R_0 compris entre 15 et 17, ce qui veut dire que si une personne contracte la rougeole et qu'elle évolue au milieu d'une population sensible à la rougeole, elle contaminera 15 à 17 personnes en moyenne. Plus R_0 est grand, plus il sera difficile de contrôler une épidémie.

β est la probabilité de contagion d'une personne porteuse de la maladie lors de sa rencontre avec une personne susceptible.

X est la taille de la population ou sa densité et L la durée de phase contagieuse de la maladie.

R_0 est défini pour une population entièrement sensible à la maladie. Or, dans une population normale, il y a des personnes naturellement immunisées contre la maladie et des personnes qui ont été immunisées via la vaccination. Il faut donc estimer un nouveau taux de reproduction forcément différent de R_0 que l'on appelle R .

R peut être grossièrement défini par : $R = R_0x$ avec $x = (n-i)/n$

Le terme x représentant ici la proportion de la population sensible à la maladie, n la population totale, i les personnes non sensibles à la maladie.

Les personnes non sensibles à la maladie peuvent être de deux ordres. Les personnes immunisées naturellement (qui ont contracté la maladie dans le passé) ou les personnes immunisées grâce à un vaccin, la somme de ces deux étant égale à i . On remarque facilement que lorsque i augmente, le terme x diminue et donc le terme R aussi. Ce qui veut dire que lorsque la couverture vaccinale (proportion de la population vaccinée par rapport à celle qui devrait l'être) augmente le taux de reproduction réel diminue, l'épidémie sera plus facilement maîtrisée. Cette équation est simplifiée volontairement et ne tient pas compte d'autres paramètres qui influent sur la diffusion des épidémies comme la mobilité, les disparités de couverture vaccinale (CV) géographique, l'immunité induite dans le temps par la maladie ou le vaccin, l'efficacité du vaccin, la périodicité de la maladie, l'âge Elle rend toutefois bien compte de l'effet direct de la vaccination sur la diffusion des maladies. Grâce à ces formules, on peut estimer un taux de CV à atteindre pour endiguer une épidémie.

Exemple : pour que l'épidémie s'arrête il faut que R soit inférieur à 1 et si pour la rougeole $R_0=15$ alors on peut remplacer les termes dans la formule ($R = R_0x$).

→ $1 = 15x_{max}$, x_{max} étant la proportion maximale de personne sensible dans la population pour endiguer une épidémie et $(1 - x_{max}) \times 100 = CV$ minimale requise ou CV_{min} .

Ainsi $(1-(1/15)) \times 100 = CV_{\min} = 93\%$, 93% de la population doit-être vaccinée pour endiguer la rougeole avec $R_0 = 15$. Pour $R_0 = 17$ $CV_{\min} = 94.3\%$.

Infection/ infectious agent	Average age at infection in years	Interepidemic period in years	R_0	Critical level of effective immunization required to block transmission
Measles	4–5	2	15–17	92–95
Pertussis	4–5	3–4	15–17	92–95
Mumps	6–7	3	10–12	90–92
Rubella	9–10	3–5	7–8	85–87
Diphtheria	11–14	4–6	5–6	80–85
Polio virus	12–15	3–5	5–6	80–85

Figure 11 : Paramètres épidémiologiques clés pour quelques MPV chez les enfants. Sources: The vaccine Book 2^{ème} édition, Barry R. Bloom and Paul-Henri Lambert, 2016

C. La couverture vaccinale en France

1. Définition

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), la couverture vaccinale « *correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle est le rapport entre le nombre de personnes effectivement vaccinées par un vaccin dans une population et le nombre total de personnes qui devraient l'être dans cette même population.* » Lorsqu'il existe des rappels vaccinaux, on parle de couverture vaccinale à 1 dose, 2 doses, etc. On dit d'une personne qu'elle est couverte par un vaccin quand celle-ci a reçu à un âge donné le nombre de doses de vaccin recommandées à cet âge. Pour rappel, les recommandations vaccinales sont déterminées annuellement via la publication du calendrier vaccinal, calendrier qui fait autorité uniquement au niveau national.

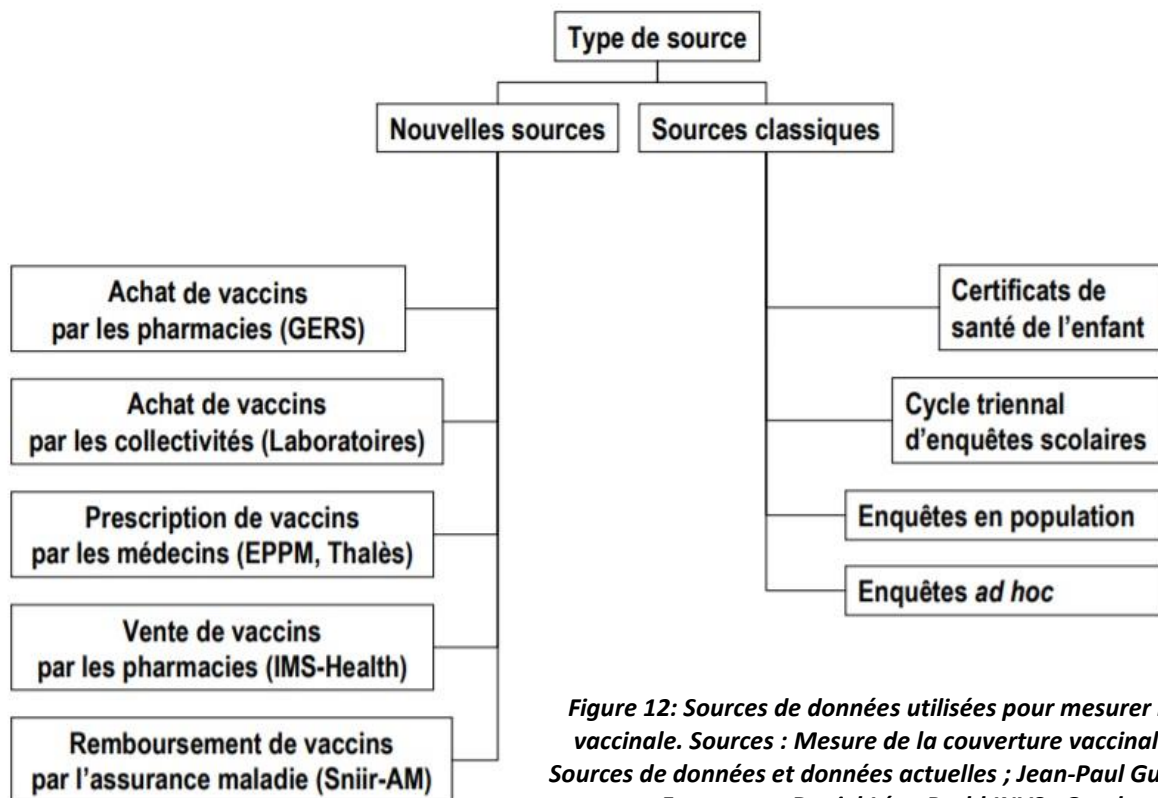
2. Intérêt de la mesure

Afin de limiter la propagation d'une maladie et tendre vers l'élimination de celle-ci il est nécessaire que la population soit, en plus des mesures sanitaires de base, correctement vaccinée et qu'elle atteigne ainsi un niveau de couverture vaccinale élevée. La mesure de la couverture vaccinale a pour intérêt d'évaluer le suivi des recommandations vaccinales dans la population à laquelle elles s'adressent. La couverture vaccinale constitue le chiffre clef pour savoir si le programme de vaccination est correctement mis en œuvre. Le maintien ou l'augmentation d'une couverture vaccinale optimale permettra de protéger une population contre une maladie donnée. Inversement, si la couverture vaccinale diminue et passe en deçà d'un certain seuil propre à chaque maladie, la population sera de nouveau vulnérable à des épidémies et la maladie pourra persister à un niveau endémique. Même si la maladie a été éliminée du territoire concerné, le maintien d'un certain niveau de couverture vaccinale est nécessaire tant que celle-ci n'a pas été éradiquée au niveau mondial afin d'éviter une éventuelle importation de la maladie. Le recueil de la couverture vaccinale par les autorités de santé permet de guider les politiques de vaccination futures. La couverture vaccinale n'est que rarement mesurée sur une population entière mais surtout sur des

groupes de population ciblés par les recommandations. On retrouve ainsi des couvertures vaccinales mesurées dans des catégories professionnelles particulières, chez les enfants de moins de moins de 24 mois, dans des catégories sociales ou chez des populations vivant dans des régions données, etc.

3. Les sources de données

L'INVS classe les sources disponibles pour mesurer la CV en deux groupes, les sources classiquement utilisées et les nouvelles sources dont voici un tableau récapitulatif (Figure 12).



- **Les sources classiques :** Celle-ci permettent d'établir directement la couverture vaccinale d'une population. Ces sources peuvent être extraites de données de routine ; recueillies chaque année par des mécanismes réguliers comme le certificat de santé ; rassemblées par des enquêtes répétées réalisées à intervalles réguliers (enquête

scolaire et de population) ou bien s'appuyer sur des enquêtes *ad hoc*. Le certificat de santé doit être rempli par le médecin et adressé à la protection maternelle et infantile (PMI), il est établi chez l'enfant à 8 jours, 9 mois et 24 mois, ces certificats permettent d'établir un statut vaccinal précis chez les enfants.

- **Les nouvelles sources :** Celles-ci permettent de suivre l'état de vaccination de la population de façon indirecte, reflétant l'état de consommation du vaccin à un stade donné de son cycle d'utilisation : achats de vaccins par les pharmacies et par les collectivités, prescriptions de vaccins par les médecins, ventes de vaccins par les pharmacies (Figure 13), remboursements par l'assurance maladie. La plupart de ces sources ne permet pas de mesurer un taux de couverture vaccinale, mais sont potentiellement utiles dans le dispositif de surveillance de l'état de vaccination de la population.

Plus récemment, les autorités de santé ont fait part de leur souhait d'utiliser plus de moyens numériques pour suivre l'évolution de la couverture vaccinale. Elles ont ainsi décidé de s'appuyer sur le système national des données de santé, le dossier médical partagé ou le carnet de vaccination électronique 'mesvaccin.net' (37) (8).. Ce dernier a été notamment utilisé dans la surveillance du vaccin contre les infections à méningocoques BEXSERO (38). Ces outils permettront de suivre plus rapidement les données de vaccination et ainsi de mieux évaluer les outils mis en œuvre pour améliorer politique vaccinale.

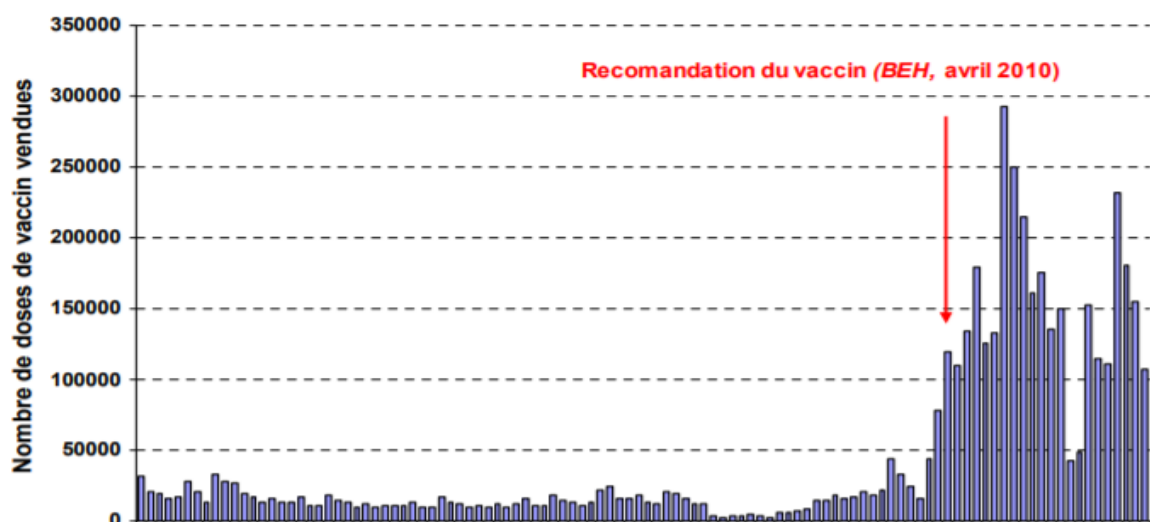


Figure 13: Exemple de nouvelle source : nombre de doses de vaccin méningocoque C vendues par mois, France métropolitaine, janvier 2003 - juillet 2010. Sources: GERS

4. État et évolution de la CV en France

a) *Données générales chez l'enfant de moins de 2 ans depuis 1998*

Synthèse des couvertures vaccinales chez l'enfant de 2 ans

Mis à jour le 20 mai 2019

Couverture vaccinale BCG, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Hib, pneumocoque, hépatite B, ROR et méningocoque C à l'âge de 24 mois, France, 1998-2017 (source : Drees, Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 24ème mois, Echantillon généraliste des bénéficiaires Cnam-TS - Traitement Santé publique France) (%)

Année de collecte	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Année de naissance	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
BCG	81,1	82,6	83,1	83,9	84,5	84,2	85,1	81,2	83,3	78,2	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diphtérie, tétanos primovaccination*	97,3	97,7	98,1	98,1	97,5	96,5	98,5	98,5	98,8	98,8	98,5	98,4	98,5	98,7	98,7	98,5	98,4	98,9	99,0	98,8
Poliomyélite primovaccination*	97,2	97,6	98	98	97,4	96,2	98,5	98,4	98,7	98,6	98,3	98,4	98,5	98,7	98,7	98,5	98,4	98,9	99,0	98,8
Diphtérie, tétanos, poliomyélite, rappel**	87,6	87,7	88	87,9	88,4	89,3	89,3	89,4	90,8	91,5	91,9	91,7	91,3	91,3	91,7	91,1	-	96,7	96,1	96,3
Coqueluche primovaccination*	96,4	96,8	97,4	97,5	97,1	96,7	98,2	98,2	98,5	98,4	97,9	98,2	98,2	98,4	98,4	98,3	98	98,6	98,7	98,7
Coqueluche, rappel**	86,7	86,8	87,2	87,2	87,9	88,8	88,9	89	90,3	91	91,1	91,4	90,8	90,5	90,9	90,3	-	96,3	95,8	96,0
Haemophilus influenzae type b (Hib)	84,4	84,5	86,1	85,8	86,5	86,6	96,6	96,6	97,1	96,7	96,6	97,3	97,3	97,6	97,5	97,5	97,3	98,0	98,0	98,4

Année de collecte	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Année de naissance	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015

15/11/2019

Synthèse des couvertures vaccinales chez l'enfant de 2 ans

influenzae b primovaccination*																					
Haemophilus influenzae b rappel**	-	-	-	-	-	-	87,2	87,5	88,7	88,9	89,3	89,9	89,2	88,6	89	88,4	-	95,7	95,1	98,1	
Pneumocoque conjugué 3 doses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88,6	88,8	88,8	89,2	89,3	91,4	91,8	92,2	
Hépatite B 3 doses	27,5	23,9	26	28	29,2	27,6	34,5	35,1	39,3	41,9	47	51,0	64,6	74,2	78,1	81,5	83,1	88,1	90,0	91,3	
ROR 1 dose	82,5	82,7	84,1	84,6	85,9	87,3	87,5	87,2	89,4	90,1	89,1	-	89,2	89,4	90,5	90,3	90,6	90,5	90,3	89,6	
ROR 2 doses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60,9	67,3	72	74,5	76,8	78,8	80,1	80,3	
Méningocoque C ***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48	54,1	56,4	64	68,2	70,0	72,6	

* Jusqu'en 2014, la primovaccination correspond à 3 doses de vaccin et le rappel à 4 doses.

** A partir de 2015, la primovaccination correspond à 2 doses de vaccins et le rappel à 3 doses. En 2014, les données pour le rappel ne sont pas présentées en raison de la transition entre les deux calendriers vaccinaux.

*** Couverture vaccinale estimée à partir des données de l'EGB jusqu'en 2014 et à partir du DCIR ensuite

Couverture vaccinale estimée à partir des données de l'EGB jusqu'en 2014 et à partir du DCIR ensuite

b) Les MPV et leur CV, impact de la vaccination obligatoire

La vaccination contre 11 souches pour le petit enfant a été rendue obligatoire depuis le 1er janvier 2018 pour tous les enfants nés à partir de cette date. Au regard du calendrier vaccinal, il est possible d'imaginer que des résultats sont déjà disponibles pour certaines valences. Dans cette partie il sera résumé avec les derniers chiffres en date, l'état de la couverture vaccinale chez les enfants de moins de 24 mois et dans la population générale. Les chiffres avancés sont majoritairement extraits de la base de données que constitue Santé publique France, institution qui émet régulièrement des bulletins de surveillance épidémiologiques.

i. Le méningocoque C et CV

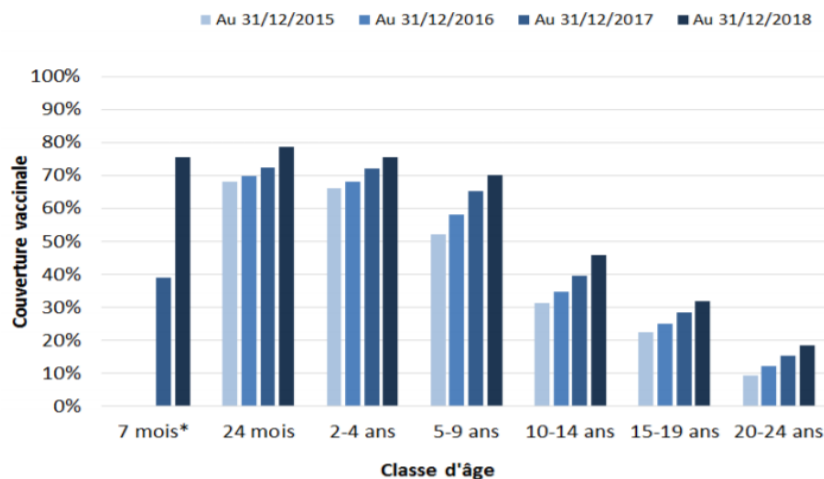


Figure 14: Couverture vaccinale pour le méningocoque C dans les classes d'âge ciblées par la vaccination depuis 2010, France. Sources : SNDS-DCIR, données au 31/12/18

* La couverture vaccinale à 7 mois est calculée parmi les enfants nés entre janvier et mai

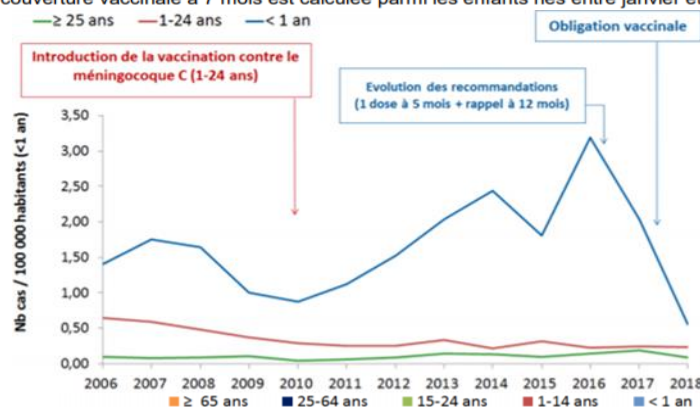


Figure 15: Taux de déclaration des IIM C par classe d'âge et évolution des recommandations vaccinales, 2006-2018. Sources : Santé publique France.

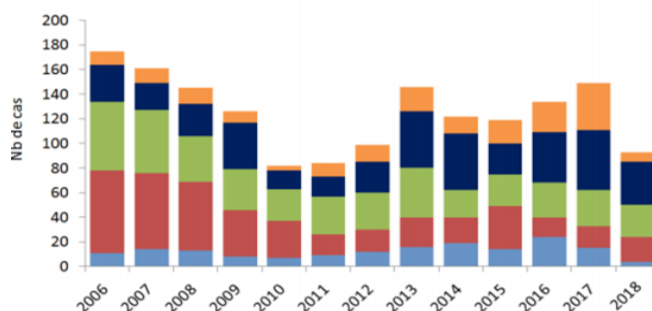


Figure 16: Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, 2006-2018. Sources : Santé publique France.

Les recommandations vaccinales concernant la CV contre le méningocoque C incluent deux doses de vaccins à 5 et 12 mois. La CV de la première dose a pu être estimée chez les enfants âgés de 7 mois (nés entre janvier et mai 2018), elle était de 76%. Ce chiffre est en nette augmentation par rapport à l'année 2017 (+ 39%) pour les enfants nés à cette même période. Ce résultat s'explique par la montée en charge de la recommandation de vaccination à 5 mois et de son caractère obligatoire depuis janvier 2018. En ce qui concerne les autres classes d'âge, la CV a augmenté elle aussi. Elle a atteint 70 à 80% chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, 46% pour les 10-14 ans, 32% pour les 15-19 ans, 19% pour les 20-24 ans (cf. tableau). Au regard de cette étude sur la couverture vaccinale, il est intéressant de regarder l'évolution du nombre de cas déclarés (Figure 15 et 16). En 2017, 149 cas d'infection invasive à méningocoque C (IIM C) ont été signalés contre 93 cas d'IIM C en 2018. Cette diminution est frappante chez les nourrissons de moins de 1 an où seulement 4 cas furent signalés en 2018 contre 17 en moyenne sur la période 2012-2016. Les 4 cas étaient des enfants non vaccinés, dont 2 trop jeunes pour l'être (âge < 3mois) et 2 enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés. Pour le reste de la population : de 1 à 24 ans, 401 cas ont été signalés entre 2011 et 2018 entraînant 39 décès, la grande majorité de ces cas aurait pu être évités grâce à la vaccination. Chez les adultes, une baisse marquée a été observée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, santé publique France tente d'expliquer cette baisse par plusieurs hypothèses : cela peut être dû à « *un changement du cycle des IIM C ou à des facteurs externes (épidémie de grippe saisonnière...)* » et/ou « *refléter la mise en place d'une immunité de groupe induite par l'amélioration de la couverture vaccinale des sujets jeunes.* ».

Pour conclure, l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018 porte déjà ses fruits avec une diminution du nombre de cas importante chez les nourrissons. Toutefois, la CV chez les adolescents et jeunes adultes est largement insuffisante (Figure 14), une meilleure CV permettrait d'obtenir une immunité de groupe solide et durable permettant de faire presque disparaître les IIM C comme ce qui est observé dans d'autres pays.

ii. Vaccin ROR et CV

Les estimations concernant l'impact de l'obligation vaccinale sur la vaccination ROR ne sont pas encore connues mais devraient l'être d'ici peu. En effet, la primo vaccination doit s'effectuer à 12 mois et être suivie d'un rappel avant 24 mois. Si on se fie à ce calendrier, des chiffres plus spécifiques devraient être disponibles au premier trimestre 2020. Toutefois, la CV concernant la primo vaccination des nourrissons ayant eu 1 an en 2018 s'est établi à 87,2% contre 85% en 2017, soit une hausse de +2.2%. En ce qui concerne les autres classes d'âge de la population, les chiffres de la CV concernant le ROR s'arrête en 2017, un bref rappel est effectué dans le tableau ci-dessous.

Âge	Année de mesure	Couverture 1 ^{ère} dose	Couverture 2 ^{nde} dose
6 ans	2012-13	96%	83%
11 ans	2014-15	98%	93%
15 ans	2016-17	97%	90%

Figure 17 Couverture vaccinale concernant le vaccin ROR en 2017 en France

Sources : santé publique France (39)

Tableau récapitulatif des cas déclarés (01/01/2008 au 30/09/2019, données provisoires pour 2019, source : DO)

Année	Cas de rougeole déclarés par trimestre				Total	Cas hospitalisés		Cas sévères		Décès
	T1	T2	T3	T4		n	%	n	%	
2008	42	71	102	389	604	111	18%	28	5%	0
2009	488	570	327	158	1 543	422	27%	106	7%	2
2010	830	1823	623	1 813	5 089	1 497	29%	423	8%	2
2011	7 650	6399	616	298	14 963	2 962	20%	1 066	7%	7
2012	370	304	115	70	859	181	21%	52	6%	0
2013	65	114	50	28	257	69	27%	13	5%	0
2014	100	121	29	17	267	66	25%	16	6%	0
2015	21	292	28	23	364	66	18%	21	6%	0
2016	44	10	17	8	79	31	39%	10	13%	0
2017	137	220	74	92	523	209	40%	56	11%	1
2018	1 511	1060	149	199	2 919	675	23%	203	7%	3
2019	652	1364	475	-	2 491	724	29%	202	8%	2*
Total	11 910	12 347	2 605	3 095	29 958	7 013	23%	2 196	7%	17**

* Le premier des 2 décès survenus en 2019 concerne un cas avec une date de début des signes en 2018.

** Total réévalué à 26 décès en incluant les 9 autres décès identifiés dans la base du CépiDc-Inserm (données 2008-2016).

Même si la couverture vaccinale ROR s'établit à 87,2% pour les nourrissons de moins de 1 an, celle-ci demeure malgré tout en dessous des objectifs de CV de la population qui sont de 95% pour deux doses. Ces 95% de CV permettraient d'endiguer les épidémies de rougeoles et comme les chiffres

l'indiquent il existe un défaut de CV concernant le vaccin ROR en France dans toute les tranches d'âge. Ce déficit de CV continue de participer à la persistance de la maladie et à l'existence de pic épidémique. En 2019, sur les 3 premiers trimestres (jusqu'au 30 septembre 2019), 2491 cas de rougeole ont été recensés, 724 personnes hospitalisées dont 202 ont fait lieu à des cas sévères (pneumopathies, encéphalites, myélites), deux personnes sont décédées des suites d'une rougeole contractée en 2018. Les niveaux épidémiques et de CV concernant ces MPV varient beaucoup d'une région à l'autre. Par exemple en 2017 dans les Alpes de haute Provence, moins de 60% des enfants de moins de deux ans ont reçu une dose ou deux dose de vaccin (en fonction de l'âge) alors que par exemple en Isère plus de 80% des enfant avait leur CV ROR à jour. Finalement, sur 10 ans, ce sont près de 30000 cas de rougeole qui ont été déclarés dont 15000 rien que pour 2011. La conclusion du rapport sur la couverture vaccinale ROR est sans équivoque concernant la nécessité d'augmenter la couverture vaccinale. *« Tous ces cas et ces complications auraient été évités si la couverture vaccinale des nourrissons et le rattrapage vaccinal des sujets ciblés par les recommandations vaccinales (toute personne née depuis 1980) avaient été suffisamment élevées pour atteindre le niveau d'immunité de groupe permettant l'interruption de la circulation du virus (nécessitant 95 % au moins de couverture vaccinale pour chacune des deux doses). Atteindre un tel objectif reste aujourd'hui une priorité de santé publique. Ceci nécessitera notamment d'approfondir la compréhension de l'hésitation vaccinale pour proposer de nouvelles stratégies d'action et d'intervention. »* (39).

- **Concernant la rubéole, autre MPV** qui est aussi ciblée par le vaccin ROR, le nombre de cas/an de rubéole congénitale est maintenu en dessous de 10. Il est à rappeler que ce virus, s'il est contracté pendant la grossesse, peut entraîner des risques malformatifs graves pour le fœtus pouvant nécessiter une interruption médicale de grossesse. Si la CV vaccinale continue d'augmenter, il est bon d'espérer que cette maladie sera bientôt éliminée en France. (40)
- **Dernier sujet de cette vaccination, les oreillons.** Celle-ci ne fait pas partie du plan d'élimination nationale de la rougeole et de la rubéole mais bénéficie toutefois au regard de son association vaccinale des mêmes recommandations. Souvent bénigne (parotidites, fièvre et adénopathies cervicales) cette maladie

peut quelque fois évoluer vers des complications (méningite ou encéphalite ourlienne, infection de la sphère génitale entraînant une orchite chez l'homme et une ovarite chez la femme). Avant l'introduction du vaccin en 1986, on recensait environ chaque année 859/100 000 habitants, à l'heure actuelle nous sommes à 6/100 000 soit 150 fois moins. La circulation du virus est estimée très faible mais certains foyers épidémiques sont recensés surtout chez les jeunes adultes et il est toujours recommandé d'effectuer pour les personnes nées en 1980 un rappel du vaccin ROR.

iii. Le vaccin hexavalent : Diphtérie (D), tétanos (T), poliomyélite (P), hépatite B, coqueluche (c), heamophilus influenza B (HiB) et CV

Le vaccin hexavalent est composé des six valences cités dans le titre. Ce vaccin est lui aussi concerné par l'obligation vaccinale. Avant janvier 2018, seules les vaccination contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos étaient obligatoires. Chez les enfants de moins de 24 mois concernant les valences DTCP et HiB cela fait des années que les scores de couverture vaccinale sont bons et dépassent les 95%.

- **Concernant la coqueluche**, plus la maladie est contractée tôt, plus le risque de complication est grand. Malheureusement, l'incidence de cette maladie reste majoritaire chez les nourrissons de moins de trois mois, en 2015, 32 % des 122 cas de coqueluche qui ont atteint la population de moins de 17 ans concernaient des nourrissons de moins de 3 mois. La stratégie vaccinale privilégiée depuis 2004 chez l'adulte est celle du cocooning, cependant cette mesure semble ne pas être suffisante. La stratégie du coconing consiste à vacciner l'entourage proche du nourrisson de manière à éviter qu'il ne transmette la coqueluche à l'enfant. Cette méthode a été choisie car le vaccin ne peut pas être administré avant l'âge de 2 mois et n'offre une protection à l'enfant qu'à partir de 3 mois, ce qui induit un gap de protection de plus de 12 semaines pour le nouveau né. Pour le cocooning, il est préconisé la vaccination anticoquelucheuse de la mère en post-partum immédiat, et au cours de la grossesse, du père, de la fratrie et de l'adulte chargé de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie. Cette stratégie a été élargie en 2008 aux

jeunes adultes avec un rappel à 25 ans et aux personnels de santé du fait des faibles taux de couverture vaccinale obtenus. Une enquête appelée Vaccinoscopie® qui avait pour but d'évaluer la couverture vaccinale des parents en post-partum contre la coqueluche entre 2009 et 2014 a rapporté un passage de la CV des mères de 22 % à 61 % et celle des pères de 21 % à 42 %. Cette CV reste insuffisante et le nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois reste important. Au regard de ces chiffres et de la littérature scientifique rassurante concernant la sécurité et l'efficacité, les autorités de santé (HAS) réfléchissent à étendre la vaccination contre la coqueluche aux femmes enceintes. Cette vaccination permettrait d'immuniser la mère et de transférer passivement des anticorps via le placenta au fœtus qui serait alors protégé lors des premiers mois suivant la naissance (41) (42).

- **Concernant la vaccination contre l'hépatite B**, la CV à 3 doses chez les enfants de moins de 24 mois n'était que de 27,5% en 1998, elle est passée à 47% en 2008 puis 91.5% en 2017. Les derniers chiffres de santé publique France indique qu'à la suite de l'obligation vaccinale les enfants ayant reçu leur première dose au premier semestre 201, la CV 8 a atteint 98,6% contre 93.1% en 2017 soit +5,5%. En 2016, le volet virologique « BaroTest » du Baromètre santé 2016 a permis d'estimer, en population générale adulte (18-75 ans) vivant en France métropolitaine, la prévalence de l'antigène HBs à 0,30% (IC 95% : 0,13-0,70) ce qui correspondait à 135 706 personnes (IC95% : 58 224-313 960) ayant une hépatite chronique B. En ce qui concerne la population adulte, en 2017, moins de 50% des adultes ont reçu les 3 doses nécessaires à la protection (43), population la plus susceptible de contracter la maladie. Les chiffres concernant la vaccination des nourrissons sont rassurants et encourageants dans le contrôle futur de la maladie, mais il est nécessaire pour gagner du temps et limiter le nombre de contaminations dans la population adulte d'encourager celle-ci à effectuer le rattrapage vaccinal ainsi qu'à effectuer les dépistages en cas de doute ou de situation à risque, le tout devant être dopé par une éducation plus spécifique sur l'hépatite B qui semble être assez mal connue par le grand public (43).

iv. Le Vaccin pneumococcique et CV

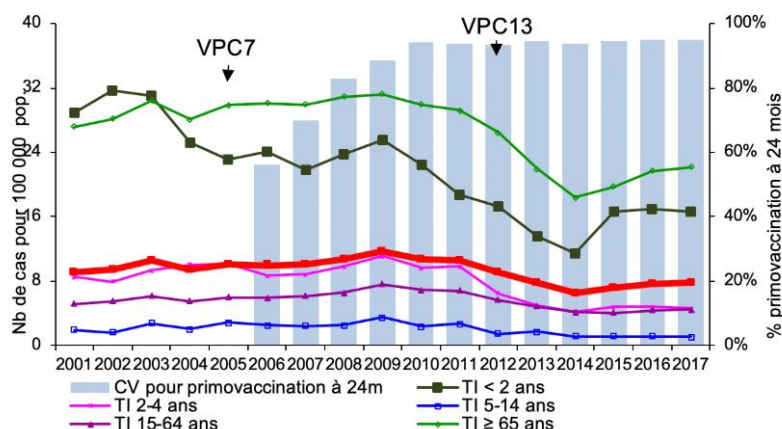


Figure 18: Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge et de la couverture vaccinale à 24 mois en France métropolitaine, 1998-2017
sources : santé publique France

La vaccination contre le pneumocoque fait elle aussi partie des recommandations liées à l'obligation vaccinale de 2018. Dans ce cadre le schéma vaccinal se compose de 3 doses : 1 dose à 2 ; 4 et 11 mois. Il existe 2 types de vaccin contre le pneumocoque, 1 à 13 valences (VPC13) et 1 à 23 valences (VPP23). Le VPP23 est recommandé en plus d'une vaccination antérieure par le VPC13 chez les enfants et adultes de plus de 2 ans à risque d'infections invasives au pneumocoque (IIP). Les personnes à risque d'IIP et donc ciblées par ces recommandations sont définies dans le calendrier vaccinal. En 2017, la CV chez les enfants de moins de 24 mois a atteint 92,2% (Figure 18). En ce qui concerne la CV des personnes âgées de plus de 65 ans avec une pathologie sous-jacente elle n'a atteint que 8.3% en 2011. La population âgée de 18 ans et plus qui est éligible à la vaccination anti-pneumococcique VPC13 serait pourtant d'environ 6 500 000 patients. (44) L'introduction du vaccin VPC13 dans le calendrier vaccinal du nourrisson a été suivie par une diminution des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans ciblés par les recommandations vaccinales, et, par un effet d'immunité de groupe, également chez les enfants plus âgés et les adultes. Cette diminution reste cependant à ce jour modérée, au regard de la CV très élevée atteinte chez le nourrisson. Cette situation est due à la combinaison de deux phénomènes antagonistes : d'une part, une baisse importante des cas d'infections invasives à pneumocoques dues aux souches des 6 sérotypes additionnels du VPC13 associée à une poursuite de la diminution des cas dus aux 7 sérotypes couverts par les deux vaccins VPC7 et VPC13, et, d'autre part, une induction depuis

l'introduction de la vaccination contre les pneumocoques d'un phénomène de remplacement sérotypique ayant conduit à une augmentation des cas dus à des souches de sérotypes non couverts par le VPC13. Même si ce phénomène reste à ce jour limité et ne remet pas en cause le bénéfice de la vaccination, il fait l'objet d'un suivi attentif. La tendance à la hausse de l'incidence des infections invasives à pneumocoque observée depuis 2014 semble se stabiliser ces deux dernières années.

v. *Le vaccin contre le HPV et CV.*

- **Rappel sur l'infection à HPV (8) :** L'infection à HPV est une des trois infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans la population générale : une grande majorité des personnes ayant des relations sexuelles seront infectées par ces virus. Du fait de la transmission aussi bien cutanée que muqueuse, le pouvoir protecteur des préservatifs vis-à-vis des HPV est insuffisant, même s'ils contribuent à en réduire le risque. Il existe beaucoup de types de virus HPV et tous ces virus ne comportent pas le même risque lorsqu'on les contracte. Parmi les différents types de HPV, les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV à haut risque oncogène, responsables, au niveau européen, de près de 3/4 des cancers du col de l'utérus et de l'anus, à côté des types 31,33,35, ... Les HPV dits « à faible risque oncogène », dont les types 6 et 11, sont eux à l'origine de condylomes. Quel que soit le type de HPV considéré, la primo-infection est inapparente, ce portage évolue dans plus de 90% des cas vers la clairance virale. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste et peut se traduire dans un second temps par des lésions précancéreuses plus ou moins graves. Toutes ces lésions précancéreuses ont elles aussi une probabilité importante de régresser spontanément. Dans le cas contraire, le risque est qu'un cancer se développe quinze à vingt-cinq ans après l'infection. Les HPV peuvent aussi être à l'origine d'autres types de cancer, des cancers génitaux (la verge, la vulve, le vagin) et la sphère oro-pharyngée (cavité orale, larynx, oropharynx, amygdale, base de la langue). Les condylomes ano-génitaux sont, en règle générale, des lésions bénignes mais fréquentes, possiblement récidivantes après traitement, et retentissant sur la vie psychoaffective.

➤ **Les recommandations et schéma de vaccination :** celles-ci ont été étudié dans le chapitre « calendrier de vaccination ». On rappellera simplement que deux schémas de vaccination co-existent en fonction de l'âge de primovaccination, un schéma à deux doses et un schéma à trois doses. Le vaccin contre les HPV fait partie des vaccins non obligatoires.

➤ **La couverture vaccinale :**

Les dernières données en date d'avril 2019 et de fin 2018 indiquent que la proportion des filles âgées de 15 ans ayant fait leur primo vaccination est de 29,4%. La proportion des filles qui ont effectué le schéma complet de vaccination à 16 ans était de 23,7%. Comme pour les autres vaccins, il y a des disparités importantes en fonction du territoire (Figure 19). Par exemple, la Martinique n'atteint que 8.2% de CV à trois doses contre 31.1% dans la région centre.

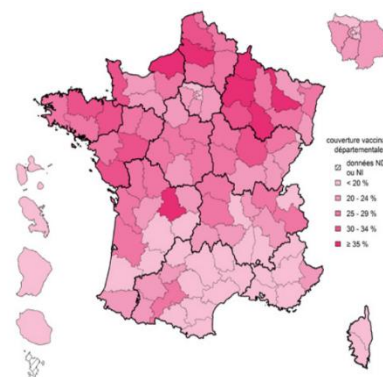


Figure 19 : Carte départementale de la couverture vaccinale HPV "schéma complet" à 16 ans, 2018. Source : santé publique France

➤ **Efficacité du vaccin (9) :** concernant le vaccin Gardasil 9®, il a été montré lors d'une étude menée sur plus de 17500 femmes ayant reçu 3 doses du vaccin une capacité de prévention des lésions malpighiennes d'au moins 98,2% dans les 3,6 ans suivant la vaccination. Il a atteint 99% dans la prévention des condylomes et de 100% dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade (les plus dangereuses). Chez l'homme, l'efficacité en prévention des néoplasies intra-épithéliales anales, du cancer anal et des infections persistantes anales a pu être évalué entre 74,9% et 86,6% en fonction des type d'HPV. En 2019, une méta-analyse de 65 articles couvrant 60 millions de personnes suivies jusqu'à 8 ans après la vaccination confirme l'impact de la vaccination contre le HPV sur les infections, les dysplasies ainsi que les condylomes chez les femmes et les hommes (45).

Ces chiffres doivent être cependant contrastés par d'autres résultats. Lorsque l'on inclut des personnes chez qui le statut HPV initial était inconnu avant la vaccination et qui ont au moins reçu une dose du vaccin l'efficacité a chuté aux alentours de 50%. Ce qui indique que le vaccin perd en efficacité lorsque

celui est effectué après une contamination et/ou lorsque le schéma vaccinal n'est pas respecté.

En ce qui concerne l'évolution de la prévalence des cancers du col de l'utérus, une augmentation de celle-ci a été rapporté en Angleterre, Japon, Suède, Norvège, Australie chez les femmes de moins de 50 ans. Ce sont pourtant des pays qui ont instauré la vaccination contre le HPV. Au regard de ces données, certaines publications sur internet et dans les médias ont remis en cause l'efficacité de la vaccination.

Toutefois, il faut préciser que l'augmentation de la prévalence des cancers a commencé à être observée au début des année 2000 soit avant l'introduction du vaccin contre les HPV et que cette augmentation de la prévalence a majoritairement été observée sur des femmes qui n'avaient pas pu être vaccinées ou au mieux trop tard (en rattrapage après 17 ans et probablement après avoir déjà été infectées). Les causes avancées dans les études pour expliquer la hausse de la prévalence des cancers du col de l'utérus sont multiples. On retrouve cités par exemple : une évolution du taux de participation et des modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus, une évolution des comportements sexuels (âge des premiers rapports sexuels, nombre de partenaires, type de pratique sexuelle) avec pour conséquence une augmentation de l'exposition aux HPV. Dans tous les cas, les études qui ont avancé les chiffres montrant une augmentation de la prévalence appellent formellement à vacciner contre le HPV. Une étude capable de mesurer l'efficacité du vaccin sur la prévention du cancer du col de l'utérus ne pourra pas être faite avant quelques années (temps pour lequel les lésions deviennent cancéreuses). Mais, au regard des chiffres avancés précédemment il semble fortement probable que les études futures iront dans le sens d'une diminution de la prévalence du cancer du col de l'utérus. Ainsi, il est crucial d'encourager la vaccination contre le HPV de manière à augmenter la CV qui reste bien trop faible en France comparée à d'autre pays (80% en Australie). Cette CV vaccinale qui, si elle continue de s'accroître, pourrait permettre une protection collective et une diminution de la circulation des virus les plus dangereux. (45)

Personnellement, il me semble intéressant de réfléchir à l'extension de la vaccination aux hommes dans les mêmes conditions que les femmes et ce pour deux raisons. La première raison est qu'à l'âge où est indiquée la primovaccination, l'orientation sexuelle de la personne n'est peut-être pas définie et/ou difficilement acceptable/avouable dans son environnement proche, ce qui constitue un frein à la vaccination. La deuxième raison en faveur de la vaccination des hommes serait la diminution du portage des HSV les plus dangereux et donc une chute de la circulation de ce virus, ainsi que la protection *in fine* des personnes vaccinées.

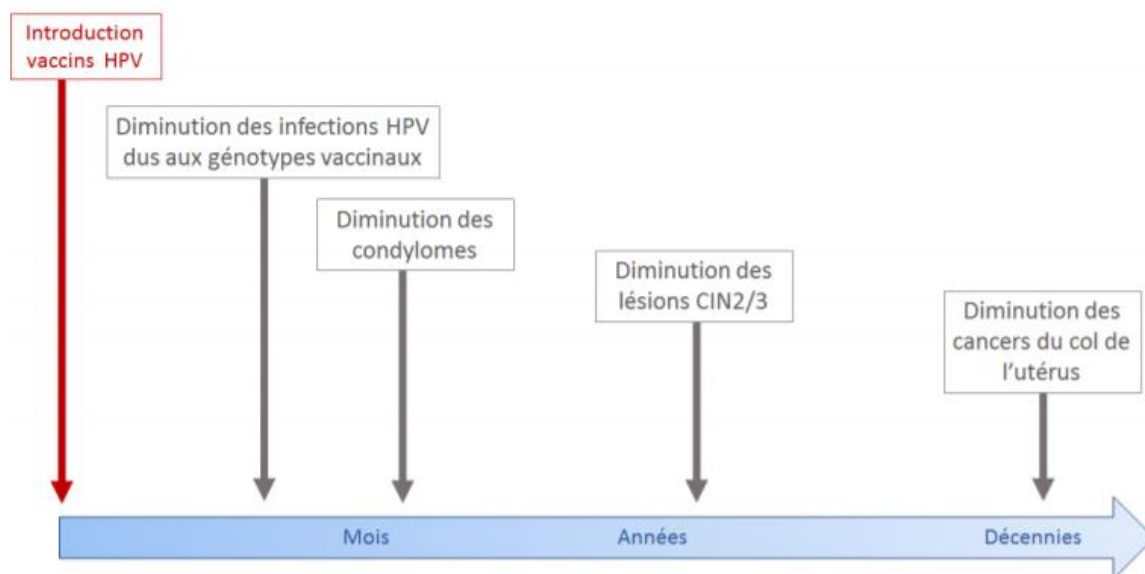


Figure 20: Délais attendus pour l'impact des vaccins HPV selon les indicateurs étudiés sources : santé publique France (45)

vi. Le vaccin antigrippal et CV (8) (46) (47)

- **Rappel sur la grippe :** la grippe saisonnière est une infection respiratoire aigüe contagieuse due aux virus grippaux (virus influenza). Trois types de virus composent la famille de la grippe, le type A, B et C. La particularité de ces virus est qu'ils sont composés d'une grande variabilité génétique et donc d'une grande hétérogénéité. Ces variabilités ont donné lieu à d'autres sous types de virus comme le virus A(H1N1), A(H3N2), B(Yamagata), etc. Les virus les plus virulents chez l'homme sont les types A et B, les types C n'étant que rarement détectés et responsables d'infections bénignes. Les virus de type A peuvent, dans certains, cas lors de mutation provoquer des **pandémies**. Les symptômes de la grippe sont la fièvre, des signes respiratoires (toux sèche,

gorge irritée, rhinite), des courbatures, des céphalées, une sensation de profond malaise. Il faut faire attention à ne pas confondre grippe et syndrome grippal. Le syndrome grippal correspond à un ensemble de symptômes qui sont globalement les mêmes que ceux de la grippe mais qui ne sont pas provoqués par le virus influenza (VRS, rhinovirus, adénovirus et virus parainfluenza). Dans la plus grande partie des cas, les sujets atteints guérissent en une semaine. La fièvre et la douleur disparaissent au bout de quelques jours mais une convalescence un peu longue peut s'installer par la suite avec une asthénie persistante. Le traitement est majoritairement symptomatique (hydratation, antipyrétique, antitussif et repos) même si dans certains cas l'on peut faire appel à des traitements spécifiques comme le tamiflu® (oseltamivir). La grippe peut néanmoins nécessiter une hospitalisation, surtout chez les personnes fragiles plus à risque de développer une grippe grave. Une grippe grave peut entraîner une hospitalisation en réanimation, le recours à une assistance respiratoire, voire même le décès. Les personnes jugées fragiles face à la grippe sont : les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes, les obèses morbides, les diabétiques, immunodéprimées, les personnes atteintes de pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires) et les nourrissons.

- **Épidémiologie :** Les épidémies de grippe évoluent selon une saisonnalité. Elles surviennent dans les régions tempérées entre novembre et avril dans l'hémisphère nord, entre avril et octobre dans l'hémisphère sud. La grippe saisonnière se propage facilement et atteint chaque année entre 2 et 8 millions de personnes en France. Toujours en France, à ces épidémies sont attribuées un excès de mortalité compris entre 10000 et 15000 décès. Pendant l'épidémie de l'hiver 2018-2019, il a été rapporté 65 622 passages aux urgences pour syndrome grippal, dont 10 723 ont conduit à une hospitalisation, La proportion d'hospitalisation après passage aux urgences pour grippe était de 16% sur l'ensemble de la période épidémique. Elle a atteint des valeurs supérieures à 20% pendant 3 semaines consécutives. Le nombre de cas graves de grippe admis en réanimation et signalés à Santé publique France était de 1 877 cas. Parmi les cas admis en réanimation, 289 sont décédés : 6 enfants de moins de 5 ans (2% des cas décédés), 97 cas âgés de 15-64 ans (34%) et 186 cas âgés de 65 ans et plus (64%). Les épidémies de grippe entraînent chaque année une

importante surmortalité dans la population française ainsi qu'une surcharge des services hospitaliers.

- **Les recommandations :** le vaccin antigrippal est recommandé chaque année : pour toutes les personnes âgées de **65 ans et plus** ; aux **femmes enceintes**, quel que soit le stade de la grossesse ; à toute personne âgée de plus de 6 mois présentant une **maladie chronique** cardiovasculaire, respiratoire ou un déficit immunitaire ; aux personnes en situation d'obésité (IMC>40) ; à l'**entourage** des nourrissons de moins de 6 mois qui présentent des facteurs de **risque de grippe grave**, à l'entourage des personnes immunodéprimées, **les professionnels de santé** et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ainsi que le personnel navigant (bateaux de croisière, avion, etc.).

- **La couverture vaccinale :** beaucoup de personnes sont et seront concernées par la vaccination antigrippale au regard de la population vieillissante.

Dans la population générale, au 28 janvier 2019, la couverture vaccinale des personnes à risque était estimée à 46,8% soit une augmentation de 1,2% par rapport à l'année précédente. La CV est estimée à 51% chez les 65 ans et plus et à 29,2% chez les personnes à risque de moins de 65 ans.

Chez les professionnels de santé, la CV est estimée à 35% dans les établissements de santé. La CV varie beaucoup en fonction de la profession. En 2018-2019 les médecins étaient vaccinés à hauteur de 67%, les sages-femmes 48%, les infirmiers(es) 36%, les aides-soignants(es) 21%.

Lorsque l'on s'intéresse à l'opinion des praticiens de santé sur l'obligation vaccinale contre la grippe dans leur profession (Figure 21) ; seulement 43% étaient très favorables ou favorables et 44% n'étaient pas favorables à pas du tout favorables à celle-ci.

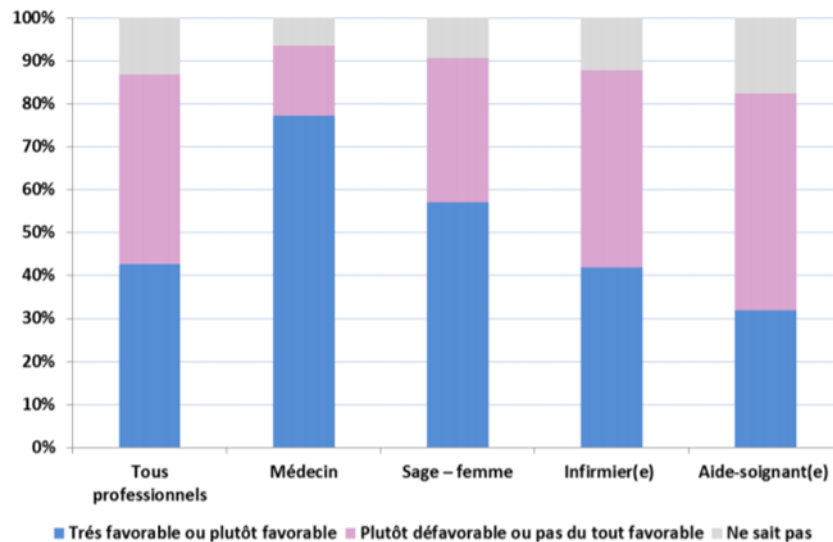


Figure 21: Position vis à vis de l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels de santé par type de professionnels, études en établissement de santé, France, 2019. Sources : santé publique France. (46)

➤ **Efficacité du vaccin et élaboration de celui-ci :** étant donné que les virus de la grippe mutent rapidement et sont très hétérogènes, le vaccin doit être recomposé chaque année pour être remis à niveau. Pour que le vaccin soit efficace, il est important que les souches qui le composent soit très proches de celles en circulation. Pour cela, le réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe surveille l'évolution des virus grippaux tout au long de l'année dans le monde entier. Ce programme permet d'identifier les nouvelles souches et les souches dominantes. Une fois établi et ce deux fois par an (une fois pour l'hémisphère sud en septembre et une fois pour l'hémisphère nord en février), l'OMS transmet les recommandations pour le développement des vaccins antigrippaux. Actuellement sur le marché il y a 3 vaccins antigrippaux : un vaccin trivalent (influvac®) contenant 2 souches A et 1 souche B et 2 vaccins tétravalent (tetravac® et influvactetra ®) contenant 2 souches A (H3N2 et H1N1) et 2 souches B (B-Yamagata et B-Victoria). Ces vaccins confèrent une immunité de 6 à 9 mois contre la grippe.

L'efficacité du vaccin contre la grippe variant d'une saison à l'autre reste modérée. Sur la période 2006-2015, les estimations d'efficacité des vaccins par sous type viral sont : 54% contre les virus du groupe B, 33% contre les virus du type A(H3N2) et 61% contre le virus A(H1N1). Ces chiffres ont permis d'estimer que chaque année 2000 vies ont été épargnés grâce à la vaccination bien que la CV soit faible.

Le vaccin ayant une efficacité modérée il est encore plus important de stimuler l'adhésion à celui-ci pour faire accroître la CV et ainsi l'immunité collective et individuelle. Du côté de l'efficacité, des recherches scientifiques sont actuellement en cours sur le développement d'un vaccin antigrippal universel qui serait plus efficace et permettrait de se protéger de toutes les souches du virus. Dans un second temps, il semble crucial de soutenir la vaccination chez les professionnels de santé qui reste trop faible surtout quand ces derniers peuvent être des vecteurs de la maladie chez des personnes vulnérables.

5. Conclusions

Les objectifs de couverture vaccinale sont de 95% pour l'ensemble des vaccinations à l'exception de la grippe où l'objectif est de 75%. Globalement, toutes les CV sont en progression pour celles qui n'ont pas atteint les objectifs et stagnent ou progressent légèrement pour celles qui ont déjà atteint les objectifs de santé publique.

Dans les CV en progression mais insuffisantes on retrouve : La vaccination ROR que ce soit la CV première ou deuxième dose aussi bien dans la population pédiatrique et adulte ; La vaccination contre le méningocoque même si la progression d'une année sur l'autre a été majeure ; La vaccination contre le HPV progresse légèrement elle aussi mais reste très faible ; La couverture vaccinale antigrippale s'accroît mais reste insuffisante aussi bien dans la population générale que chez les professionnels de santé. Concernant l'hépatite B, celle-ci a atteint un taux record de primovaccination en 2018 et franchit ainsi pour la première fois les objectifs de santé publique, ces résultats devront être confirmés par CV à 3 doses et néanmoins, même si c'est encourageant la CV chez les adultes et adolescent n'est pas suffisante.

Parmi les CV qui ont atteint les objectifs de santé et qui stagnent on retrouve : Le trio diphtérie, tétanos, poliomyélite qui a atteint les objectifs de santé il y a longtemps se maintient ; La coqueluche qui a une bonne CV chez le nourrisson a du mal cependant à étendre sa stratégie du cocooning chez l'adulte ; Le VPC13 frôle les objectifs de santé publique chez les enfants de moins de 24 mois et comme observé dans la majorité des autres vaccinations, il a une CV médiocre dans la population adulte chez qui il est recommandé. Le vaccin contre les infections invasives à *Haemophilus B* est au-dessus des objectifs de santé depuis 2015 et s'y maintient lui aussi.

La CV en France progresse dans toutes les vaccinations avec toutefois des intensités différentes et souvent trop lentes. L'obligation vaccinale de janvier 2018 semble avoir eu un impact très positif sur la CV des nourrissons et devra être confirmée par les prochaines études. Si les chiffres chez les enfants s'améliorent, ceux chez les adultes ne progressent que peu et sont trop faibles pour parler de protection collective effective. Les chiffres concernant le vaccin contre le HPV sont eux aussi inquiétants lorsque l'on voit que la couverture n'atteint même pas 25%. Il semble important dans un second temps de comprendre les origines de ces faibles taux de CV pour éventuellement apporter une réponse adaptée.

D. L'hésitation vaccinale (HV) :

La « Vaccin hesitancy » est un terme anglican que l'on pourrait traduire en français par hésitation à la vaccination, réticence à la vaccination ou hésitation vaccinale. Le groupe d'étude SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation) rattaché à l'organisation mondiale de la santé définit l'HV comme le fait de retarder l'acceptation ou de refuser la vaccination malgré la disponibilité des vaccins. L'HV est complexe et variée en fonction du contexte, du temps, du lieu et des vaccins. Elle inclut des facteurs tels que la « complaisance », la commodité et la confiance. (48)

1. Quelques Chiffres : (situation globale)

D'après une étude publiée en 2016 sur **67 pays** à travers le monde classant ces derniers selon leur approbation vis-à-vis de la vaccination, la France se situait respectivement à la :

59^{ème} place concernant la question : les vaccins sont importants pour les enfants

67^{ème} place concernant la question : les vaccins sont sûrs (Figure 22).

64^{ème} place concernant la question : les vaccins sont efficaces.

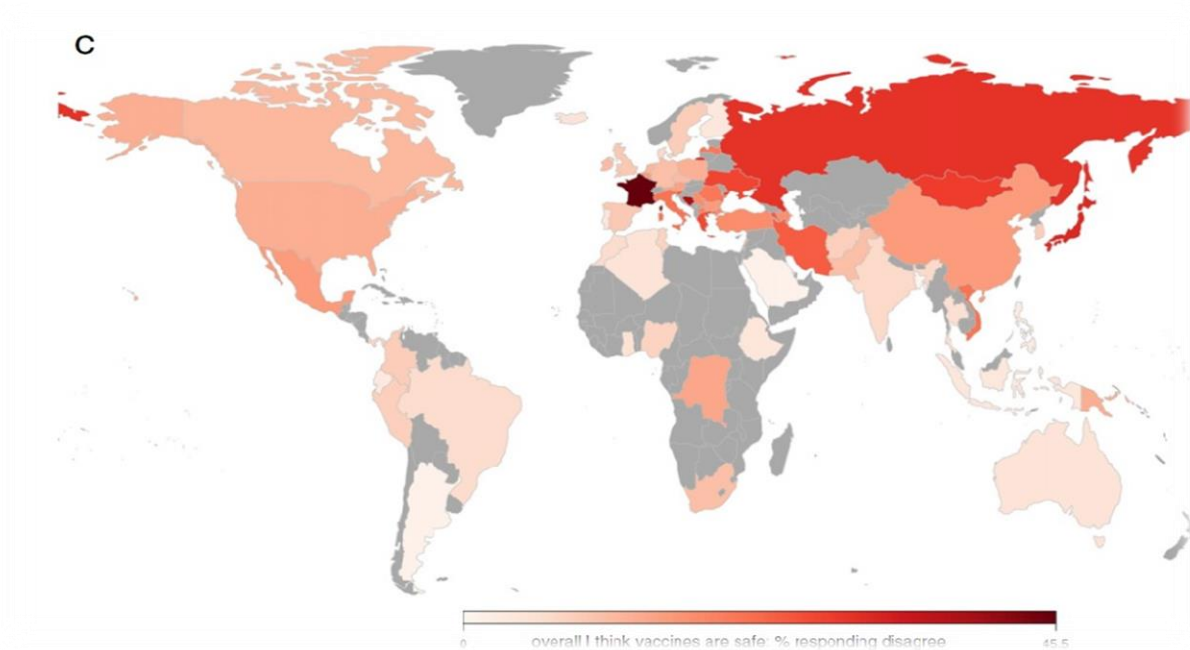


Figure 22: Vaccine World map of percentage negative (« tend to disagree » or « strongly agree ») survey responses to the statement « overall I think vaccines are safe ». (49)

Depuis 2014, l’OMS soumet aux différents pays à travers le monde un questionnaire qui vise à cartographier l’HV, à recenser les études concernant l’HV et à identifier les principaux facteurs de l’HV. 78% des pays ont répondu au questionnaire en 2017 et seulement 7% des pays dans le monde n’ont pas fait cas d’HV (50). Dans cette étude menée sur 3 ans plus de 1000 raisons différentes ont été avancées dont 3 grands domaines dominant à chaque fois (Figure 23) :

- La question de la sécurité des vaccins / La peur des effets secondaires pour 23%.
- Le manque de connaissance des parents sur les bénéfices de la vaccination pour 13%.
- Des facteurs socio-culturels, religieux, socio-économiques, de genre dans 10% des cas.

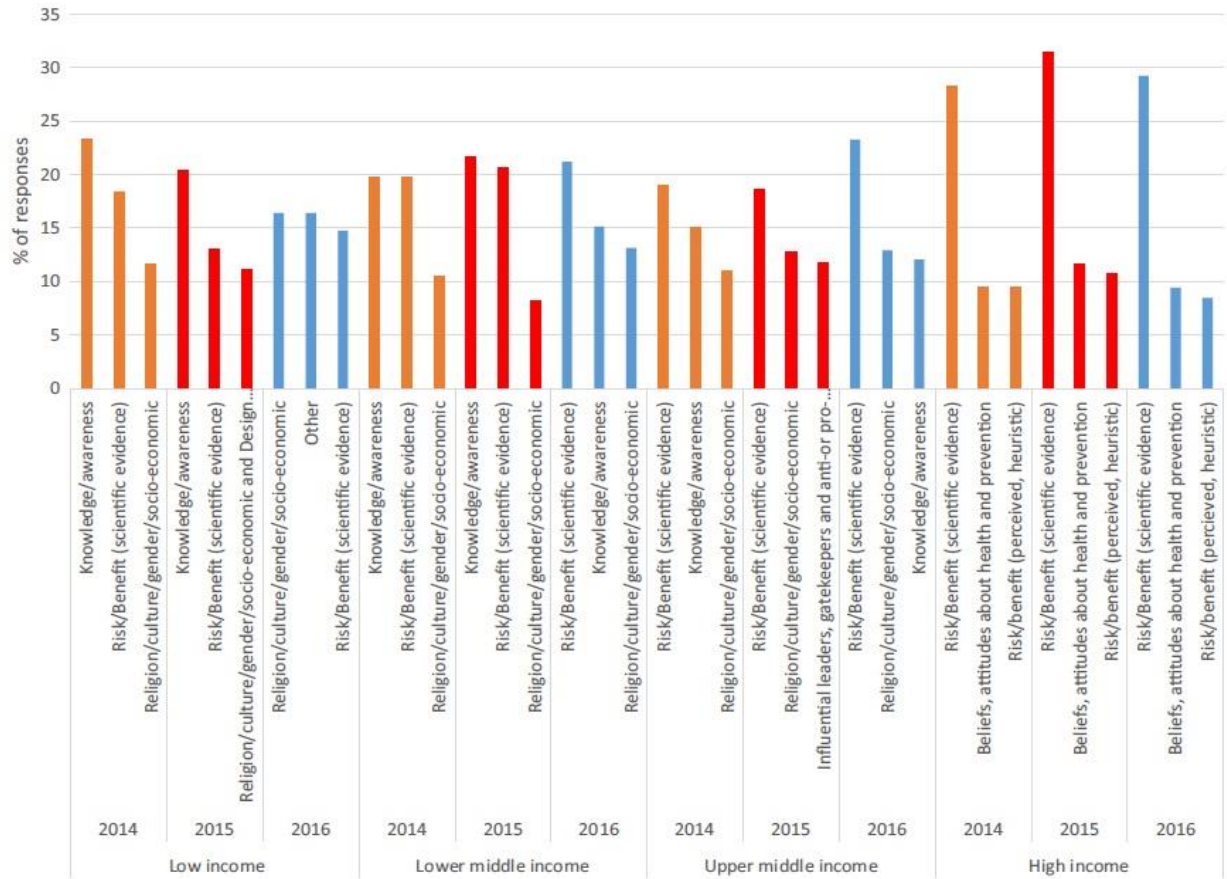


Figure 23: Frequency of main reasons reported by countries for vaccine hesitancy classified in vaccine hesitancy matrix categories by country income level over the past 3 years (50)

2. L'Hésitation vaccinale en France

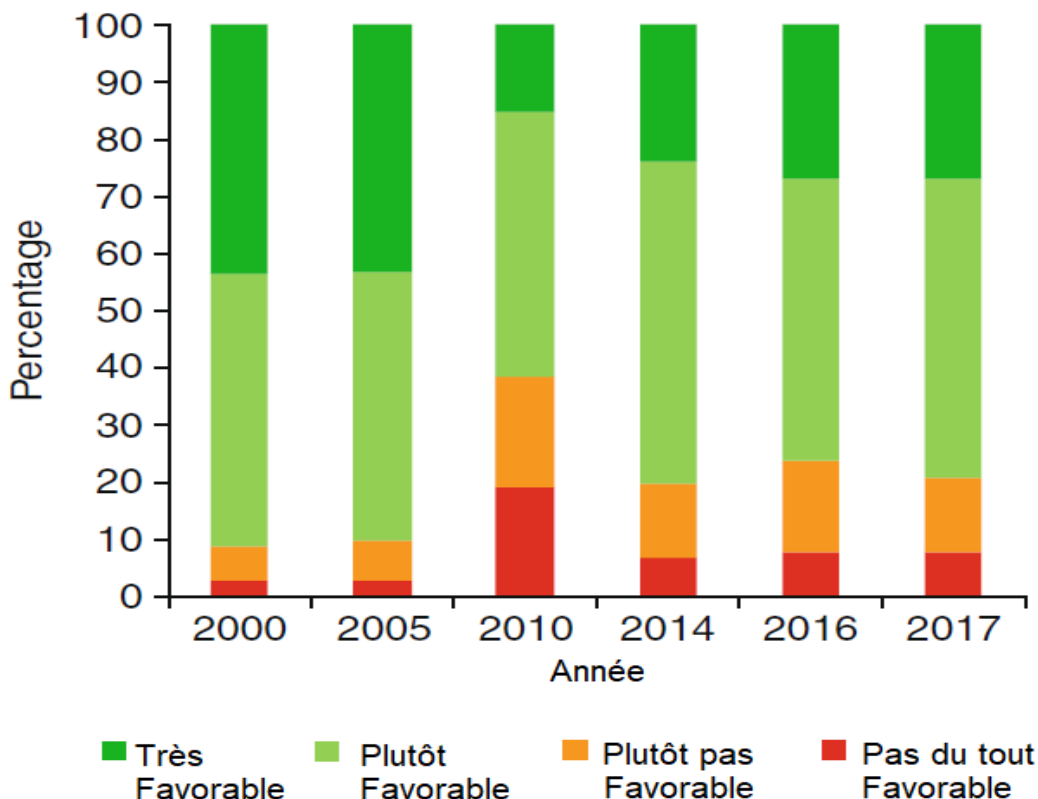


Figure 24: Évolution de l'adhésion à la vaccination en (%) parmi les 18-75 ans, en France, de 2000 à 2017. Baromètre santé établi sur des échantillons représentatifs de la population comprenant chacun entre 15.000 et 30.000 individus. Sources : Baromètre santé de 2000 à 2017, Santé Publique France.

La France se situe dans les derniers rangs mondiaux vis-à-vis de l'approbation de la vaccination (49). Ainsi est remis en cause la sécurité, l'efficacité et l'utilité des vaccins dans une proportion notable de la population. L'HV n'est pas nouvelle en France, toute fois celle-ci tend à se renforcer ces dernières années. Ainsi, depuis 2009 et la crise de la grippe pandémique A H1N1, les niveaux de confiance antérieurs en la vaccination n'ont jamais pu être retrouvés.

En 2016, 22.8% des parents d'enfant âgés de 1 à 9 ans ont refusé au moins une vaccination qui avait pourtant été recommandée par leur médecin au prétexte que celle-ci serait dangereuse ou inutile (51) (Figure 25). Ce chiffre atteint même 29,4% dans la tranche d'âge des 10-15 ans. 15% des 1-9 ans et 18% des 10-15ans ont vu une de leur vaccination retardée car leurs parents avaient des doutes sur celle-ci.

Questions adaptées du groupe WHO SAGE sur la détermination de l'hésitation vaccinale	Enfants de 1 à 9 ans N=1811 (en %) (Parents sondés)	Enfants de 10 à 15 ans N=2127 (en %) (Parents sondés)	Personnes ayant entre 65 et 75 ans N=2418 (en %)
Ont refusé un vaccin recommandé par leur médecin sous prétexte qu'il serait dangereux ou inutile.	22.8	29.4	16.1
Ont retardé la vaccination car ils ont eu des doutes sur celle-ci.	15.3	18.1	15.9
Ont été vaccinés malgré des doutes quant à son efficacité.	26.7	27.0	19.1
Vaccine hesitancy, définit comme au moins une réponse oui à une des trois questions.	42.9	48.5	34.5

Figure 25: Prevalence of vaccine hesitancy according to the WHO SAGE definition in population sub-groups, Health Barometer, France 2016

3. L'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé

a) Les médecins généralistes :

Au-delà de la population générale en France, l'hésitation vaccinale atteint également le corps médical. Publiée en 2016, une étude avait pour objectif de mesurer l'HV chez les médecins généralistes et a ainsi répertorié 3 groupes : (52)

- Les médecins qui n'avaient aucune hésitation ou presque aucune hésitation. Ces derniers représentaient 86% des médecins sondés. Ils estiment que les vaccins n'ont pas ou presque pas d'effets indésirables graves, ils n'ont aucun doute sur l'utilité de la vaccination et recommandent plus que la moyenne la vaccination.
- Les médecins qui étaient modérément hésitants. 11% des médecins. Ils doutent plus fréquemment que la moyenne sur la sécurité et l'utilité de la vaccination, et recommandent moins la vaccination.

- Les médecins qui étaient très hésitants voir opposés à la vaccination. 3% des médecins. La plupart de ces médecins considèrent que les vaccins sont responsables d'effets indésirables graves, remettent en cause l'utilité des vaccins et recommandent beaucoup moins la vaccination que la moyenne.

Plus l'HV est présente, moins le praticien est enclin à défendre la vaccination, à répondre aux questions des patients ou des parents. Les médecins hésitants sont également moins vaccinés que les autres.

b) Les sages-femmes (SF) :

En 2018 est paru un article (53) qui a fait la revue des croyances et des craintes des SF vis-à-vis de la vaccination. Étant donné le lien proche que les sages-femmes ont avec les parents et le niveau d'hésitation qui subsiste dans cette population, il semble important d'évaluer et de classer l'hésitation vaccinale chez ces praticiens de santé. Les sages-femmes sont souvent pour les parents une source d'information médicale de première ligne et il est facile d'imaginer que des sages-femmes réticentes ou encourageant la vaccination influenceront le choix et les a priori qu'auront les parents à ce sujet. Il faut rappeler que depuis 2016 en France, les SF ont le droit de prescrire et d'effectuer des vaccins chez les femmes-enceintes et nouveau-nés de moins de 6 mois.

La vaccination semble être très acceptée chez ces praticiens. Ainsi en Australie, 92% des SF estiment la vaccination comme sûre, 98% efficace, 93% nécessaire. En Nouvelle-Zélande, toutefois 28% des SF s'opposent au fait d'encourager fortement la vaccination aux familles. 40% des SF australiennes ont exprimé des doutes concernant la sécurité du vaccin ROR. Ces doutes associés au vaccin ROR sont souvent liés aux risques supposés de pathologies au niveau intestinal (inflammation) ou d'autisme. Au Canada, seulement 56% des sages-femmes seraient favorables à la vaccination et uniquement 24% recommanderaient la vaccination à leur patient. En France, seuls 48% des SF ont effectué l'an dernier leur vaccination contre la grippe. Au regard des doutes exprimés dans cette population il serait très utile de les recenser de manière régulière et d'encourager d'autant plus l'acte altruiste que représente la vaccination, surtout lorsque l'on est en contact avec des nourrissons et des femmes enceintes.

4. Impact de l’HV

L’impact le plus visible de l’HV est la non vaccination et donc la diminution de la couverture vaccinale individuelle et collective favorisant la résurgence et la transmission de maladie. Le deuxième impact de l’HV concerne le retard de la vaccination, notamment chez les enfants. En effet, que ce soit un retard dans la primo-vaccination ou dans les rappels, les risques sont multipliés. Les maladies pour lesquelles les enfants sont vaccinés tôt sont souvent plus sévères si elles sont contractées durant les premiers mois ou années de vie (coqueluche, rougeole, Haemophilus B, ...). Ces maladies sont également plus susceptibles d’être contractées lors de la petite enfance. Retarder une primo-vaccination ou un rappel, c’est exposer l’enfant à un « gap » immunitaire dans lequel l’enfant aura plus de chance de contracter la maladie et de développer une forme sévère de celle-ci. Par exemple, aux Etats-Unis, il a été estimé que si la vaccination contre la coqueluche était effectuée sans retard, elle éviterait chez les enfants de moins de 1 an plus de 260 cas/an, plus de 100 hospitalisation/an, 1 décès/an et outre l’aspect humain, 1,03 millions de dollars serait économisés chaque année (54). En France, une étude a été menée sur des enfants de moins de 2ans. Elle a recensé par l’intermédiaire de pédiatre les retards de vaccination pouvant présenter un risque pour l’enfant. Cette étude estime que 47% des enfants ont connu au moins un retard présentant un risque dans leur calendrier vaccinal, 41% deux retards et 15% jusqu’à 4 retards. (55)

Aujourd’hui, l’OMS classe l’HV parmi les 10 plus grandes menaces qui pèsent sur la santé mondiale. (56) Ainsi, même si les causes sont plus complexes que l’HV seule, certains pays qui étaient proches de l’élimination de certaines maladies ont vu une résurgence de ces dernières. En Turquie, par exemple, pays en pointe sur la couverture vaccinale (98% de couverture vaccinale en 2016), le nombre de famille refusant la vaccination pour leur enfant est passé de 183 en 2011 à 23000 en 2018 et l’incidence de la rougeole a doublé entre 2016 et 2018. (57) Aux Etats-Unis il a été calculé qu’une diminution de la couverture vaccinale de seulement 5% triplerait le nombre de cas de rougeole (58). En France, depuis le 1^{er} janvier 2019 jusqu’en août 2019, 2381 cas de rougeole ont été déclarés contre 2671 sur la même période en 2018. Ainsi la circulation du virus semble diminuer ce qui est possiblement lié à la politique de vaccination obligatoire contre la rougeole établie le 1^{er} janvier 2018, toutefois le réservoir majeur du

virus demeure les jeunes adultes n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin dans leur enfance et n'ayant pas effectué le rappel recommandé. Dans ces 2381 cas de rougeole, 88% des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés. Parmi ces personnes contaminées par la rougeole, 694 cas (29%) ont été hospitalisés (31 en réanimation), 167 (7%) cas ont évolué vers une pneumopathie compliquée, 3 cas d'encéphalite subaiguë se sont déclarés dont 2 ont conduit au décès chez des jeunes adultes immunodéprimés. (59)

Pour résumer, l'HV entretient une difficulté à éradiquer et contrôler certaines maladies, l'augmentation du taux de mortalité et de cas graves lors d'épidémie ainsi qu'une augmentation des coûts de santé.

5. Morphologie de l'hésitation vaccinale

L'HV n'est pas homogène et ne concerne pas tous les vaccins de la même façon. Elle n'est pas non plus exprimée par la population dans les mêmes proportions en fonction de l'âge, du sexe, des revenus, du niveau d'étude. Ainsi, les arguments et les craintes avancées par la population sont hétéroclites.

En 2016, le baromètre santé de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) s'intéressait à la question de la vaccination et a permis de mettre en avant quelques aspects de l'hésitation vaccinale.

- **Des aspects sociaux-démographique** : l'HV touche plus les femmes que les hommes, les personnes âgées avec une perception de leur état de santé considéré comme mauvais et les niveaux d'études les plus élevés (licence et plus). Certains articles poussent l'analyse de l'HV chez les personnes avec un haut niveau d'éducation un peu plus loin. Il en ressort que les revenus de ces personnes importent peu mais que ce sont les facteurs sociocognitifs qui jouent un rôle, notamment la confiance et l'engagement (volonté et perception de « faire le bien » en choisissant une action de santé). Il est mis en avant qu'un haut niveau d'éducation favoriserait une perception plus élevée des risques technico/industriels pouvant ainsi instaurer un sentiment de méfiance vis-à-vis de la science « officielle », de la médecine contemporaine et des experts de celles-ci. Ceci amènerait ces populations à se tourner plus facilement vers des pratiques attenantes au **healthisme**, aux médecines

dites « alternatives » et à faire leurs propres recherches sur internet concernant les maladies et les traitements. (60)

- **Des associations entre l'hésitation face au vaccin et la perception du rapport bénéfice risque (RBR) disparates** : sur 4 vaccins sondés : vaccin contre la rougeole, contre l'hépatite B, contre le papilloma virus et enfin contre la grippe, des différences sur la perception de leur sécurité d'utilisation ont été mis en avant. Par exemple, le vaccin pour lequel la perception du ratio bénéfice risque (RBR) est le meilleur est celui contre la rougeole avec 45% des parents sondés qui ont un avis très favorable sur le RBR et 27% qui ont un avis défavorable, le vaccin contre le papilloma virus atteint quant à lui 36% d'avis très favorables et 24% d'avis défavorables. (61)

- **Une association entre l'hésitation vaccinale et la vaccination de la personne elle-même ou bien de ses enfants** :
Sur les 4 vaccins étudiés précédemment, 3 ont montré que des hésitations à leur sujet entraînait une diminution significative du taux de vaccination concernant ces pathologies. (51)

6. Les arguments et les craintes en lien avec l'HV

Les arguments utilisés lorsque l'on retarde la vaccination ou lorsque l'on ne décide de ne pas se vacciner sont très proches. (62) L'HV est hétérogène mais il est possible d'essayer de classer les principaux arguments et craintes relatives à la vaccination en différentes catégories. La majorité des études citées ont été effectuées sur des parents qui ont refusé ou retardé la vaccination de leurs enfants. Environ 77% des parents se questionnent sur l'intérêt de la vaccination vis-à-vis de leur enfant (63), il semble au regard de ce chiffre utile de se concentrer sur cette population. On retrouve toutefois des études concernant la population plus générale ainsi que certaines catégories de professionnels de santé.

a) *Les croyances personnelles et philosophiques, l'environnement social*

- **La façon de vivre :** Ici, l'idée avancée est qu'il suffirait d'adopter un style de vie « préventif » pour garantir à la personne de se prévenir des maladies. C'est-à-dire que si l'enfant a des habitudes de vie « saines » ainsi qu'un régime alimentaire sain, ceci diminuera grandement le risque pour l'enfant de contracter une MPV. Il est souvent associé à l'idée que même si l'enfant contracte la maladie, il sera alors plus facile de le traiter. Les habitudes de vie « saines » pouvant être libres d'interprétation le panache d'attitudes « recommandées » par ces personnes est vaste :
Allaiter l'enfant 1,5 à 2 ans, privilégier le temps partiel à la garde d'enfant, voyager avec les enfants en bas âge, éviter toute sorte de produits et notamment les vaccins qui « surchargent » le système immunitaire... (63) (62)
Pour certains, les vaccins ne seraient pas liés à la diminution des prévalences des MPV et ces personnes invoquent en générale d'autres raisons comme l'hygiène, une meilleure nourriture ou bien l'allaitement. (53)
- **Le système immunitaire de l'enfant :** il n'est pas rare de retrouver comme argument, la notion que le système immunitaire de l'enfant n'est pas suffisamment développé pour recevoir une vaccination. Pour ce groupe de personnes, l'idée d'injecter plusieurs vaccins ou valences en même temps serait néfaste pour le système immunitaire, en le surchargeant et en l'affaiblissant. (63) (62) (53) (64)
- **L'avantage d'avoir la maladie :** Pour quelques personnes il y aurait des avantages à contracter la maladie. Ils estiment que l'immunité acquise par la maladie serait meilleure que l'immunité acquise par la vaccination. D'autres ont développé la croyance que contracter la maladie renforcera le corps et permettra d'éviter d'autres maladies, que la personne sera dans le futur plus « robuste », que la personne se développera mieux physiquement, mentalement et ou avec un système immunitaire plus performant à l'âge adulte. Exemple d'argument : « *Laissez le corps passer par la maladie. C'est bon pour renforcer la résistance du corps lui-même. Les maladies confèrent souvent une immunité à vie, alors que les vaccins ne protègent souvent que 15 ans.* » (63) (62)

- **La religion :** évidemment plus marquée dans les pays où la religion fait partie intégrante de la société (Etats-Unis, Pays Arabes, Inde, ...), le choix de la non vaccination pour motif religieux semble être plus difficile à dissiper. En effet, ce choix appartient souvent à des convictions personnelles et non à une lacune en information sur la vaccination. Certains pays comme les Etats-Unis ont même dans certains États des lois qui permettent d'invoquer un motif religieux pour éviter la vaccination à leurs enfants, des lois qui dans ce pays sont de plus en plus encadrées. Dans les problèmes qui opposent la vaccination à la religion on retrouve souvent : le problème des dérivés de la gélatine animale ou des cellules fœtales animales utilisées pour produire les vaccins notamment celui de la rubéole et l'absence de mention « Hallal » sur les vaccins. (63)

b) Sécurité et efficacité des vaccins

- **Les effets secondaires des vaccins :** La sécurité des vaccins est la raison principale invoquée lors de retard ou de non vaccination (65). Dans l'esprit de certains parents, la maladie contre laquelle on vaccine ne comporte que peu de risque. La perception des effets secondaires au regard des risques de contracter la maladie ainsi que l'aspect bénin de celle-ci fait que la vaccination est souvent associée à une prise de risque supérieure au fait de contracter la maladie : le vaccin serait plus dangereux que la maladie elle-même. Ainsi pour certains, la balance bénéfice risque des vaccins est très défavorable. Voici quelques exemples d'argument : *« Il existe de sérieux doutes sur les effets secondaires dus à la vaccination et les maladies que ceux-ci provoquent, de plus tout cela est toujours rejeté comme faux... », « nous avons de sérieux doutes sur les conséquences des vaccinations [...] nous voyons aussi un lien entre vaccination et certains problèmes de comportement. », « il existe des adjuvants dans les vaccins qui sont toxiques tels que le mercure et l'aluminium, vous ne voulez pas de ça dans votre corps même en petite quantité. »* (63) Certaines personnes réticentes à la vaccination estiment que l'émergence de maladie chronique comme le diabète, les maladies auto-immunes, Alzheimer, allergie, l'obésité, les problèmes d'apprentissage, l'autisme etc... seraient en lien avec les vaccins et la médecine moderne (66). Ces maladies sont pour eux le symbole de la dégradation des systèmes de santé des pays développés ou du moins que quelques choses 'cloche'. Pour eux, un lien est à établir avec une période antérieure où la

prévalence de ces maladies et de la vaccination était réduite et la période présente ou la vaccination est élargie et ces maladies plus présentes dans nos sociétés. La vaccination, symbole de la médecine contemporaine serait la cause initiale de ces maladies « modernes ». Il est à noter que souvent la composition du vaccin est citée dans les études comme source d'inquiétude (66). Dans l'esprit de beaucoup des parents hésitants, les excipients composants les vaccins ne seraient pas dénués d'effets secondaires ou indésirables, certains pensent qu'ils provoqueraient l'autisme ou bien le cancer. (63) (64)

- **L'efficacité des vaccins :** un vaccin ne peut garantir d'être immunisé même avec des rappels et pour certaines souches, comme la grippe, le taux de séroconversion frôle difficilement les 60%. Ainsi, certains participants des études s'inquiètent de savoir si l'efficacité des vaccins est adéquate et si les vaccins offrent réellement une protection. Le fait de devoir faire des rappels pour garantir une immunité sur le long terme est perçu comme un aveu de faiblesse des vaccins face à la maladie qui permettrait d'être protégée à vie. Pour la grippe, le fait que celle-ci puisse muter et donc rendre caduque la vaccination entraîne une perception de la vaccination comme obsolète et peu utile. Le fait que la protection des vaccins ne garantisse pas le 100% d'efficacité joue également sur la perception de la balance bénéfice risque. En effet, pour les personnes convaincues que les effets secondaires sont graves et permanents (Alzheimer, autisme, ...) l'utilité d'un vaccin qui ne peut garantir une protection effective dans tous les cas est un peu plus remise en cause. La disparition quasi complète des MPV dans les pays développés entraîne elle aussi une perception de l'utilité des vaccins réduite. Ne voyant plus les maladies en circulation ou faisant des victimes, les personnes ne voient pas l'importance de se vacciner contre quelque chose qui n'existerait plus ou presque. Pour finir, d'autres personnes estiment que les progrès de la médecine permettront en cas de contamination de se soigner de ces maladies. Dans certains cas, la coexistence de deux catégories de vaccins, les recommandés et les obligatoires, laisserait sous-entendre que les vaccins recommandés sont moins utiles ou efficace que d'autres. (63) (62) (67)

c) *Un défaut d'information*

Pour beaucoup de parents, un défaut d'information est souvent une cause de réticence envers la vaccination. Ils voudraient être en mesure de connaître les risques et les bénéfices globaux de chaque vaccin afin de prendre une décision éclairée pour la santé de leurs enfants. Une fois informés, ils pourraient être en mesure d'avoir une discussion avisée avec leurs professionnels de santé au terme de laquelle le choix qui sera établi par les parents sera moins ressenti comme un choix imposé. (63)

d) *Expériences passées avec les vaccins*

Au départ, souvent enclin à la vaccination, une expérience négative associée à la proximité d'un acte de vaccination va influencer la prise de décision des participants et entraîner ces derniers vers le refus des vaccinations suivantes. En effet, sans autre justification plausible sous leurs yeux, l'événement négatif devient corrélé au vaccin administré il y a peu. « *J'ai été vaccinée contre la grippe à 8 semaines de grossesse et j'ai perdu le bébé à 10 semaines* », « *Un décès dans la famille dans les 24 heures après la vaccination... m'a permis d'acquérir des connaissances plus approfondies. Ensemble nous avons fait le choix de ne pas vacciner* » ces événements pouvant influencer les choix futurs peuvent très bien survenir au sein de la famille mais aussi dans l'entourage moins proche et ainsi certains participants ont été influencés par une histoire négative dans les médias ou par un cas rapporté par un voisin etc... : « *l'enfant de mon ami est passé de joyeux, marchant, bavardant, mangeant très bien à un enfant mou et qui a régressé après les vaccins de 12 mois* » : « *Il y a deux ans, il y a eu le cas où quelque chose a mal tourné avec la vaccination des jeunes enfants. Après cela, nous avons refusé la vaccination* ». Les exemples dans ces catégories sont nombreux. En résumé, lorsque l'événement indésirable survient dans les jours ou semaines qui suivent la vaccination sans autres facteurs identifiables, un lien entre les deux événements est établi dans leur esprit et entraîne des doutes, des craintes et les pousse à la recherche d'informations supplémentaires. (62) (66)

e) *La réactance face aux vaccins obligatoires*

La réactance est une théorie connue en psychologie comportementale. Celle-ci part du postulat que chaque personne est consciente de posséder un certain degré de liberté lorsqu'il s'agit de s'engager dans des comportements dit libres. Lorsque les personnes ont le sentiment de ne plus avoir le choix, que leur liberté d'action est bridée, la réactance entre en jeu. Celle-ci se manifeste en un sentiment désagréable de réveil émotionnel au moment où la liberté de comportement est ressentie comme menacée ou perdue. La réactance est une réaction spontanée qui vise à rétablir une liberté. Le degré de réactance dépend de l'importance de la liberté menacée et de l'ampleur perçue de la menace. Le sentiment désagréable qu'apporte la réactance se traduit alors par des efforts comportementaux et cognitifs pour rétablir sa liberté. (68) Dans le cadre de la vaccination, l'obligation vaccinale et notamment son élargissement en janvier 2018 peut être perçue comme une privation de liberté par la perte du choix d'effectuer ou non la vaccination. La réactance pouvant s'exprimer dans ce cas sous la forme d'un refus global ou partiel de la vaccination alors que la personne pouvait être favorable à celle-ci auparavant. En décembre 2017, 1 mois avant l'élargissement de l'obligation vaccinale la population sondée trouvait à 56,9% la réforme comme autoritaire (69). 81,7% des personnes interrogées étaient pour la vaccination et seulement 64,5% étaient favorables à la vaccination obligatoire. Ces personnes ont opposé à la réforme que celle-ci portait atteinte aux libertés individuelles. (70) (69) En avril 2019, plus d'un an après la mesure, Santé publique France indique dans son communiqué de presse que dans le contexte des obligations vaccinales, « *les trois quarts des parents adhèrent à l'idée que celles-ci vont permettre de réduire les épidémies (77%). L'obligation vaccinale est majoritairement bien acceptée par les parents d'enfants nés en 2017 et en 2018, puisque deux tiers d'entre eux (67%) déclarent y être favorables.* ». Ainsi l'opinion que les parents ont de l'obligation vaccinale et de la vaccination en générale semble s'améliorer jusqu'ici.

f) *Le coût et l'accès*

Pour certaines personnes qui ne possèdent pas de mutuelle complémentaire santé le reste à charge pour les vaccins peut représenter un frein, surtout pour les vaccins

chers comme celui du HPV (71). D'autre part les ruptures d'approvisionnement des vaccins constituent une entrave à la commodité de la vaccination et des difficultés à suivre le calendrier vaccinal. Par exemple, la rupture d'approvisionnement des vaccins tetra et quintavalents a suscité chez les parents une 'réticence car ceux-ci devaient alors se détourner vers les vaccins hexavalents qui étaient eux disponibles. Le problème étant alors pour les parents que le vaccin comportait en plus des autres valences une valence d'hépatite B et n'avait pas d'autre choix que de faire vacciner leurs enfants avec ce vaccin. Dans le rapport sur la politique vaccinale de 2016 il est dit : « Il est probable que le fait de ne plus avoir de choix et que la vaccination contre l'hépatite B devienne de fait une obligation dont les parents ont pu avoir l'impression qu'elle était dictée par les laboratoires, ait renforcé ces craintes vis-à-vis des risques liés à la vaccination contre l'hépatite B. Le fait que le public accepte beaucoup plus facilement les risques volontaires que les risques subis a fait l'objet de travaux précoces sur la perception des risques ».

7. Le rôle des médias et de la communication

Plus d'un quart de la population de la population française s'informe sur la santé quasi quotidiennement à travers les médias (70) et même si les personnes qui ont des questions sur la santé continuent de s'entretenir avec des professionnels de santé, internet est devenu une source majeure d'information (72). Il a été mis en avant à travers des études que les individus retardant ou refusant la vaccination sont plus susceptibles d'avoir fait leur recherche sur internet. Ces études ont montré que des personnes qui ont passé ne serait-ce que 5 à 10 min sur des sites internet opposés à la vaccination ou dit « antivax » ont vu leur perception des risques vaccinaux augmenter, ce qui a impacté négativement sur la décision de vacciner leurs enfants (72). Les personnes estimant que les réseaux sociaux sont une source d'information fiable sont également moins enclins à la vaccination et à l'obligation vaccinale (69). Ceci est compréhensible par le fait qu'internet comporte plus de contenus alarmants et critiques sur la vaccination que de contenu informatif promouvant celle-ci, les réseaux sociaux aidant de plus à diffuser les fausses informations (70). Le rôle des médias dans la diffusion et le maintien des craintes vis-à-vis de la vaccination a été démontré lui aussi même s'il leur est opposé en face de leur propos des preuves d'efficacité et de sécurité (72). Il est volontairement maintenu dans une partie des médias des débats avec des détracteurs de la vaccination

qui avancent des faits non vérifiés ou faux et toujours difficilement vérifiables sur l'instant. Cependant, l'audimat attentif sera prompt à croire les propos avancés. La vérification des faits qui peut intervenir à posteriori est souvent trop tardive ou effectuée sur un autre média et ne touche donc pas le même public. (70) Les faits avancés dans les médias peuvent être véridiques comme être bancals, la qualité de l'information concernant la vaccination est cruciale. Une étude reflète l'impact que peut avoir la controverse médiatique. Celle-ci s'intéressait à la couverture vaccinale concernant la coqueluche. Elle a montré que dans les pays soumis à des controverses dans les médias et sur internet au sujet de la sécurité et de l'efficacité de ce vaccin l'incidence de la maladie était 10 à 100 fois supérieure comparée à celle des pays où la controverse était moindre et où la couverture vaccinale a été maintenue. (72)

Concernant le web il est toutefois nécessaire d'effectuer plus de recherche pour déterminer si c'est le fait de se rendre sur des site internet faisant l'inquisition de la vaccination qui fait que les personnes développent des réticences à la vaccination ou si ces personnes se posaient déjà des questions auparavant.

E. Le mouvement anti-vax

On entend par mouvement anti-vax, un mouvement populaire s'opposant à la vaccination et promouvant la non vaccination totale ou partielle. Les raisons invoquées contre la vaccination sont multiples et évolue constamment. On retrouve des raisons : techniques, éthiques très souvent mélangées à des croyances personnelles.

1. Historique rapide du mouvement anti-vax (73) (74)

Le mouvement anti-vax existe depuis les prémises de la vaccination. Il était déjà présent lors de l'introduction de la vaccine par le docteur Jenner. Un des premiers exemples est celui du révérend Edmund Massey qui parlait de la vaccination en terme : « [...] d'acte diabolique [...] », « [...] s'opposant à la volonté de dieu [...] ». Les arguments ne sont pas uniquement religieux mais aussi politiques et juridiques. En Angleterre, après que la vaccination soit rendue obligatoire chez les enfants en ce qui concerne la vaccine, des ligues d'activiste anti-vaccination se sont fomentées en comité

anti-vaccination. Ces ligues ont fait pressions sur les pouvoirs publiques et le gouvernement Anglais au nom de la protection des libertés individuelles du peuple. Ce même gouvernement a cédé et voté une résolution qui stipule qu'il ne pourra y avoir de sanctions en cas de non vaccination et autorise les parents ne croyant pas en la sécurité et l'efficacité des vaccins à ne pas vacciner leurs enfants.

Des mouvements anti-vax comme ceux nés en Angleterre à la fin du XIX^{ème} siècle ont ainsi pu en inspirer d'autres autours du monde avec leurs lots argumentaires propres.

En France, la défiance envers les vaccins commence tôt elle aussi. On parle à la fin du XVIII^{ème} siècle de vaccinophobe. Étrangement, les vaccinophobes n'était pas contre toutes formes d'immunisation ; ils étaient contre la technique développée par Jenner mais restaient au contraire de fervents défenseurs de la technique d'inoculation de la variole.

Les critiques et les arguments entendus à l'introduction de la vaccine ou lors l'inoculation de la variole en France étaient très variées. On retrouve par exemple :

- Le risque de décès lors de l'inoculation de la variole ;
- Le risque de récurrence malgré le traitement (vaccin ou variolisation) ;
- Des reproches très misogynes par une médecine qui a été à la base introduite par des femmes ; (Mary Wortley Montagu introduit par exemple la variolisation à la cour en Angleterre et sera reprise par d'autres pour protéger leurs enfants)
- Des arguments religieux ;
- Un rejet d'une technique venue de pays dit « barbare », « sans foi ni loi », ... ;
- Des arguments naturalistes en lien avec des écoles de médecine dites alternatives. Exemple : Théophile de Bordeu célèbre médecin montpellierain promeut à l'époque l'abstention thérapeutique sous couvert que : la maladie est nécessaire et moins le praticien en fait mieux le patient se porte ; J.J. Rousseau est également cité « tout est bien sortant des mains la nature » à « tout est mal sortant des mains de l'homme ». Les écoles d'homéopathie, d'hydrothérapie, d'héliothérapie s'opposant également farouchement à la vaccination.
- L'association de la vaccination à l'apparition de maladie survenant à l'âge adulte. Des maladies comme la gale, la syphilis, la débilité et d'autres sont cités comme liées à la vaccination. Dans certains cas cela n'est pas faux si la

personne choisie pour être le vaccinateur est mal choisie (vaccination bras à bras). D'autres avancent que la vaccination ferait dégénérer l'espèce et tendrait vers l'affaiblissement de la « race ».

Par la suite, les grandes découvertes de Pasteur et les travaux du mathématicien Bernoulli en épidémiologie rendront le contexte scientifique beaucoup plus difficile pour l'antivaccinisme. La guerre franco-prussienne de 1870 va être un énorme frein elle aussi à l'antivaccinisme dans ces années-là en France. En effet, lors de cette guerre une épidémie se déclenche et l'armée prussienne qui a décidé de vacciner systématiquement son armée contre la variole ne comptera que 459 morts contre 15 000 dans les rangs français non vaccinés.

Quoiqu'il en soit, que les sujets de discorde soient résolus ou non, les motivations de l'antivaccinisme évoluent au cours du temps en parallèle des progrès de la médecine et des impératifs du moment présent. Ainsi, et ce même si par la suite les vaccins ont massivement été utilisés et ont fait leurs preuves dans la diminution de prévalence des maladies infectieuses, un noyau dur continue d'exister au fil des époques. L'audience du mouvement d'antivaccinisme se modifie elle aussi au cours du temps notamment en fonction des circonstances politiques ou sanitaires (accidents vaccinaux, épidémies, ...) et des moyens de communication. Des crieurs de rue à la presse écrite des siècles passés, la question de l'antivaccinisme resurgit aujourd'hui avec l'apparition et démocratisation des nouveaux moyens de communication comme internet et la télévision facilitant les échanges, la désinformation et la création de communautés dissidentes. Il est un enjeu de premier plan d'aborder ces mouvements anti-vax au regard de leur influence sociétale passée, présente et future.

2. Le mouvement anti-vax aujourd'hui

L'antivaccinisme d'hier diffère de l'antivaccinisme contemporain sur le fait que les arguments d'aujourd'hui sont basés principalement sur des aspects techniques (sécurité, efficacité) et aussi sur le fait que l'antivaccinisme ne cible plus tous les vaccins sans distinction mais des vaccins ou des recommandations spécifiques.

Au cours du XX^{ème} siècle, plusieurs affaires concernant les vaccins ont surgit dans les polémiques publiques. Toutefois, deux cas se distinguent par l'ampleur et leurs répercussions.

a) Polémique autour du vaccin anti-pertussique à cellules entières

La Suède, le Japon, le Royaume uni et la Russie se distinguent au cours du vingtième siècle d'autres pays comme la Hongrie, la Pologne, l'Allemagne de l'Est ou les Etats-Unis par le fait qu'ils possèdent des mouvement antivaccins bien organisés. Ces mouvements utilisent relativement tôt les nouveaux médias de communications pour faire entendre leurs messages. On les retrouve par exemple à la télévision pour des interviews ou faire la promotion de livres anti-vax. Certaines autorités médicales comme des médecins ou des chercheurs prendront même la tête de mouvements anti-vax. Dans leur opposition aux vaccins, ils vont notamment s'en prendre de manière active au vaccin à cellules entières utilisé contre la coqueluche. Au milieu du siècle dernier la majorité des pays cités au début du texte avaient une politique vaccinale efficace concernant la coqueluche et n'avaient à déclarer que quelques cas sporadiques. En 1967, Justus Ström un épidémiologiste influent suédois décrète que la coqueluche est devenue une maladie bénigne grâce aux progrès économiques, sociaux et médicaux. Ces propos signent les prémices du questionnement de l'utilité de cette vaccination. Le véritable événement déclencheur est la publication en 1974 d'un possible lien entre le vaccin et la survenue d'événements indésirables neurologiques de type encéphalites (36 cas déclarés). Massivement repris en boucle par les médias de presses et télévisés, dans tous les pays possédant des organismes anti-vax actifs, le vaccin sera grandement remis en cause. Dans certains pays, la vaccination est interrompue temporairement (Angleterre) ou de manière prolongée (Suède). Tous les pays atteints par l'antivaccinisme voient les couvertures vaccinales concernant la coqueluche s'effondrer. L'Angleterre, par exemple, passe d'une CV à 81% à une CV à 31% en 4 ans. Peu de temps après, voire simultanément, les cas de coqueluche explosent dans ces pays. Au Japon en 1979, une épidémie de coqueluche touche plus de 13 000 personnes et fait 47 morts. En Suède, l'incidence dépasse les 100 cas/ 100 000 habitants, chiffre équivalent à un certain nombre de

pays en développement de l'époque. L'incidence est encore plus aberrante lorsqu'on la compare à celle de son voisin la Norvège. La Norvège qui n'a pas eu cette polémique sur son territoire aura une incidence 100 fois inférieure à celle de la Suède. En lien avec cette polémique, les cas d'enfants malades ont probablement dépassé la centaine de milliers et les complications graves la dizaine de milliers. (75)

L'imputabilité du vaccin concernant les cas d'encéphalite n'a pas été prouvée par la suite.

Les polémiques antivaccinisme, si elles sont mal gérées et sur-relayées par les médias, peuvent grandement influencer la politique vaccinale de pays, conduire au déclin de la couverture vaccinale et favoriser la résurgence de maladies qui étaient contrôlées jusque-là. La diminution de la prévalence des MPV va de pair avec l'augmentation de la perception des risques des vaccins par la population, que ces risques soient avérés ou non. Couplés à une augmentation de la diffusion d'information à caractère anti-vax par les nouveaux médias, ces mécanismes font que l'intérêt de la vaccination est plus facilement remis en cause.

b) L'affaire Wakefield

Plus récemment, les polémiques anti-vaccinales ont été renouvelées par la publication du docteur Wakefield dans le journal Lancet. Cette polémique est plus développée dans la partie 3 de la thèse où le lien autisme/vaccin ROR est étudié. Toutefois, pour résumer rapidement, le Docteur Wakefield a publié en 1998 un article qui stipule que le vaccin ROR serait en lien avec le développement de l'autisme chez les enfants. Même si l'article se révélera être une fraude scientifique et réalisé dans des conditions éthiques déplorables, le lien autisme-vaccin ROR sera écarté mais le mal déjà fait. En effet, la théorie du docteur Wakefield aura déjà parcouru le monde entier mais surtout l'Amérique du nord et l'Europe de l'ouest. Dans ces pays, la CV va décroître et comme pour la coqueluche, des épidémies vont faire leurs retours avec toutes les conséquences que cela supporte (hospitalisation, décès, ...). Même après la réfutation de l'article et du lien vaccin ROR/autisme, la diminution de la CV vaccinale persiste. Dans certains pays, des lois ont dû être votées pour favoriser la vaccination. En 2015, aux Etats-Unis dans l'état de Californie, à la suite d'une épidémie dans le parc de Disneyland, il a été estimé que

la CV dans la population exposée aux personnes contaminées était de 50%. L'État a alors passé une loi interdisant les motifs personnels et religieux pour justifier une non vaccination. En France, cette crise sanitaire a fortement joué en faveur de la mise en place de l'obligation vaccinale des nourrissons de janvier 2018.

c) Internet et le mouvement anti-vax (74)

L'accès immédiat à l'information par internet a changé les rapports entre les patients et les professionnels de santé. L'information médicale était alors délivrée par des articles et livres scientifiques ou bien par les professionnels de santé mais celle-ci est désormais disponible pour tout le monde. Ce changement de paradigme fait que le médecin ou professionnel de santé est obligé de prendre des décisions concertées avec son patient. L'information du plus grand nombre à son intérêt mais celui-ci est trop vite limité par la diffusion de fausses informations ou d'informations de mauvaise qualité. Ces informations peuvent conduire les patients à faire de mauvais choix concernant leur santé par exemple le choix de ne pas vacciner leurs enfants. La désinformation est omniprésente sur internet et extrêmement facile à trouver surtout en ce qui concerne les vaccins. Par exemple, les vidéos sur Youtube concernant la vaccination sont à 32% opposées à celle-ci, ces dernières étant mieux référencées et plus vues que celle promouvant la vaccination. Le constat est le même sur les autres médias comme Myspace, Twitter ou encore Facebook. Sur Facebook 60% du contenu sur la vaccination lui est opposé. Quant aux recherches sur les moteurs de recherche comme google, une étude a mis en avant que dans le top 100 des recherches obtenues après une recherche sur internet concernant la vaccination 43% étaient des sites anti-vax (76).

Les stratégies mise en place par les auteurs des sites internet anti-vax pour recruter sont variées et incluent des méthodes comme : (77)

- **L'utilisation de fausse science** : rejet et dénigrement systématique de la science qui prouve l'intérêt des vaccins et mise en avant des études de faible qualité supportant les propos anti-vax. Exemple du site fourteen studies (78) qui recense des articles scientifiques pour soi-disant établir de manière critique le lien entre autisme et vaccin mais qui n'inclut pas les études prouvant qu'il n'y a pas de lien pour des raisons de conflit d'intérêt mais cite des articles de

page web obscure comme source fiable d'information. De plus, les articles n'étant pas sourcés font état de cas rapportés.

- **Le changement régulier d'hypothèse** : proposition constante de nouvelles hypothèses pour dire que les vaccins sont nocifs dès qu'il est trop évident que l'hypothèse précédente ne peut être soutenue. Exemple du passage de la vaccination ROR provoquant l'autisme au mercure contenu dans les vaccins qui provoquerait l'autisme lorsque le lien ROR-autisme n'a pu être soutenu. Par la suite, les vaccins n'étaient pas responsables de l'épidémie d'autisme mais de mauvais diagnostic de l'autisme, l'hypothèse ne se validant pas. Les vaccins devenaient la cause d'exacerbation de crise d'autisme dans de rare cas etc... etc...
- **Censure et attaque des personnes critiques** : modérer ou supprimer les propos qui ne vont pas dans le sens de l'antivaccisme ; Exemple du site initiativecitoyenne.be qui ne publie pas les commentaires argumentant contre leur propos anti-vax sous prétexte de modération et arguant d'exister pour une décision libre et éclairée de la vaccination sans être un site associé anti-vax. Les sources de ce site étant majoritairement un autre site anti-vax.
- **Être pro-sécurité vaccinale plutôt qu'anti-vax**

L'ensemble de ces techniques malhonnêtes sont cependant efficace pour créer le doute chez la personne en recherche d'information sur la vaccination. Des études ont montré que des personnes en recherche d'information sur les vaccins via internet différenciaient très mal les sources d'informations fiable et celle qui ne le sont pas et revenaient souvent avec des conceptions faussées concernant les vaccins (79). Les craintes et le rejet de la vaccination issu de ces sites anti-vax se fait également ressentir sur plusieurs mois et fait que les parents vaccinent moins leurs enfants vis-à-vis des recommandations (80).

3. Les arguments anti-vax

Le contenu des sites anti-vax a été exploré (81) en partie listé et peut se résumer en générale par ces arguments :

- **Les vaccins causent des maladies idiopathiques** : il est reproché aux vaccins de favoriser le développement de maladies comme : la sclérose en plaque ; le diabète ; les pathologies auto-immunes ; des troubles neurologiques et du comportement ; des troubles allergiques (eczéma, peau atopique, rhinite, ...) etc.
- **Les réactions indésirables sont sous-déclarées** : certaines personnes arguent que les médecins ne peuvent pas reconnaître les réactions retardées aux vaccins et que les industries et les autorités de régulations cachent la vérité à ce sujet.
- **Les vaccinations multiples augmentent les risques** : les vaccins multivalents notamment comme le cas supposé vaccin ROR et autisme.
- **Les vaccins affaiblissent l'immunité ou la perturbe** : pour les anti-vax, les pathologies naturelles protégeraient de l'asthme et des pathologies allergiques en éduquant le système immunitaire, ce que les vaccins empêcheraient. Les vaccins affaibliraient également le système immunitaire et « l'immunité naturelle » serait meilleure selon certains.
- **La politique vaccinale est motivée par le profit des compagnies pharmaceutiques.** L'idée de base ici est que les industries pharmaceutiques produisant les vaccins font d'énormes profits et ont de l'influence sur les recommandations vaccinales. D'autre pensent que les médecins généralistes sont à la solde des compagnies pharmaceutiques.
- **Une approche holistique offre une alternative préférable et les vaccins n'ont pas de lien avec le déclin des MPV** : L'hygiène et une meilleure alimentation seraient les seules responsables du déclin de la prévalence des MPV. L'homéopathie, les médecines alternatives et les méthodes naturelles seraient plus efficaces pour stimuler l'immunité (Allaitement, bonne alimentation, ...).
- **La vaccination obligatoire est une violation des liberté individuelles.**

Ces arguments régulièrement retrouvés dans la littérature anti-vax ne sont qu'une image de ce qu'ils ont pu être sur une petite partie d'internet à un moment donné. En effet, tout évolue constamment et la base de données est immense.

F. Étude officinale

1. Introduction à l'étude

L'étude officinale se divise en deux questionnaires. Un questionnaire à l'intention des patients et un questionnaire à l'intention des pharmaciens. Ces deux questionnaires ont pour objectif de recenser l'opinion sur la vaccination, les craintes que celle-ci peut provoquer, le niveau ressenti d'information de ces populations ainsi que leurs désirs d'information. Au terme de cette étude, l'objectif sera de proposer des actions réalisables par le pharmacien et permettant de réduire les craintes.

L'idée de base était de créer un questionnaire pour les patients et d'en faire une analyse quantitative et qualitative de leurs réponses. Toutefois, lors des recherches bibliographiques il est apparu que les professionnels de santé avaient eux aussi leur lot de craintes sur la vaccination et pouvaient eux aussi y être réticents. La littérature étant maigre au sujet de l'opinion des pharmaciens sur la vaccination, il a été décidé d'y inclure un questionnaire les concernant. Les questionnaires sont courts de manière à pouvoir les compléter rapidement au cours d'un entretien au comptoir avec le pharmacien ou les patients. Les questions s'inspirent des questionnaires de l'OMS et du Baromètre santé de 2016 qui visent tous les deux à étudier l'HV. Chaque questionnaire est anonyme de manière à ce que les personnes soient les plus libres de répondre. Il a été proposé aux patients pendant des périodes aléatoires d'une durée d'une heure sans conditions initiales de visite à la pharmacie de manière à éviter le biais de sélection. Le fait de proposer le questionnaire toute la journée sans choix horaire a permis d'obtenir le recueil d'un large panel de la population (retraités, étudiants, parents, ...).

2. Les questionnaires

Questionnaire Vaccination Pharmacien

- 1) En ce qui concerne la vaccination en général vous êtes :
 - Très favorable
 - Favorable
 - Plutôt contre
 - Contre
 - 2) En ce qui concerne la vaccination antigrippale à l'officine vous êtes :
 - Très favorable
 - Favorable
 - Plutôt contre
 - Contre
 - 3) Vous pensez que la vaccination antigrippale est :
 - Utile
 - Moyennement Utile
 - Inutile
 - 4) Essayez-vous de convaincre les patients de l'intérêt de la vaccination même quand ils sont réfractaires à celle-ci ?
 - Oui
 - Non
 - 5) Estimez-vous être assez informé au sujet de la vaccination ?
 - Oui
 - Non
 - 6) Sur quelles informations aimerez-vous être informé ?
-

- 7) Êtes-vous ou allez-vous vous faire vacciner contre la grippe saisonnière cet hiver ?
 - Oui
 - Non
 - 8) Pensez-vous que la balance bénéfice/risque des vaccins est :
 - Très élevée
 - Élevée
 - Faible
 - Très faible
 - 9) Pour quelles raisons ?
-

Questionnaire vaccination patients

Âge :

- **Quel est votre opinion sur la vaccination ? Pourquoi ?**

- Favorable
 - Plutôt Favorable
 - Plutôt Contre
 - Contre
-
-

- **Avez-vous des craintes vis-à-vis de la vaccination ? Si oui laquelle/lesquelles ?**
-
-
-

- **Quel est le dernier vaccin que vous avez effectué ?**
-

- **Pensez-vous avoir eu des effets indésirables ? Si oui le(s)quel(s) ?**
-
-

- **Estimez-vous être assez informé sur la vaccination ? Par quel(s) moyen(s) vous informez-vous ? (Internet, lecture, télévision, ...)**
-
-

- **Par quel(s) moyen(s) souhaiterez-vous pouvoir vous documenter ?**
-
-

- **Comment avez-vous perçu l'élargissement de l'obligation vaccinale à 11 souches du 1^{er} janvier 2018 ?**
-
-

3. Les résultats de l'enquête

a) Résultats du questionnaire patients

52 questionnaires patients furent recueillis au total au sein de l'officine, voici les résultats.

▪ Opinion sur la vaccination en générale :

Concernant l'avis sur la vaccination en général, il est majoritairement favorable à celle-ci (Figure 26). En effet, **86,6%** des personnes sondées étaient en accord avec la vaccination (favorables 55,8% + plutôt favorables 30,8%) et seulement **13,4%** étaient en désaccord avec la vaccination (plutôt contre 9,6% ou contre 3,8%). Les personnes favorables ou plutôt favorables étaient plus jeunes (respectivement 50 et 43 ans) que les personnes avec un avis partiellement ou entièrement opposé à la vaccination (respectivement 55 et 58 ans).

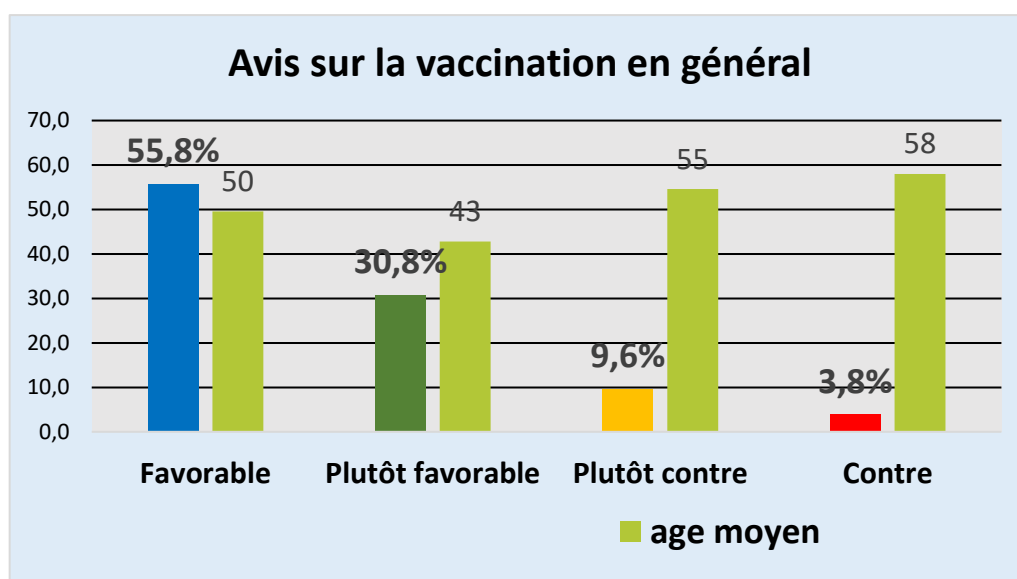


Figure 26: Avis sur la vaccination dans la population générale se rendant à l'officine

- **Opinion sur l'obligation vaccinale :** En ce qui concerne l'obligation vaccinale chez les enfants nés à partir de janvier 2018, les avis sont là aussi en majorité favorables avec **53,8% pour** et **21,2% contre** (Figure 27). 9,6% n'étaient pas au courant de la réforme et 15,4% n'ont pas exprimé d'opinion.–

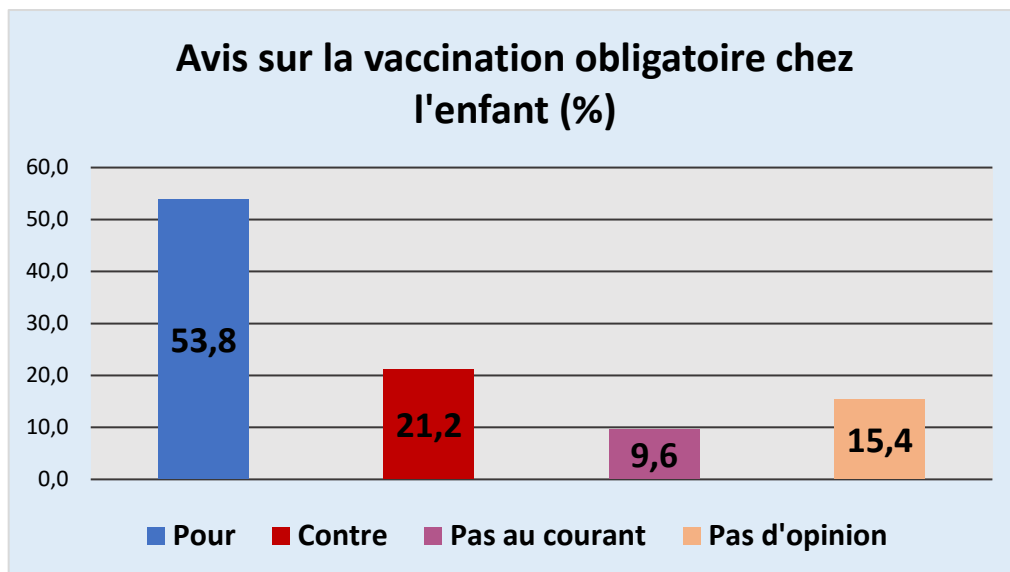


Figure 27: Avis des patients de l'officine sur la vaccination obligatoire chez l'enfant (en pourcentage)

Les personnes qui sont favorables à cette obligation le sont majoritairement au titre de la protection collective que celle-ci permet et aussi parce que ces vaccins étaient déjà fortement recommandés. Les personnes s'y opposant avancent souvent l'argument d'une mesure trop autoritaire et que cela fait trop de vaccins d'un coup pour les nourrissons.

▪ **Effets indésirables post-vaccination :**

Dans un second temps, il a été demandé aux patients de citer s'ils se souvenaient de leur dernier vaccin effectué (Figure 28) et ensuite de préciser s'ils avaient eu des effets indésirables (EI) après cette dernière vaccination (Figure 29).

Figure 28: Patients de l'officine se souvenant de leur dernière vaccination (Pourcentage)

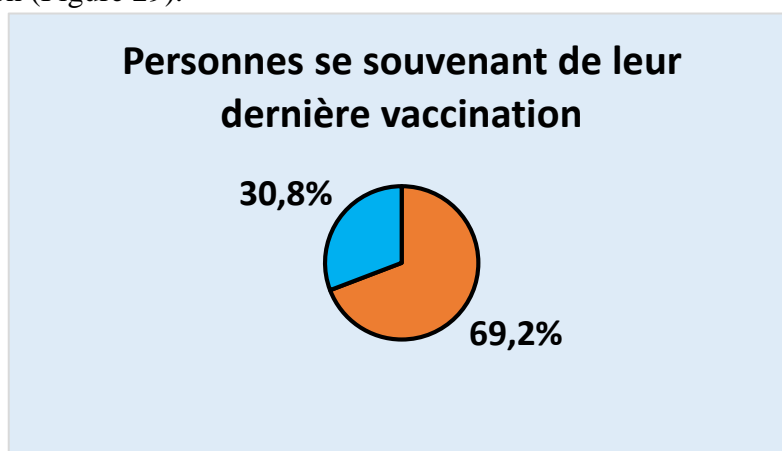
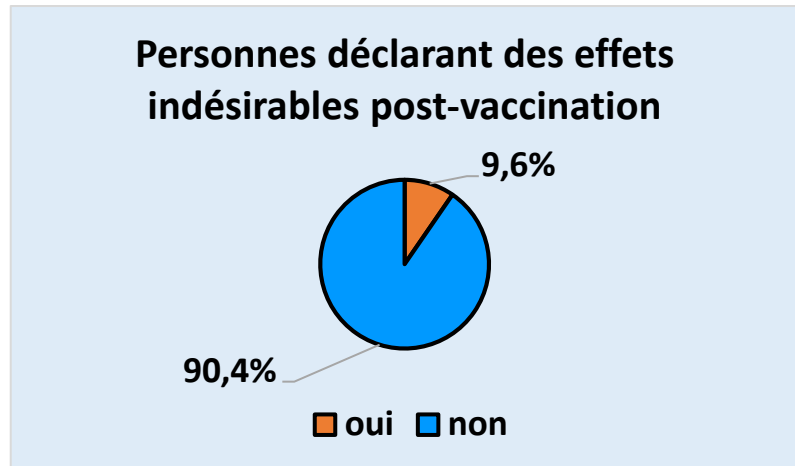


Figure 29: Patients déclarant avoir eu des effets indésirables à la suite d'une vaccination (Pourcentage)



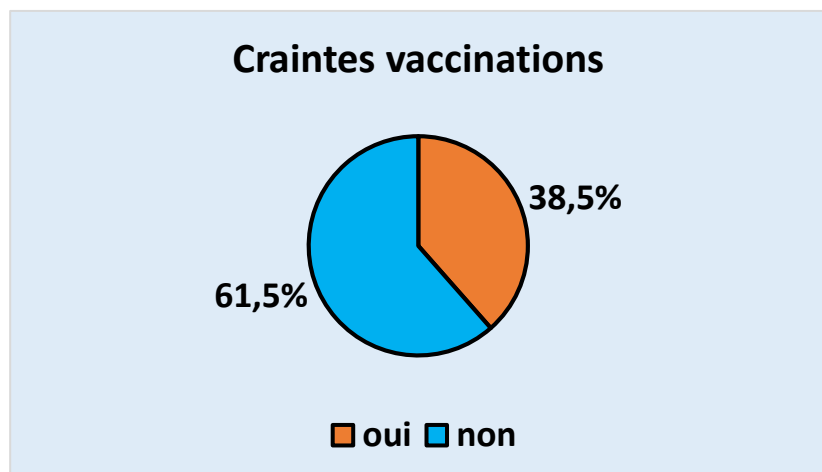
On constate que presque **70%** des personnes interrogés se souviennent de leur dernier vaccin contre **30%** qui ne s'en souviennent pas. Concernant la déclaration d'EI post-vaccination, **90,4%** ont signalé n'avoir eu aucun EI et **9,6%** ont déclaré en avoir eu.

Les personnes ayant déclaré des EI étaient cinq au total. Trois d'entre elles ont dit avoir eu des douleurs légères et passagères au site d'injection et deux ont dit avoir développé une légère fièvre. Deux autres personnes ont signalé en plus de leur réponse des EI survenus chez leurs enfants après la vaccination. Ces EI étaient des pertes d'appétit, une perturbation du sommeil et un certain état d'excitation.

▪ **Craintes envers la vaccination :**

Une question avait pour objectif de savoir si les patients interrogés avaient des craintes ou non vis-à-vis de la vaccination et si tel était le cas il leur était demandé de les décrire (Figure 30).

Figure 30: Patients exprimant des craintes sur la vaccination (Pourcentage)



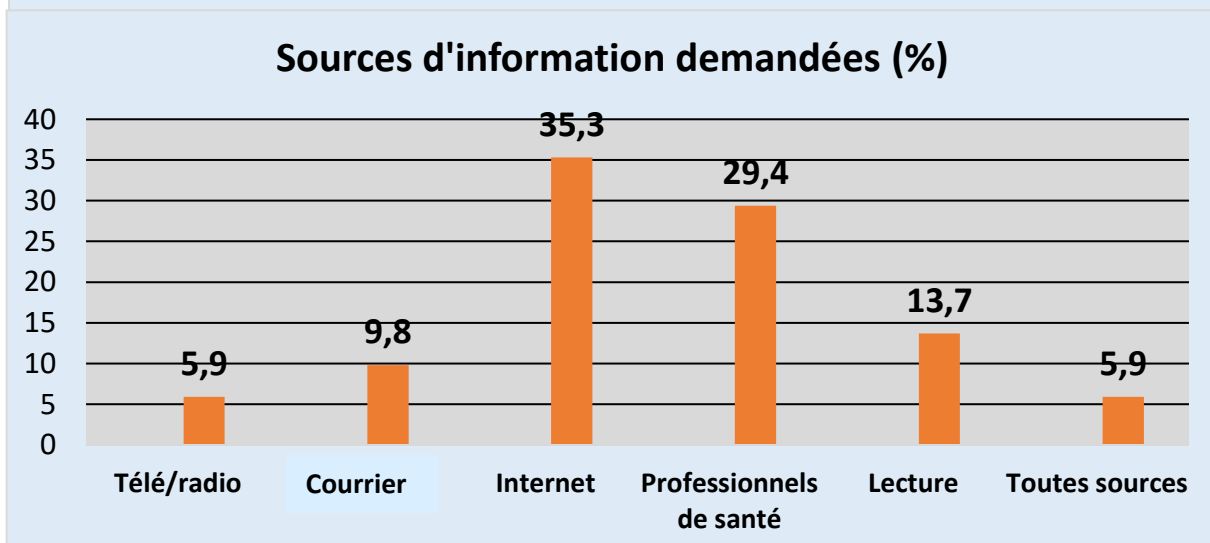
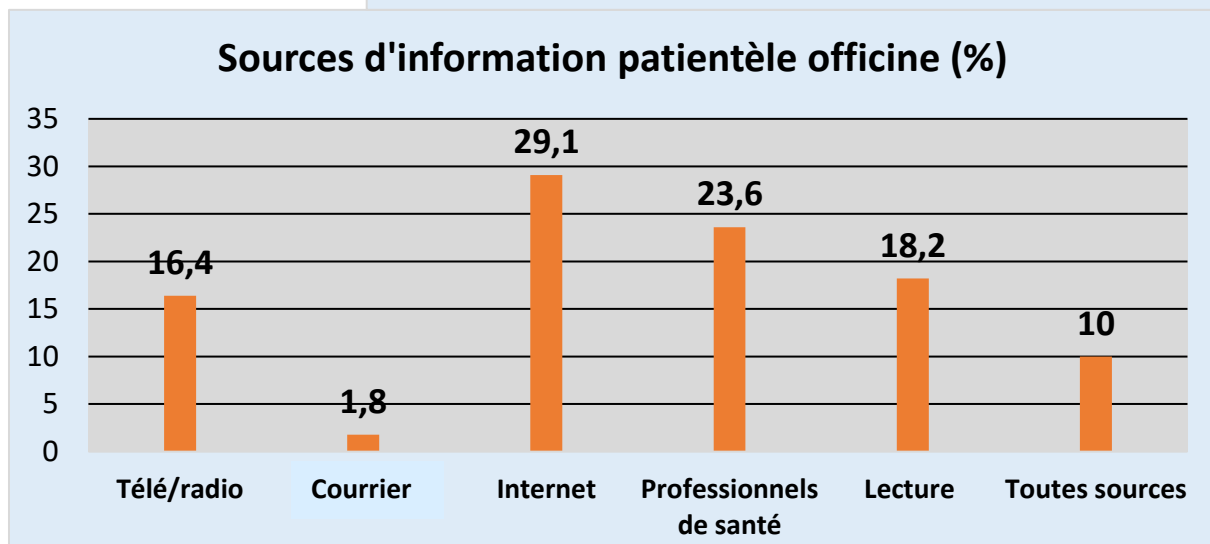
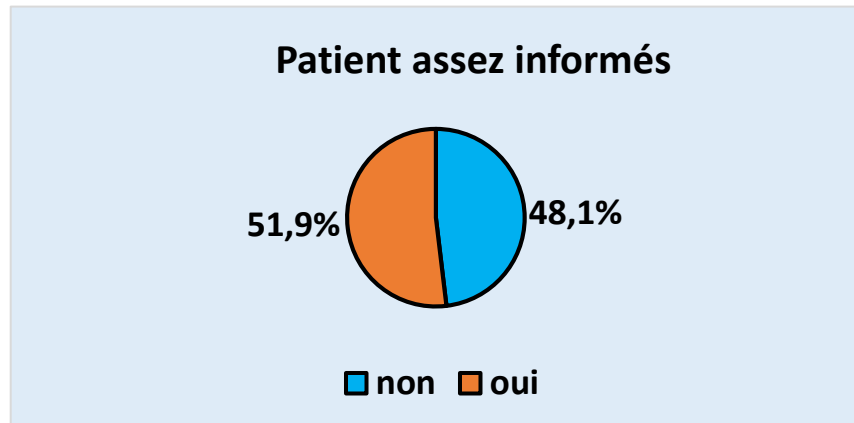
38,5% des personnes interrogées ont signalé avoir des craintes à propos de la vaccination contre **61,5%** qui ont indiqué ne pas en avoir. Ces craintes sont très hétérogènes, une synthèse a pu cependant être envisagée.

Deux craintes reviennent régulièrement dans les questionnaires. Des craintes liées à la composition des vaccins et les possibles interactions entre les composants des vaccins (adjuvants et excipients) et l'organisme. La seconde crainte la plus commune est celle de l'aspect économique avec des mots clefs du type « lobbying », « big pharma » et un lien économique qui serait à faire avec la vaccination obligatoire. Les personnes redoutent ici que les laboratoires pharmaceutiques fassent pression pour vacciner plus même si ces vaccinations ne seraient pas utiles. Une grande partie des craintes exprimées concernaient également l'aspect de la sécurité des vaccins. Il est régulièrement explicité une peur de tomber malade suite à la vaccination, cette peur étant liée entre autres à l'introduction d'agents pathogènes dans l'organisme. Certains patients ont évoqué aussi des cas de personnes proches qui seraient tombées gravement malades suite à la vaccination (environnement familial). Enfin, d'autres personnes reprochaient le manque de transparence sur les bénéfices et les risques de chaque vaccination et/ou des essais précliniques/cliniques qui ne permettraient pas de déceler d'éventuels effets indésirables. La vaccination des enfants entraîne des questions elle aussi. Ici est avancé la quantité de vaccin administrée aux enfants qui serait trop élevée pour leur âge. Le problème de confiance dans la source d'information est aussi évoqué, certains patients citent des scandales sanitaires passés, un manque de traçabilité, des « développements de vaccin trop rapides aux raisons obscures », d'autres personnes relatent des faits entendus dans les médias comme « a entendu dire que des personnes étaient très malades après la vaccination (sclérose en plaque) ». Dans les autres craintes recensées il y a la privation de liberté par la vaccination obligatoire, le manque d'efficacité des vaccins, le risque d'allergie.

▪ **Sources d'information et désir d'information :**

Un dernier groupe de questions s'attache à estimer le besoin d'information de la patientèle en officine sur la vaccination (Figure 31). Elles questionnent également l'origine de leurs sources d'information et le ou les moyens par lesquels ces personnes souhaiteraient être informées.

Figure 31: Patients estimant être assez informés au sujet de la vaccination ainsi que les sources d'information demandées et utilisées pour s'informer



48.1% des patients se rendant à l'officine estiment ne pas être assez informés sur la vaccination soit presque une personne sur deux.

Les patients s'informent sur la vaccination via différentes sources que l'on peut regrouper en 6 catégories et qui sont dans l'ordre décroissant :

- Internet : à 29.1%
- Les professionnels de santé : 23.6%
- La lecture : 18.2% (magazines de santé, journaux, livres, ...)
- La télévision et la radio : 16.4%
- Multi sources : 10% (s'informent par une multitude de média)
- Les courriers : 1.8% (par voie postale de la part de la sécurité sociale)

Pour répondre à leurs questions et/ou pour recevoir une information sur la vaccination les patients préféreraient :

- Internet : à 35,3% notamment via des sites gouvernementaux ou dit indépendants.
- Leurs professionnels de santé : à 29.4% principalement les médecins généralistes et les pharmaciens.
- La lecture : à 13.7% via des magazines accessibles dans les salles d'attentes ou les pharmacies.
- Les courriers : à 9,8% en provenance des autorités de santé
- La télévision/radio : à 5,9% par des émissions spécialisées et ou des débats.
- Tous les moyens médiatiques à disposition : à 5.9%.

Ainsi, dans le cas de l'information vaccinale deux catégories de sources dominant les autres, internet en premier et les professionnels de santé en second.

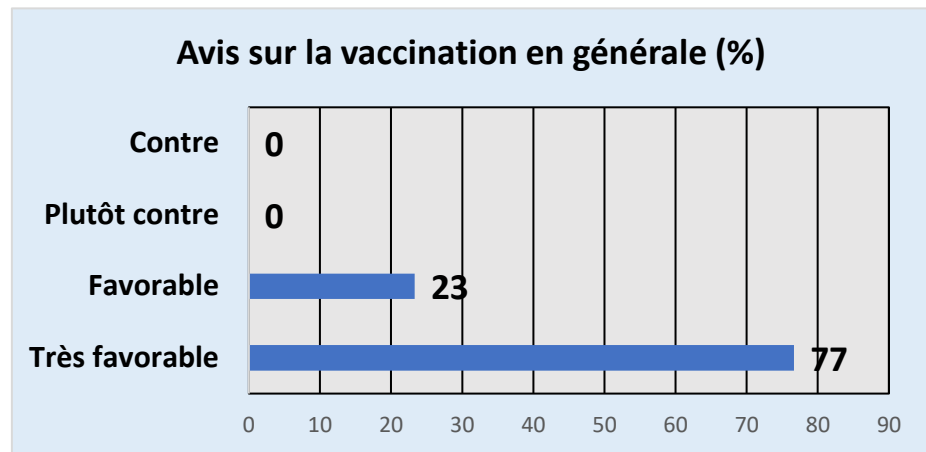
b) Résultats du questionnaire pharmaciens

Le nombre de questionnaires complétés est de 30, ces derniers ont tous été remplis par des pharmaciens au sein de l'officine. Le questionnaire peut être découpé en 2 parties. Une partie s'intéressant à la vaccination dans sa globalité et l'autre uniquement à la vaccination antigrippale.

i. La vaccination en générale et les pharmaciens

- **Opinion des pharmaciens sur la vaccination en générale (Figure 32) :**

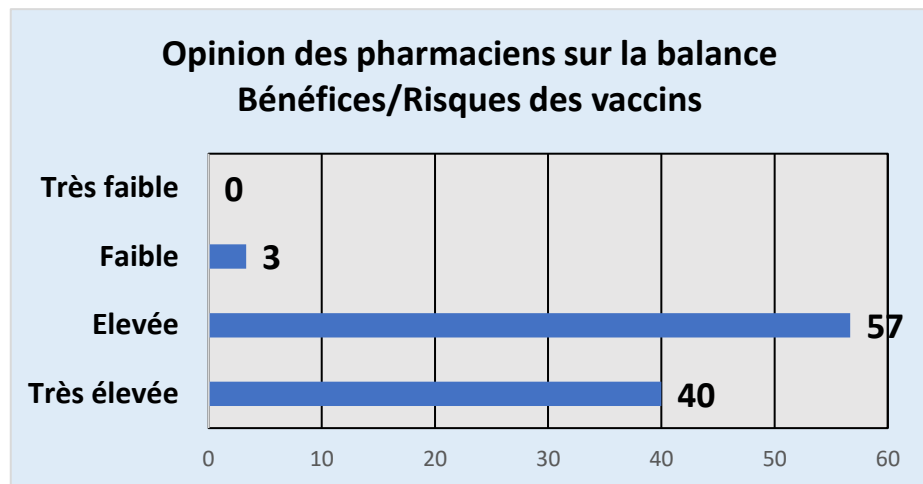
Figure 32: Avis des pharmaciens interrogés sur la vaccination en générale



L'avis des pharmaciens sur la question de la vaccination est unanime. En effet, aucun pharmacien s'est montré en désaccord avec la vaccination au sens large. 77% des pharmaciens sont même très favorables à celle-ci.

- Perception de la balance bénéfice/risque des vaccins :

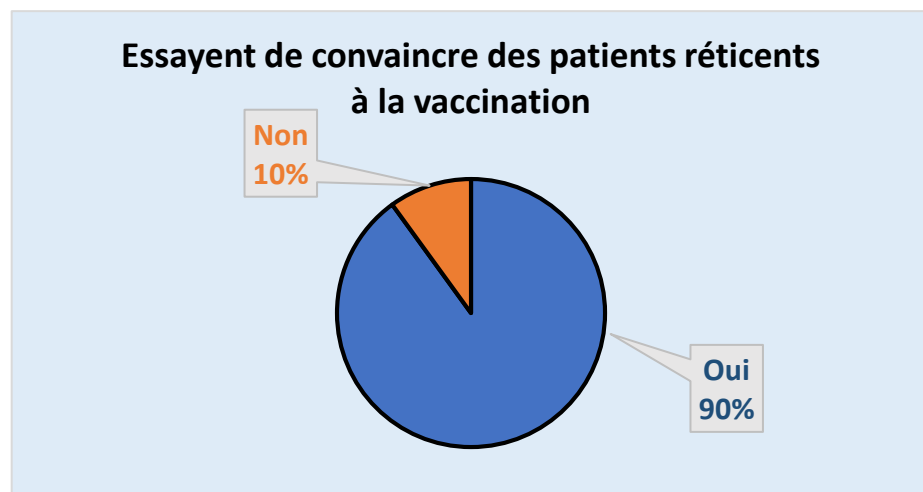
*Figure 33:
Appréciation de la
balance bénéfice
risque des vaccins par
les pharmaciens
interrogés*



Dans cette partie du questionnaire les pharmaciens devaient donner leur avis concernant la balance bénéfice/risque (BBR) des vaccins (Figure 33). Les pharmaciens pensent que la BBR des vaccins est favorable à hauteur de **97%**. 57% pensent que celle-ci est élevée et 40% très élevée. Dans les raisons invoquées concernant leur confiance dans la BBR des vaccins, on retrouve : la protection collective contre des maladies potentiellement graves ; une diminution significative de la mortalité liée aux infections ainsi qu'une éradication/élimination de certaines d'entre elles ; les preuves scientifiques ; la protection individuelle.

- Les pharmaciens devant les patients réticents à la vaccination :

*Figure 34:
Pharmaciens
argumentant face aux
patients réticents à la
vaccination*

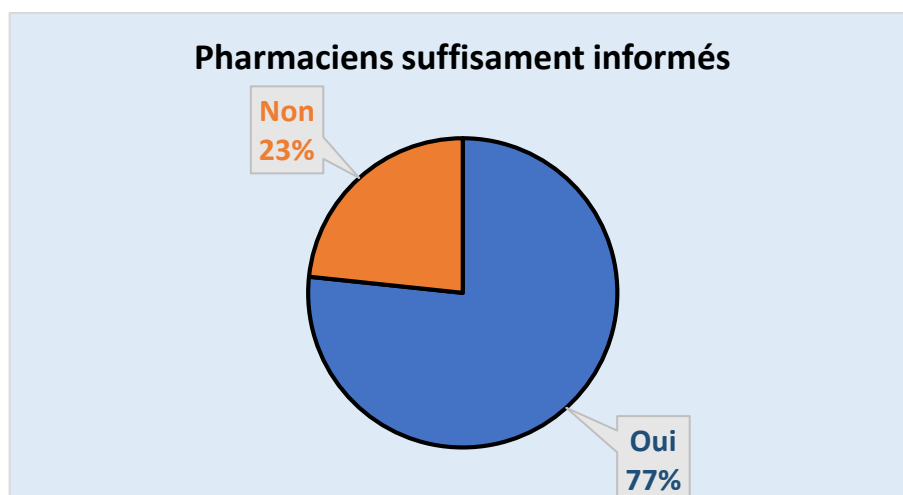


Les pharmaciens peuvent être amenés de temps en temps à servir une personne qui est réticente ou qui émet des craintes sur la vaccination.

90% des pharmaciens ont indiqué qu'ils essaient malgré les réticences de leur patient de les convaincre du bien-fondé de la vaccination (Figure 34).

▪ **Désir d'information des pharmaciens sur la vaccination :**

Figure 35: Estimation personnelle des pharmaciens sur leur niveau d'information concernant la vaccination



Lorsque l'on interroge les pharmaciens sur le niveau d'information qu'ils ont vis-à-vis de la vaccination (Figure 35), **77%** répondent qu'ils sont suffisamment informés et **23%** répondent par la négative. Les pharmaciens qui désiraient être informés souhaitaient l'être sur :

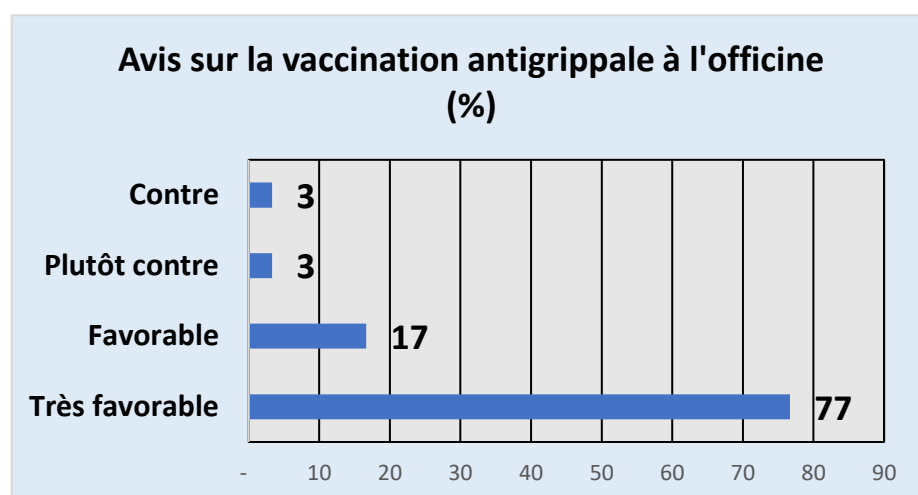
- La composition des vaccins ainsi que la sécurité d'utilisation des excipients ;
- L'efficacité et les risques à long terme des vaccins ;
- L'actualité (nouveaux vaccins, recherche scientifique, ...)
- Les recommandations concernant les populations spécifiques (immunodéprimé, âge, ...)
- La fabrication des vaccins (choix des souches, étapes de fabrication, ...)
- Les effets secondaires et indésirables des vaccins ;
- L'état de la couverture vaccinale actuel.

ii. Les pharmaciens et la vaccination antigrippale

Depuis cette année, la vaccination antigrippale à l'officine a été étendue à toutes les régions de France. Ce questionnaire permet d'estimer l'approbation de la mesure de santé publique vue de l'intérieur, vue de la profession.

▪ **Opinion des pharmaciens sur la vaccination antigrippale à l'officine :**

*Figure 36:
Approbation de la
vaccination
antigrippale à
l'officine par les
pharmaciens*

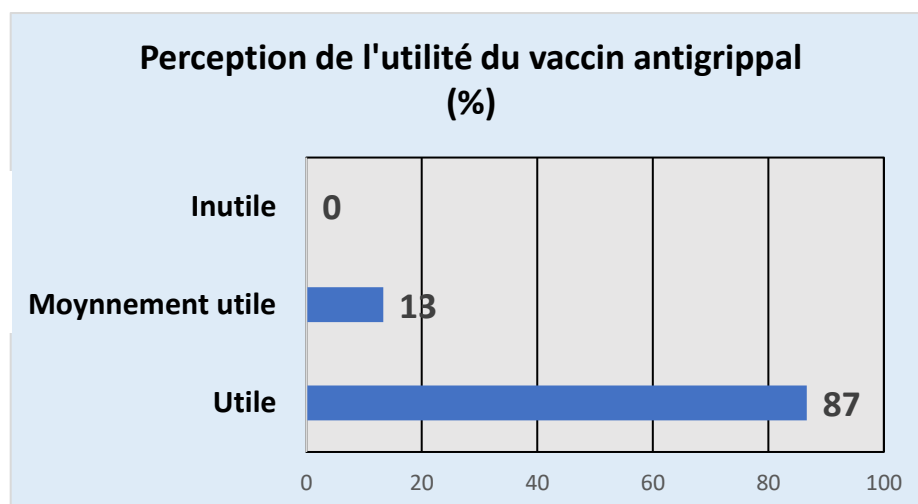


L'opinion des pharmaciens est très pro-vaccination, **77%** des pharmaciens interrogés ont répondu qu'ils étaient très favorables au fait de vacciner à l'officine, **17%** favorables et **3%** ont répondu qu'ils étaient contre ou plutôt contre (Figure 36).

▪ **Perception de l'utilité du vaccin antigrippal :**

Le but de cette question est de mettre en avant un éventuel lien entre une bonne ou mauvaise perception du vaccin et la recommandation de celui-ci au patient ainsi que le choix de se faire vacciner contre la grippe.

Figure 37: Avis des pharmaciens sur l'utilité du vaccin antigrippal

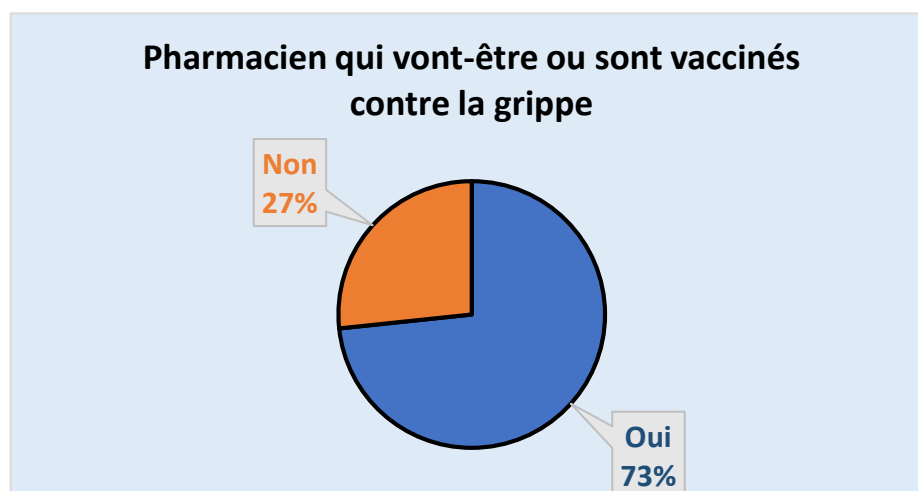


Le vaccin antigrippal est perçu par un grand nombre des pharmaciens (87%) comme un vaccin utile et plus discrètement (13%) comme un vaccin moyennement utile. Aucun pharmacien interrogé n'a jugé le vaccin inutile.

▪ **La couverture vaccinale antigrippale chez les pharmaciens :**

Comme vu précédemment dans la partie sur les différentes CV, la CV contre la grippe chez les professionnels de santé est trop faible. Cette question permet d'avoir une idée du niveau de recours au vaccin antigrippal chez les pharmaciens d'officine (Figure 38).

Figure 38: Estimation de la couverture vaccinale antigrippale de l'hiver 2019-2020 chez les pharmaciens d'officine interrogés



On peut effectuer un petit test statistique permettant de savoir si la CV des pharmaciens est significativement différente des médecins et des autres professionnels de santé.

La CV observée chez les pharmaciens (p) est de 73% et celle de la population de médecins hospitaliers (π) est de 67%.

L'échantillon de pharmaciens questionnés (n) est égal à 30.

$$n \times p = 0,67 \times 30 = 20,1 > 5 \text{ et } n \times (1 - \pi) = 30 \times (1 - 0,67) = 9,9 > 5$$

Les conditions préalables d'application d'un test statistique suivant la loi normale sont donc réunies. Test unilatéral dont voici la formule :

$$z = \frac{p - \pi}{\sqrt{\frac{\pi \times (1 - \pi)}{n}}}$$

H_0 (hypothèse nulle) est $p > \pi$ et $H_1 : p \neq \pi$.
(Le risque $\alpha = 0,5\%$)

$$z = \frac{0,73 - 0,67}{\sqrt{\frac{0,67(1 - 0,67)}{30}}}$$

$$z = 0,70$$

Ici $|z|$ est $<$ à 1,645, on ne peut pas rejeter H_0 . La CV des pharmaciens dans l'étude n'est donc pas significativement supérieure à celle des médecins hospitaliers. Le taux de vaccination entre ces deux professions de santé est toutefois proche et reste inférieur aux objectifs de santé publique. Une étude qui inclurait un plus grand nombre de participants pourrait donner un autre indicateur et confirmer la tendance de l'étude à donner une CV vaccinale supérieure à celle des médecins hospitaliers.

4. Limites de l'enquête officinale

Les personnes venant à la pharmacie sont peut-être plus sensibilisées aux questions de santé publique que les personnes refusant la médecine « traditionnelle ». Ainsi, les personnes se disant adeptes de médecine « alternative » sont probablement moins représentées. Ce défaut d'inclusion dans l'étude peut présenter un biais qui empêche de projeter les résultats obtenus à l'officine à l'ensemble de la population. L'absence d'espace confidentiel bien que le formulaire soit anonyme peut constituer lui aussi un biais par l'appréhension d'être jugé par le pharmacien qui lui a transmis le document.

Les résultats ont majoritairement été obtenus à Paris et à Lyon qui sont deux grandes villes. Or bien que le réseau officinal soit composé de beaucoup de pharmacies de ville, il est également composé de beaucoup d'officines en milieu rural. Ceci ne permet pas de transposer ces résultats à l'ensemble des pharmacies de France. Les préparateurs en officine ne sont pas inclus dans le questionnaire. Les inclure dans un autre questionnaire aurait aussi un certain intérêt car eux aussi peuvent-être au contact de personnes réticentes. Un questionnaire incluant plus de pharmaciens et ou préparateurs sur un plus grand nombre de pharmacies réparties sur l'ensemble de la France permettrait d'avoir un relevé encore plus fidèle à la réalité.

5. Conclusion

Du côté des patients, la vaccination est majoritairement acceptée même si pour l'obligation vaccinale cela est plus discuté. Toutefois, même si la vaccination est bien acceptée, les craintes qu'elle soulève sont très présentes et presque 40% des patients en expriment. En revanche, les patients qui estiment dans la moitié des cas ne pas être assez informés ont fait part de leur volonté d'information. Cette information est surtout sollicitée par 2 moyens de communication, internet et leurs professionnels de santé. Les professionnels de santé sollicités sont surtout les médecins généralistes et les pharmaciens. Cela confirme le rôle prépondérant du pharmacien dans la transmission de l'information médicale de ses patients.

En ce qui concerne les pharmaciens d'officine, ils sont unanimement ou presque favorables à la vaccination ainsi qu'à l'exercice de la vaccination antigrippale à l'officine. Leur opinion concernant la sécurité des vaccins est très positive et dans la majorité des cas, les pharmaciens essayent d'établir un dialogue avec les personnes réticentes à la vaccination. Cependant, environ un quart des pharmaciens estiment ne pas être suffisamment informés et désirent l'être. Ces informations sont d'ordre technique le plus souvent et sécuritaire.

Que ce soit pharmacien ou patient, il est possible d'essayer au regard des informations et des questions apportées d'établir une réponse adaptée et détaillée. Cette réponse permettrait à la fois d'apporter les clefs au pharmacien pour répondre à ses questions et celles de ses patients et d'un autre coté permettre au patient de s'informer par lui-même afin d'endiguer ses craintes et de se former une opinion éclairée sur la vaccination.

PARTIE III

INFORMER, S'INFORMER, RÉPONDRE.

A. La sécurité des vaccins

1. La pharmacovigilance (82) (83)

Les essais cliniques et pré-cliniques des vaccins permettent d'en étudier leur efficacité ainsi que les effets indésirables (EI) précoces ayant une incidence relativement élevée. Cependant, ces essais comportent leurs limites et ne permettent pas toujours de mettre en avant d'éventuels EI rares ou d'apparition tardive. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'instaurer une vigilance sanitaire après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit la pharmacovigilance (PV) comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. ».

La PV nécessite pour fonctionner, des structures, des acteurs de santé et des mécanismes de surveillance. Ainsi, la PV repose sur :

- Le recueil basé sur la **notification spontanée** des EI par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.

- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

a) La notification spontanée d'EI

Les EI doivent être déclarés s'ils sont responsables d'EI graves ou inattendus (c'est-à-dire non-inscrits dans le résumé des caractéristiques produit (RCP)). Une fois le signalement effectué au CRPV, il est analysé. Cette analyse aura pour objectif de déterminer de manière objective l'imputabilité du médicament (ici le vaccin) à l'EI constaté (autres médicaments, moment de la prise, récurrence/non récurrence, ...).

Dans le cadre de la vaccination par exemple, la **sémiologie** de l'événement indésirable permet d'établir le lien avec le vaccin si par exemple il y a une réaction au point d'injection ou si la réaction simule la maladie (éruption lors d'un vaccin antirougeoleux, ...). Dans le cadre de vaccin viraux atténués, la détermination de la souche virale permet de différencier une réaction postvaccinale d'une infection liée au virus sauvage. La recherche systématique de cas analogue dans la littérature scientifique peut conforter le rôle du vaccin dans l'apparition de l'EI. Toutefois si elle n'en fait pas mention cela ne peut pas permettre d'exclure le rôle du vaccin. Le cas de PV enregistré, il ira alimenter une banque de donnée nationale des CRPV. Si un

EI est nouveau, grave ou anormalement rapporté un des CRPV sera en charge d'effectuer une analyse de tous les cas similaires rapportés (aux laboratoires et aux CRPV). Par la suite, la Commission nationale de pharmacovigilance transmet le dossier au ministère de la Santé qui rendra son avis sur une éventuelle décision à prendre (modification de l'information dans le RCP, information des prescripteurs, suspension, modification de la souche vaccinale ou suppression du vaccin, ...).

La notification spontanée d'EI a tout de même quelques limites : la relation temporelle entre le vaccin et l'EI qui est difficile à établir lorsque l'événement survient très à distance de l'acte de vaccination ; la sous-déclaration des EI graves. Cette sous déclaration empêche ou retarde l'identification des effets très rares et l'éventuelle prise de décision qui s'en suit. Les raisons de cette sous déclaration sont : l'ignorance de l'obligation de déclaration des EI graves aux CRPV et de ses conséquences en santé publique mais aussi les contraintes de suivi du dossier de PV.

Exemple de cas de notification : le retrait du vaccin antirotavirus (Rotashield®) par la FDA (Food and Drug Administration), très peu de temps après sa mise sur le marché, en raison de la survenue de 15 invaginations intestinales au décours de la vaccination (sur 1,5 millions de doses) chez des enfants âgés en moyenne de 3 mois.

b) La pharmacoépidémiologie

La pharmacoépidémiologie accompagne la déclaration des cas de notification spontanés. Elle permet de confirmer ou d'infirmer les alertes liées aux cas de notification en s'appuyant sur des études systématiques de larges populations dans des régions précises, soit directement, soit par des bases de données (administratives, consultations, hospitalisations, registres vaccinaux). La pharmacoépidémiologie est particulièrement adaptée aux suspicions d'événements rares ou très tardifs. Ainsi, il est recherché lors de ces études une modification de fréquence d'apparition d'une pathologie ou d'un effet indésirable en lien avec la date d'introduction du vaccin. C'est ainsi qu'a été évoqué, puis rejeté, le rôle possible du vaccin ROR dans la

survenue d'un autisme ou d'une maladie de Crohn. Plusieurs types d'étude sont utilisées en pharmacoépidémiologie :

- **Les études cas « attendus–observés »** qui comparent le nombre d'effets indésirables enregistrés dans une population à ceux attendus dans la même population en l'absence de vaccin ;
- **Les études de cohorte**, la cohorte est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une caractéristique (l'exposition au vaccin) que l'on suit dans le temps pour quantifier la survenue d'un phénomène (l'effet indésirable). La durée et le coût des études de cohorte sont un obstacle à leur réalisation ;
- **Les études cas–témoins**, qui comparent l'exposition au vaccin entre un groupe de sujets ayant eu l'effet indésirable (les cas) et un groupe, aussi comparable que possible, de sujets indemnes de cet effet indésirable (les témoins).

c) Le suivi renforcé des EI

Le vaccin est un médicament particulier car il est prophylactique. Il est également différent par le fait qu'il est administré chez des personnes majoritairement saines ce qui implique que les vaccins se doivent d'avoir une tolérance encore plus élevée que les autres médicaments. Ainsi dans certaines AMM ou élargissement d'AMM, le contrôle des EI peut être renforcé. En 2003 et ce jusqu'en 2004, lors de la mise sur le marché du vaccin Prevenar® (VPC), les autorités de santé ont décidé d'effectuer un contrôle renforcé de la survenue des EI du vaccin. Ce suivi renforcé avait pour but de détecter le plus précocement possible l'apparition d'EI rares mais graves de la vaccination anti-pneumococcique. L'étude proposée à 2462 pédiatres libéraux a été acceptée par 349 d'entre eux, ces derniers devaient reporter chaque EI inattendu ou grave en lien avec la vaccination. Ainsi, 32 manifestations ont été rapportées. 6 étaient sans lien avec le vaccin, 2 étaient des infections à pneumocoque et 24 des EI non répertoriés ou répondant aux critères de gravité. Ce système de recueil a permis d'estimer une incidence des EI et de la comparer à la littérature scientifique. Le rapport

fini par conclure : « *Aucun EI grave et inattendu pouvant déclencher une alerte n'a été détecté sur 2 172 646 doses vendues en France. Au vu de ces nouvelles données, le rapport bénéfice/risque du Prevenar[®] reste favorable pour la prévention des infections pneumococciques invasives chez les nourrissons.* ». (84)

2. Effets indésirables recensés

a) Introduction

Un EI est défini dans le code de la santé publique (**Article R5121-152**) comme une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit. Un EI peut être lié à un usage normal du médicament, un usage abusif, un mésusage ou un surdosage. Les effets indésirables peuvent être dit **graves** s'ils entraînent un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Les EI peuvent être également classés en fonction de leur fréquence d'apparition. Ils sont **très fréquents** si leur fréquence d'apparition est supérieure ou égale à 1 cas sur 10 d'utilisation, ils sont **fréquents** si leur fréquence est comprise entre $\geq 1/100$ à $<1/10$, **peu fréquents** quand comprise entre $\geq 1/1000$ à $<1/100$, **rare**s entre $1/10000$ à $<1/1000$ et **très rares** $< 1/10\ 000$.

À la suite des essais cliniques et de la surveillance post-AMM, un certain nombre d'EI concernant les vaccins ont pu être recueillis. Ceux-ci seront traités pour chaque vaccin décrit dans la partie couverture vaccinale. Les données avancées dans cette partie seront majoritairement extraites des RCP que l'on peut trouver dans la base de données publique des médicaments du site medicaments.gouv.fr, du site internet vaccination-info-service et d'infovac.ch.

b) Les EI du vaccin ROR (Priorix®)

▪ **EI recueillis lors des phases cliniques de développement**

Classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infection des voies respiratoires supérieures
	Peu fréquent	otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	lymphadénopathies
Affections du système immunitaire	Rare	réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	nervosité, pleurs anormaux, insomnie
Affections du système nerveux	Rare	Convulsions fébriles
Affections oculaires	Peu fréquent	conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	bronchite, toux
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	parotidite, diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	érythème au site d'injection, fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectale) ou $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (axillaire/orale)
	Fréquent	douleur et gonflement au site d'injection, fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ (rectale) ou $> 39^{\circ}\text{C}$ (axillaire/orale)

▪ **EI recueillis en post-AMM**

Classes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	Méningite, syndrome morbilliforme, syndrome de type oreillon (incluant orchite, épидидymite et parotidite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Encéphalite*, cérébellite, syndrome cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire), syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, névrite périphérique
Affections vasculaires	Vascularite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, arthrite

La vaccination ROR comporte deux doses. Les fréquences des EI indésirables sont essentiellement similaires entre les deux doses sauf pour la douleur au niveau du site d'injection qui est fréquente lors de la première vaccination et très fréquente lors de la deuxième injection. Concernant les EI obtenus lors du suivi post-AMM, les cas étant sporadiques il est difficile d'estimer leur fréquence d'apparition. Pour les encéphalites, leur fréquence serait environ 1 sur 10 millions de doses ce qui est extrêmement faible face au risque d'encéphalite par infection naturelle estimée à : 1 sur 1000 à 2000 pour la rougeole ; 2 à 4 /1000 pour les oreillons et 1/6000 pour la rubéole. Une à deux semaines après la vaccination il peut survenir une fièvre chez 1 enfant sur 10 et des éruptions cutanée (plaques rouges) dans 2 à 4 cas sur 100, ces symptômes sont réversibles en 2 – 3 jours. Plus rarement la fièvre provoquée par la vaccination peut entraîner des convulsions chez l'enfant. Ces convulsions fébriles sont toujours d'évolution favorable et ont une incidence de 1 sur 4 millions de doses. Une possible thrombopénie transitoire peut survenir dans le mois suivant la vaccination dans 1 cas sur 100000, le risque est comme pour les encéphalites inférieures au risque lors de l'infection naturelle (1/1000).

c) *Les vaccins hexavalents (Hexyon ®)*

▪ **EI recensés en phase clinique et post-AMM**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie (diminution de l'appétit)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Pleurs, somnolence
	Fréquent	Pleurs anormaux (pleurs prolongés)
	Rare	Convulsions avec ou sans fièvre*
	Très rare	Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, irritabilité, fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Fréquent	Induration au site d'injection
	Peu fréquent	nodule au site d'injection, fièvre ($\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Rare	œdème étendu du membre†

Dans les 24 à 48h suivant la vaccination et dans 10% des cas environs, des réactions locales (rougeur, douleur au point d'injection, ...) ou générales (fièvre $< 39^{\circ}$) peuvent survenir. Un nourrisson sur 1000 reste inconsolable (pleurs anormaux) durant les quelques heures suivant l'injection. Concernant les œdèmes étendus du membre qui peuvent survenir dans les 24 à 72h ces derniers disparaissent dans les 3 à 5 jours suivant. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4ème et 5ème dose.

d) Le vaccin anti-méningocoque C (Neisvac ®)

Fréquence	Classe Système Organe (CSO)	Effets indésirables observés lors d'essais cliniques		
		Nourrissons/Jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois	Enfants âgés de 3,5 ans à < 18 ans	Adultes
<i>Très fréquent</i>	TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION	Perte d'appétit	-	-
	AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Pleurs Sédation/Somnolence	Maux de tête	Maux de tête
	AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Vomissement	-	-
	TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Irritabilité, Fatigue*, Fièvre Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème
<i>Fréquent</i>	INFECTIONS ET INFESTATIONS	Pharyngite/Rhinite	Pharyngite/Rhinite	-
	AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	Agitation/Nervosité Troubles du sommeil (problèmes d'endormissement)	-	-
	AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	-	Sensations vertigineuses, Sédation/Somnolence	-
	AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	Toux	Toux	-
	AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Diarrhée	Nausée, Douleur abdominale, Vomissement, Diarrhée	Vomissement
	AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Rash, Hyperhidrose	Prurit, Ecchymose, Dermatite	-
	AFFECTIONS MUSCULO-SYSTEMIQUES	-	Douleur dans les extrémités	Myalgie
	TROUBLES GENERAUX ET DES ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	-	Fièvre, Malaise, Fatigue	Malaise, Fièvre
<i>Peu fréquent</i>	AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE	-	Lymphadénopathies	Lymphadénopathies
	AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	-	Réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)	-
	TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION	-	Perte d'appétit	-
	AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	-	Agitation/Nervosité	-
	AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	-	Anomalies sensorielles (paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), Syncope, Pleurs, Convulsions	-

	AFFECTIONS OCULAIRES	-	Œdème de la paupière	-
	AFFECTIONS VASCULAIRES	Bouffées de chaleur	Bouffées de chaleur	-
	AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	-	Congestion nasale	-
	AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Douleur abdominale Dyspepsie	-	-
	TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Erythème	Hyperhidrose, Rash	-
	AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Douleur dans les extrémités	Raideur musculo-squelettique (incluant une raideur au niveau du cou et une raideur articulaire), Douleur au niveau du cou, Myalgie, Arthralgie, Douleur au niveau du dos	-
	TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Œdème périphérique, Malaise, Frissons	Irritabilité, Asthénie, Œdème périphérique, Frissons	Syndrome pseudo-grippal
<i>Rare</i>	AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	Réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)	-	-
	AFFECTIONS OCULAIRES	Œdème de la paupière	-	-
	AFFECTIONS VASCULAIRES	Collapsus circulatoire	Collapsus circulatoire	-
	AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Ecchymose	-	-
	AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	Raideur musculo-squelettique (incluant une raideur du cou et une raideur articulaire)	-	-
	TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE	-	Syndrome pseudo-grippal	-

▪ **EI recensés en post-AMM**

<i>Classe Système Organe (CSO)</i>	<i>Type de réaction</i>
AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE	Purpura thrombopénique idiopathique, Lymphadénopathies
AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	Anaphylaxie, angio-œdème (incluant œdème facial), Réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)
TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION	Perte d'appétit
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	Trouble du sommeil (incluant problèmes d'endormissement)
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Convulsions fébriles, Convulsions, Méningisme, Episode d'hypotonie-hyporéactivité, Syncope, Sensations vertigineuses, Anomalies sensorielles (incluant paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), Hypersomnie
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	Apnée, Dyspnée, Sifflements, Congestion nasale
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Nausées
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Pétéchies, Purpura, Urticaire, Eruptions cutanées*, Erythème
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Raideurs musculo-squelettiques (incluant des raideurs au niveau du cou et des raideurs articulaires), Douleurs au niveau du cou, Douleurs dans les extrémités
TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Œdèmes périphériques, Asthénie, Fatigue, Frissons

Dans ce dernier tableau, les EI rapportés ont une incidence très difficilement calculable mais toutefois estimée inférieure à 0.01% (très rare).

Les adolescents et les adultes se plaignent souvent de douleurs dans les muscles ou de maux de tête après cette vaccination. Si ce vaccin est administré en même temps que d'autres vaccins, les réactions suivantes sont fréquemment observées : rougeur, sensibilité ou œdème au point d'injection (jusqu'à 50% des vaccinés), irritabilité (environ 80% des nourrissons vaccinés) et fièvre supérieure à 38°C (9%).

e) *Les vaccins pneumocoques (Prevenar 13 ®)*

▪ **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :**

Affections du système immunitaire :

Rare : Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : Convulsions (y compris convulsions fébriles)

Rare : Épisode d'hypotonie-hyperréactivité

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Perte d'appétit

Fréquent : Vomissement ; diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : Éruption

Peu fréquent : Urticaire ou éruption de type urticarienne

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de petite taille.

Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de taille moyenne.

Peu fréquent : Érythème, induration/tuméfaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs.

Rapportés depuis la commercialisation : Ces EI provenant de la notification spontanée, ont des fréquences qui ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination)

Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique /anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème polymorphe

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site

de vaccination ; dermite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice.

▪ **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans :**

Affections du système nerveux :

Fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diminution de l'appétit

Fréquent : Vomissement ; diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : Éruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; Sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements)

Fréquent : Fièvre

L'étude clinique de tolérance ayant été réalisé sur un échantillon plus petit que sur les tests des enfants de 6 semaines à 5 ans, d'autres EI rapportés dans la population plus jeune sont probablement applicable à celle-ci.

▪ **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :**

La fréquence des EI liés à cette vaccination diminue avec l'âge ainsi, les personnes âgées de 65 ans et plus ont développé moins d'EI que la population de jeunes adultes et adultes. Aucune différence n'a été retrouvée entre les adultes déjà vaccinés par un vaccin pneumococcique et ceux recevant leur primo-vaccination.

Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Diminution de l'appétit

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans)

Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus)

Peu fréquent : Nausée

Affections du système immunitaire :

Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Éruption

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les 11 adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans)

Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans)

Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination.

Troubles musculosquelettiques et systémiques :

Très fréquent : Arthralgies, myalgies

Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des EI quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysidique. Pour le nourrisson recevant leur seconde vaccination, une légère augmentation des EI a été recensée (sensibilité au site d'injection (52% vs 44%), érythème au site d'injection (43% vs 33%), fièvre comprise entre 38°C et 39°C (41% vs 28%)). Dans toutes les études cliniques, le vaccin Prevenar 13® était coadministré aux autres vaccins pédiatriques recommandés et était globalement bien toléré.

f) *Le vaccin anti-HPV (Gardasil 9®)*

▪ **EI recensés au cours des études cliniques**

Classe de système organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection : douleur, gonflement, érythème
	Fréquent	Fièvre, Fatigue Au site d'injection : prurit, echymose

▪ **EI post-AMM**

Comme souvent lors des déclarations spontanées, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir pour tous les événements un lien de cause à effet avec la vaccination.

Infections et infestations : Cellulite au site d'injection.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Purpura thrombopénique idiopathique, Lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire.

Affections du système nerveux : Encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques.

Affections gastro-intestinales : Vomissements.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgies, myalgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie, frissons, malaise.

Globalement le Gardasil 9® remplaçant du Gardasil® a les mêmes caractéristiques de tolérance excepté une fréquence plus élevée des douleurs, gonflements et érythèmes au niveau du site d'injection.

g) Le vaccin antigrippal

Pour toutes les populations, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient la douleur au site d'injection (entre 52,8 % et 56,5 % chez les enfants âgés de 3 à 17 ans et les adultes, 26,8 % chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et 25,8 % chez les personnes âgées). Dans la sous-population des enfants âgés de moins de 24 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'irritabilité (32,3 %).

Dans la sous-population des enfants âgés de 24 à 35 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est le malaise (26,8 %).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient :

- Chez les adultes : céphalées (27,8 %), myalgies (23 %) et malaise (19,2 %),
- Chez les personnes âgées : céphalées (15,6 %) et myalgies (13,9 %),
- Chez les enfants âgés de 9 à 17 ans : myalgies (29,1 %), céphalées (24,7 %), malaise (20,3 %) et gonflement au site d'injection (10,7 %),
- Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans : malaise (30,7 %), myalgies (28,5 %), céphalées (25,7 %), gonflement au site d'injection (20,5 %), érythème au site d'injection (20,4 %), induration au site d'injection (16,4 %), frissons (11,2 %).
- Chez tous les enfants âgés de 6 à 35 mois : fièvre (20,4 %) et érythème au site d'injection (17,2 %),
- Chez les enfants âgés de moins de 24 mois : perte de l'appétit (28,9 %), pleurs anormaux (27,1 %), vomissements (16,1 %) et somnolence (13,9 %),
- Chez les enfants âgés de 24 à 35 mois : céphalées (11,9 %) et myalgies (11,6 %).

Les effets indésirables étaient, de manière générale, moins fréquents chez les personnes âgées que chez les adultes et les enfants.

La plupart des effets sont en général survenus dans les 3 jours suivant la vaccination et se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition. Ces effets étaient d'intensité légère.

▪ **EI recensés dans les essais cliniques :**

a. Chez les adultes et personnes âgées

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Lymphadénopathie ⁽¹⁾	Peu fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité ⁽¹⁾ , réactions allergiques telles que érythème, urticaire ⁽¹⁾ , prurit ⁽²⁾ , prurit généralisé ⁽¹⁾ , dermatite allergique ⁽¹⁾ , angioedème ⁽¹⁾	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalées	Très fréquent
Sensation vertigineuse ⁽³⁾	Peu fréquent
Somnolence, paresthésie	Rare
<i>Affections vasculaires</i>	
Bouffées de chaleur ⁽⁴⁾	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Dyspnée ⁽¹⁾	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Diarrhées, nausées ⁽⁵⁾	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Hyperhidrose	Rare
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Myalgies	Très fréquent
Arthralgies ⁽¹⁾	Rare
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Malaise ⁽⁶⁾ Douleur au site d'injection	Très fréquent
Frissons, fièvre ⁽²⁾ Érythème au site d'injection, gonflement au site d'injection, induration au site d'injection	Fréquent
Fatigue Écchymose au site d'injection, prurit au site d'injection, chaleur au site d'injection	Peu fréquent
Asthénie, syndrome pseudo-grippal Inconfort au site d'injection ⁽¹⁾	Rare

b. Dans la population pédiatrique : de 3 à 17 ans puis de 6 à 35 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombocytopénie ⁽¹⁾	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Gémissements ⁽²⁾ , agitation ⁽²⁾	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Sensation vertigineuse ⁽²⁾	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhées, vomissements ⁽²⁾ , douleur abdominale haute ⁽²⁾	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Myalgies	Très fréquent
Arthralgies ⁽²⁾	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Malaise, frissons ⁽³⁾ Douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, érythème au site d'injection ⁽³⁾ , induration au site d'injection ⁽³⁾	Très fréquent
Fièvre Écchymose au site d'injection	Fréquent
Fatigue ⁽²⁾ Chaleur au site d'injection ⁽²⁾ , prurit au site d'injection ⁽⁴⁾	Peu fréquent

(1) Rapportée chez un enfant âgé de 3 ans (2) Rapportés chez les enfants âgés de 3 à 8 ans

(3) Fréquent chez les enfants âgés de 9 à 17 ans (4) Rapportés chez les enfants âgés de 9 à 17 ans

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réactions allergiques telles que prurit généralisé, rash papuleux	Rare
Affections du système nerveux	
Céphalées ⁽¹⁾	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Vomissements ⁽²⁾	Très fréquent
Diarrhées	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Myalgies ⁽³⁾	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Irritabilité ⁽⁴⁾ , perte de l'appétit ⁽⁴⁾ , pleurs anormaux ⁽⁵⁾ , malaise ⁽³⁾ , fièvre, somnolence ⁽⁵⁾ , douleur/sensibilité au site d'injection, érythème au site d'injection	Très fréquent
Frissons ⁽¹⁾ Induration au site d'injection, gonflement au site d'injection, écchymose au site d'injection	Fréquent
Rash au site d'injection, prurit au site d'injection, syndrome pseudo-grippal	Rare

(1) Rapportés chez les enfants âgés de 24 mois et plus (2) Peu fréquents chez les enfants âgés de 24 mois et plus

(3) Rares chez les enfants âgés de moins de 24 mois (4) Rares chez les enfants âgés de 24 mois et plus

(5) Rapportés chez les enfants âgés de moins de 24 mois

3. La réaction d'hypersensibilité au vaccin

L'hypersensibilité ou « allergie au vaccin » se décompose en symptômes qui sont fréquemment rapportés par les patients. Ces symptômes peuvent être plus ou moins graves, cantonnés localement ou faisant appel à des signes généraux.

a) *Les réactions locales*

Ces réactions se manifestent souvent par un érythème douloureux plus ou moins conjugué à un œdème de taille variable. Elles peuvent être accompagnées par un prurit, de l'eczéma ou un nodule sous cutané. Ces réactions sont d'apparition précoce (dans les premières heures) et disparaissent spontanément. Les réactions locales sont plus fréquemment observées dans les cas : de vaccins contenant des adjuvants de type antibiotiques, hydroxyde d'aluminium, ... ; de vaccins inactivés (coqueluche, pneumocoque, ...) et de vaccins contenant plusieurs valences. Les réactions locales sont moins observées lors d'injection intra-musculaire que lors d'injection sous-cutanée d'où l'importance du choix de l'aiguille.

Ces réactions peuvent être dues à :

- Un mécanisme d'hypersensibilité dit phénomène d'Arthus. Il s'agit d'une réaction inflammatoire importante due à la formation de complexes immuns activant le complément. Cette réaction est liée à une hyperimmunisation du patient par les vaccins antérieurs, en majorité les vaccins comportant des anatoxines (diphtérie, tétanos). La réaction est douloureuse et se forme dans les 6 à 12h suivant la vaccination et régresse en quelques jours. Le diagnostic repose sur une sérologie IgG/IgM quelques semaines ou mois suivant la vaccination, sérologie qui indique à ce moment-là des taux très élevés d'anticorps. La prévention des récurrences consiste à décaler les rappels vaccinaux de la valence concernée jusqu'à la diminution des taux d'anticorps sérique à la limite protectrice. (85) (86)

- Une intolérance à l'un des constituants du vaccin comme l'aluminium ou le formaldéhyde. Les réactions sont alors décrites après chaque vaccination contenant ledit produit.

Quoiqu'il en soit, ces réactions ne constituent jamais un facteur de risque de réaction anaphylactique et ne doivent donc pas constituer une contre-indication à la vaccination. (87)

b) Les réactions généralisées aux vaccins ou dites « systémiques »

Ces réactions allergiques sont très rares mais peuvent dans certains cas être très graves. Elles sont souvent dépendantes d'un mécanisme à IgE spécifiques résultant d'une sensibilisation antérieure à un des composants du vaccin. Dès leur suspicion, il est nécessaire d'effectuer un bilan allergologique complet dans le but de repérer le composant en cause et de donner les conseils adéquats quant à une vaccination ultérieure. Deux niveaux définissent ces réactions systémiques : l'urticaire et l'anaphylaxie.

- **L'urticaire :** c'est une réaction cutanée composée par un œdème dermique dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire. Les modifications capillaires sont liées à des médiateurs inflammatoires dont le principal est l'histamine. Celui-ci peut être diagnostiqué par la présence de papules ou plaques érythémateuses ou rosées, orties, œdémateuses à bords nets. Une urticaire a trois caractéristiques majeures : elle est fugace (chaque lésion élémentaire disparaissant en moins de 24 heures) migratrice ; prurigineuse. (88) Une urticaire qui suit une vaccination mais qui ne s'est pas déclenchée dans les 24h ne nécessite pas d'investigation sur le vaccin et la personne peut continuer à être vaccinée normalement. Cependant si celle-ci démarre dans les 24h et à fortiori dans les 4h suivant la vaccination, des investigations allergologiques sont indispensables. (89) Plus grave, l'urticaire peut être hypodermique et donner ce que l'on appelle un **angioedème**. L'angioedème est

également appelé **œdème de Quincke**. Il peut toucher indifféremment peau ou muqueuse avec une localisation majoritaire au niveau la tête et du cou (lèvres, langue, paupières, ...). Il consiste en une tuméfaction ferme, mal limitée, ni érythémateuse ni prurigineuse, qui provoque une sensation de tension douloureuse. Si celui est passager, il peut constituer une urgence vitale en cas d'atteinte du larynx par risque d'asphyxie. (90) (88)

- **L'anaphylaxie :** Elle constitue une urgence médicale de premier ordre. Elle est définie par « *une réaction d'hypersensibilité systémique, sévère et potentiellement fatale, survenant brutalement suite à l'exposition à un allergène* ». (91) La réaction survient majoritairement dans les quelques minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Elle peut atteindre les voies aériennes, la respiration ou l'hémodynamique, accompagnée dans la plupart des cas par une atteinte cutanéomuqueuse du type urticaire. Si l'anaphylaxie atteint l'hémodynamique on parle alors de choc anaphylactique. Là aussi une vasodilatation est provoquée par la libération de médiateurs de type histaminique. Cependant la vasodilatation aura un impact sur la perfusion sanguine jusqu'à pouvoir entraîner la mort par arrêt cardiaque. Ce type d'événement à la suite d'une vaccination est extrêmement rare mais possible (entre 1 cas sur 100000 à un cas sur 1million de vaccination). (89) C'est pour cela que par précaution le vaccinateur doit avoir à portée de main le nécessaire pour réagir c'est-à-dire des stylos d'adrénaline. L'adrénaline constitue un traitement efficace du choc anaphylactique.

▪ **Conduite à tenir / Signes d'alerte :**

Il est nécessaire d'appeler les secours immédiatement (112) en cas d'apparition soudaine et rapide de démangeaisons intenses et généralisées, d'une rougeur cutanée (urticair), d'un œdème et/ou d'une conjonctivite, associés à un ou plusieurs des symptômes suivants : (source : améli.fr)

- Gonflement de la luvette, de la langue, du pharynx
- Modification de la voix (faible voire inaudible)
- Difficultés respiratoires
- Malaise, affaiblissement extrême, fatigue, étourdissement
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Douleurs abdominales

En urgence, le traitement est l'adrénaline. Par la suite l'allergène en question devra être recherché puis éviscéré. La prescription d'un stylo auto-injecteur pourra également être prescrit.

Les allergènes contenus dans les vaccins les plus fréquemment responsables de choc anaphylactique sont : les protéines d'œuf, la gélatine et les aminosides (Figure 39).

Vaccins	Protéines d'œuf	Gélatine	Aminosides (traces)
Amaril (fièvre jaune)	Oui	-	-
Grippe	Oui	-	Néomycine ou Gentamicine
Polio inactivé injectable	-	-	Streptomycine, Néomycine
Rage	-	-	Néomycine
Rougeole-oreillons-rubéole	-	Oui*	Néomycine
Varicelle	-	Oui**	Néomycine
Zona	-	Oui	Néomycine
Encéphalite à tiques	Oui	-	Néomycine, Gentamicine

*Figure 39: Substances potentiellement allergènes en présence dans les vaccins.
Sources : professionnels.vaccination-info-service.fr*

4. Les contre-indications à la vaccination

a) Introduction

La contre-indication (CI) est l'interdiction formelle d'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé chez une personne au risque de majorer ou provoquer des EI potentiellement graves ou dans une moindre mesure que le traitement soit inefficace. La contre-indication peut être motivée par l'état de santé de la personne et/ou son historique médicamenteux passé et actuel.

Concernant la vaccination, les principales CI recensées sont : l'hypersensibilité à un des produits du vaccin ou acquise à la suite d'une injection antérieure ; la présence d'un état fébrile et infectieux en cours. Lors d'un état fébrile ou infectieux, il suffira de décaler la vaccination d'une ou deux semaines lorsque l'état fébrile sera terminé. Certaines CI sont spécifiques de certains types de vaccin. Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués chez les personnes immunodéprimées.

b) CI aux vaccins vivant atténués chez l'immunodéprimé

Les personnes concernées peuvent être immunodéprimées de manière temporaire ou de manière permanente (immunodépression acquise ou innée). Le risque si la vaccination est entrepris dans ce cas-là est de développer la MPV contre laquelle on se vaccine. Si l'immunodépression est temporaire, la vaccination devra être retardée jusqu'à ce que l'immunité soit revenue à la normale. En cas de traitement corticoïde par voie générale d'une durée égale ou supérieur à 14 jours, il est conseillé au patient de retarder la vaccination d'au moins 3 mois après la fin du traitement.

En ce qui concerne les femmes enceintes : Les vaccins vivants ROR, vaccin contre la varicelle et BCG sont contre-indiqués pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination avec un vaccin vivant avec une contraception efficace. Toutefois, si une vaccination par un vaccin vivant a été entreprise par inadvertance lors de la grossesse, la vaccination ne constitue pas un motif d'interruption de grossesse. La vaccination contre la fièvre jaune reste envisageable en cas de séjour dans une zone à risque après étude du rapport bénéfice risque. Cependant cette vaccination doit être reportée chez la femme allaitante jusqu'aux 6 mois du nourrisson, sauf en cas de situation endémique.

Les personnes atteintes de cancer et traitées par chimiothérapie : pour ces patients, les CI sont totales pour tous les vaccins vivants. Ces CI s'appliquent pour une durée pouvant aller jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie. En revanche des recommandations spécifiques incitent ces personnes à effectuer d'autres vaccinations au regard du risque de développer des formes graves (ex : grippe).

Les personnes vivant avec le VIH : La vaccination BCG reste contre-indiquée. Les autres vaccinations par des vaccins vivants restent envisageables en fonction du taux de LT CD4 et de l'âge de la personne.

c) *Les autres contre-indications spécifiques à chaque vaccin*

Les vaccins comportent beaucoup de similarité sur les CI (hypersensibilité, immunodépression, ...). Toutefois un grand nombre de vaccins comporte des CI particulières. Le tableau suivant résume les CI principales des vaccins les plus utilisés chez les enfants (Figure 40).

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins	Contre-indications
Diphtérie / Tétanos (DT)	Vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant	
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite (DTCaP)	InfanrixTetra® Tetravac-acellulaire®	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou un vaccin DTCaP. Encéphalopathie d'étiologie inconnue, dans les 7 jours suivant une précédente vaccination coquelucheuse. Encéphalopathies évolutives (pour Tetravac-acellulaire®).
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / Haemophilus influenzae b (DTCaPHib)	InfanrixQuinta® Pentavac®	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, ou aux résidus à l'état de traces (polysorbate 80, glycine, glutaraldéhyde, formaldéhyde, sulfate de néomycine et sulfate de polymyxine B) ou à un vaccin DTCaPHib. Encéphalopathie d'étiologie inconnue, dans les 7 jours suivant une précédente vaccination coquelucheuse. Encéphalopathies évolutives (pour Pentavac®).
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / Haemophilus influenzae b / Hépatite B (DTCaPHib Hep B)	Infanrix Hexa® Hexyon®	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, ou aux résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine streptomycine et polymyxine), ou à un vaccin DTCaPHib Hépatite B. Encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Troubles neurologiques non contrôlés (pour Hexyon®).
Hépatite B (Hep B)	Engerix® B10 µg HBVaxpro® 5 µg	Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, aux résidus à l'état de traces (formaldéhyde, thiocyanate de potassium) ou à un vaccin hépatite B.

Pneumocoque conjugué (PnC)	Prevenar 13®	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.
Méningocoque conjugué C (MnC)	Menjugate® Neisvac®	Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, y compris l'anatoxine diphtérique (pour Menjugate®) ou tétanique (pour Neisvac®) ou à un vaccin contenant des composants similaires.
Poliomyélite (P)	Imovax Polio®	Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, ou à tout vaccin contenant les mêmes substances, à la néomycine, à la streptomycine et à la polymyxine B.
Rougeole / Oreillons / Rubéole (ROR)	M-M-RVaxPro® Priorix®	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au ROR, à l'un des excipients, ou à la néomycine. • Tuberculose active non traitée. • Dyscrasies sanguines, leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique. • Traitement immunosuppresseur en cours. • Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis). • Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire (sauf immunocompétence démontrée).
Tétanos (T)	Vaccin tétanique Pasteur®	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie après exposition : aucune. • Autres cas : hypersensibilité à l'un des composants ou désordre neurologique survenus après une précédente injection.

Figure 40: principale contre-indication à la vaccination chez les enfants.

Sources : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/> le 03/12/2019.

d) Le certificat de contre-indication à la vaccination

Dans certains cas, une personne peut et doit être exemptée de certaines vaccinations au regard des contre-indications qui lui sont appliquées.

Dans le cadre de vaccination obligatoire, la personne devra être tenue d'avoir un certificat de contre-indication à la vaccination pour justifier sa non vaccination. Ce certificat devra être rédigé par un médecin.

Ce certificat doit cibler une seule vaccination et non l'ensemble des vaccinations. Toute contre-indication à la vaccination devra être justifiée car une contre-expertise médicale pourra être réalisée.

Rappel juridique : D'après l'article 441-1 du code pénal, la production d'un faux certificat médical est un délit pour faux et usage de faux. La sanction peut aller jusqu'à 3 ans de prison et 45000€ d'amende.

5. Conclusion

Les EI des vaccins sont très surveillés. En effet, les vaccins sont soumis à des études de tolérance poussées avant leur commercialisation ainsi qu'à une surveillance constante à la suite de leur mise sur le marché. La surveillance des EI des vaccins a tendance à se renforcer ces dernières années avec de nouvelles méthodes de recueil dans le but d'éviter tout accident de vaccination qui pourrait entacher la confiance dans les vaccins. Les EI des vaccins sont nombreux car bien recensés. Ils sont majoritairement bénins et rapidement réversibles ce qui donne aux vaccins une balance sécuritaire très favorable. Les contre-indications réelles à la vaccination sont rares et souvent temporaires.

Les rumeurs et les craintes sont nombreuses au sujet de la vaccination et la demande d'information des patients et des professionnels de santé élevée. Au regard de la documentation réunie dans cette sous partie et dans la littérature scientifique il semble important de vérifier ce qui est factuellement prouvé de ce qui ne l'est pas.

B. Rumeurs et craintes vaccinales : qu'en dit la littérature scientifique ?

1. Vaccination ROR, autisme et maladie de Crohn : fraude scientifique et affaire médiatique.

Cette grande polémique, qui pousse encore certains parents à ne pas faire pratiquer le vaccin ROR sur leurs enfants est née d'un article publié en 1998 dans le journal *The Lancet* par le docteur Wakefield et coll. (92) Dans cette étude, 12 enfants avaient été suivis pour des troubles du comportement et des troubles intestinaux. L'auteur avait conclu à la suite de cette analyse que le vaccin était la cause de ces problèmes et décrit même une nouvelle pathologie dont le vaccin serait la cause, l'entérocolite autistique. Cependant il a été démontré que l'étude ne tenait pas la route du fait de l'absence de groupe témoins, et plus grave encore à la suite d'une enquête il a été révélé que le chercheur avait soigneusement sélectionné les patients, trafiqué ses résultats, n'avait pas déclaré ses conflits d'intérêts avec une organisation d'avocats anti-vaccination qui rémunérait l'étude et avait réalisé ses études sans faire preuve d'éthique médicale envers les enfants de l'étude en leur faisant passer des coloscopies invasives et des ponctions lombaires sans aucune indication. Il a fallu tout de même attendre 2010, soit 12 ans après la publication pour que l'affaire éclate au grand jour et que l'étude soit retirée avec tous les effets délétères qu'elle aura causés entre temps (93). Le Dr Wakefield a été depuis radié de l'ordre des médecins britannique (British Medical Council) mais continue cependant à écrire des livres et à donner des conférences anti-vaccination à travers le monde. Concernant le lien entre autisme et vaccin ROR, aucune preuve n'a pu être mise en évidence, même avec un grand nombre d'études notamment des études épidémiologiques incluant des centaines de milliers de personnes. (94) Dans le même temps, le vaccin ROR a été accusé de provoquer des pathologies intestinales inflammatoire du type maladie de Crohn. Plusieurs études cas témoins n'ont pas réussi à mettre en évidence un quelconque lien entre vaccination ROR et pathologie inflammatoire. (83)

Le rôle des médias dans l'affaire Wakefield : En 2011, un article publié dans *Annals of pharmacotherapy* puis repris depuis par l'OMS résume les grandes phases médiatiques qui ont participé à la prise d'ampleur de l'affaire Wakefield. Le docteur Wakefield publie en 1998 et 2000 deux articles qui ne font pas trop parler d'eux à ce moment-là. Cependant, lors d'une émission télévisée où était reçue une association promouvant la recherche en gastroentérologie, le docteur Wakefield alors invité a mis en avant un manque de sécurité concernant le vaccin ROR ainsi que son lien avec l'entérocolite-autistique. Cette émission signe le début d'une crise de confiance dans la santé publique en Angleterre. La CV concernant le ROR passe alors de 91% en 1998 en dessous des 80% en 2003, les parents refusent de plus en plus la vaccination de leurs enfants. Des épidémies de rougeole se déclenchent à Londres où la CV chez les enfants a chuté à 50% alors que la maladie était jusque-là éliminée du territoire. Des preuves scientifiques commencent à se rassembler sur le fait que le vaccin n'est pas en lien avec l'autisme et la grande majorité de la communauté scientifique est d'accord à ce sujet. Malgré les preuves apportées, la défiance concernant cette vaccination continue à prendre de l'ampleur notamment sur internet et dans les médias de presse écrite et télévisée qui organise des débats afin d'accroître leur score d'audience. Les shows médiatiques pouvant ainsi offrir une plateforme de communication aux défenseurs du lien vaccin-autisme. Le mal est fait et la perte de confiance s'étend à travers le monde. Aux États-Unis, 1 parent sur 5 ne voudra plus vacciner son enfant contre le ROR et 10% des parents ne voudront plus vacciner. Les mêmes défiances sont aussi présentes en France. Même après que Wakefield soit radié de l'ordre des médecins et le papier retiré, la méfiance a imprégné l'esprit de la population et a grandement altéré l'opinion que celle-ci avait au regard des vaccins (95). Ceci est un exemple concret de l'importance jouée par les médias dans les craintes vis-à-vis des vaccins qu'il est facilement transposable aux autres affaires qui ont suivi les années d'après comme lors de la pandémie grippale A H1N1 en 2010. De plus, cette crise a permis aux mouvements anti-vaccinations de se trouver un écho dans les médias qui n'était pas aussi développé auparavant.

2. Thiomersal et autisme

Le thiomersal, également appelé ethylmercure est utilisé comme conservateur dans les vaccins, il prévient ainsi de la contamination bactérienne et est considéré comme l'un des conservateurs les plus efficaces. Le mercure qui est en lui-même toxique, peut-être, en fonction des doses, neurotoxique (encéphalite), néphrotoxique et s'accumuler dans certains organes. C'est aux États-Unis que la polémique prend forme sur cet adjuvant et est accusé d'augmenter le risque d'autisme. La FDA (Food and Drug Administration) avait alors annoncé que la dose de mercure que contenait les vaccins pouvait dépasser les doses d'expositions environnementales maximales recommandés. Cependant l'avis qu'a donné la FDA était basé sur le méthylmercure qui est un composé mercurique organique donc bio assimilable et capable de se stocker dans l'organisme alors que les vaccins contiennent de l'ethylmercure qui lui est un composé inorganique qui est rapidement éliminé par l'organisme et ne présente vraisemblablement aucun effet sur l'organisme si ce n'est parfois des réactions d'hypersensibilités.

Comme pour le vaccin ROR, de nombreuses études ont été effectuées et n'ont pas mis en avant que l'utilisation de thiomersal dans les vaccins augmentait le risque d'autisme, ainsi que d'autres pathologies neurologiques ou voire un retard développemental. Cependant, par mesure de précaution, les vaccins pédiatriques contenant du thiomersal ont été remplacés au États-Unis et l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA) a préconisé auprès des industriels le développement de vaccins ne contenant pas de thiomersal qui a aujourd'hui disparu de la formule des vaccins. (82) (96) (97)

3. Trop de vaccins trop tôt

L'idée que les enfants recevraient trop de vaccins à un âge trop précoce, ce qui pourrait alors submerger le système immunitaire de l'enfant, est souvent reprise dans les arguments contre l'élargissement de l'obligation vaccinale. À mon avis, il est ici important de faire un rappel sur le système immunitaire des nouveau-nés de manière à

saisir les tenants et les aboutissants afin d'aider les personnes dans le doute à se forger un avis plus éclairé.

Le fœtus dès l'âge de la 14^{ème} semaine est capable de réagir à des antigènes, en effet les cellules B et T expriment déjà de nombreux récepteurs aux antigènes. Cependant, bien que le système immunitaire du nouveau-né soit capable de répondre à un grand nombre d'Ag, le fœtus n'a été que peu soumis à des Ag étrangers lors de sa vie *in-utero* et les cellules de l'immunité sont donc principalement naïves.

Le nouveau-né possède une immunité acquise passivement qui le protège partiellement des infections, celle-ci est obtenue via le transfert d'Ig maternelles que ce soit par transfert d'IgG au niveau placentaire ou bien par des IgA au niveau du lait maternel et du colostrum. Cette immunité est partielle car elle ne protège l'enfant que contre les agents pathogènes auxquels la mère a été immunisée et de plus, celle-ci est de courte durée car les IgG transférées de manière passive par la mère vont décroître au cours des 6 premiers mois de vie et les IgA présentes dans le lait ne sont présentes que le temps de l'allaitement qui n'est souvent de quelques mois.

Concernant la réponse immunitaire active du nouveau-né, celle-ci est capable dès la naissance de produire une réponse humorale et cellulaire au pathogène comme décrit précédemment avec formation d'IgG, d'IgA et de cellules T auxiliaires et cytotoxiques. Cette immunité lui permettra de faire face aux nombreux pathogènes qu'il rencontrera lors de sa vie et qui commence dès la rencontre avec les bactéries du canal de naissance.

Le nouveau-né est ainsi capable de répondre à un vaccin dès les premières heures suivant la naissance comme l'ont prouvé des études chez des enfants dont la mère était atteinte de l'hépatite B, ainsi que l'excellente réponse protectrice au vaccin antituberculeux.

Le nourrisson est également capable de générer une réponse humorale lors d'injections multiples de vaccin comme le montre la première série de vaccinations (DTP, HB, pneumocoque, HiB, coqueluche) où 90% des enfants vaccinés entre 2 et 6 mois auront développé une immunité protectrice contre ces souches et ce même s'ils sont vaccinés à la naissance (98). De plus, l'association de ces vaccins permet une réponse cellulaire de type T supérieure à leur utilisation seule et permet à l'enfant d'être souvent mieux protégé qu'à la suite d'une infection naturelle.

Il existe un risque chez certains enfants immunodéficients notamment ceux possédant une déficience vis-à-vis des cellules T lorsqu'il leur est administré des vaccins vivants

atténués comme le ROR, la varicelle ou bien le vaccin oral contre la polio (VOP) où dans ce cas ils peuvent développer la maladie contre laquelle ils devaient être immunisés. Cependant, ces vaccins vivants atténués ne sont utilisés qu'à partir de 12 mois et ces immunodéficiences sont très souvent dépistées aux alentours du 6^{ème} au 8^{ème} mois de vie. Concernant le VOP, il a été remplacé par un vaccin inactivé et ne représente donc plus un risque.

Toutefois, selon la nature de l'immunodéficiences (VIH, suivi de greffe de moelle...), il est tout de même recommandé de faire pratiquer la vaccination car bien tolérée et plus protectrice qu'une infection naturelle.

Concernant la « surcharge » du système immunitaire, les nourrissons ont la capacité de réagir à un nombre considérable d'Ag comme le montrent des études sur la diversité et le nombre conséquent de récepteurs d'antigènes. En tenant compte du nombre de cellules B circulantes, de leur capacité de réaction aux Ag et du nombre d'antigènes présents dans les vaccins, les chercheurs ont déterminé qu'un enfant serait capable de répondre à 10000 vaccins simultanément. Et si les 11 valences de vaccins étaient effectuées en même temps, ceci « occuperait » 0,1% du système immunitaire, occupation à mettre entre parenthèses étant donné la grande capacité du système immunitaire à renouveler ses cellules B et T naïves. (99) (100) (101)

Pour les parents qui s'inquiéteraient du nombre croissant de vaccins obligatoires ou recommandés à effectuer, il est important de rappeler que le nombre total d'Ag différents injectés n'a eu de cesse de diminuer au cours du temps, passant ainsi d'environ 3000 dans les années 1960-1980 à 120 dans les années 2000. Cet effet a pu être obtenu grâce au développement, de nouvelles techniques de production, de vaccins acellulaires et à l'éradication de la variole.

Certains tests ont montré que les vaccins pouvaient provoquer une suppression temporaire de l'hypersensibilité retardée au niveau cutané ou une modification *in vitro* du fonctionnement des lymphocytes, (102) (103) cependant l'immunosuppression de courte durée causée par certains vaccins n'entraîne pas de risque accru d'infection ultérieure à d'autres agents pathogènes lorsque l'on compare à d'autres enfants non vaccinés. (104) (105) Au contraire, plusieurs études (105) (104) dont une étude allemande (106) qui a testé son hypothèse sur 496 enfants vaccinés et non vaccinés montre que les enfants vaccinés dans les 3 premiers mois de leur vie étaient moins sujets aux infections que les enfants non vaccinés. De plus les infections bactériennes et virales prédisposent souvent les enfants et les adultes à des infections invasives beaucoup plus

graves comme le lien entre la pneumonie à pneumocoque et une grippe récente ou bien la varicelle en lien avec des infections gravissimes au streptocoque. (99) (104)

En revanche, même si certains vaccins sont capables d'induire une immunogénicité suffisante pour créer une réponse chez le nouveau-né, d'autres ont plus de mal. Ceci est dû aux spécificités que comporte le système immunitaire du nouveau-né par rapport à l'enfant plus âgé. Le système immunitaire du nouveau-né est plus orienté vers une réponse de type TH2 que TH1 ; plus orienté vers la formation de lymphocytes B mémoires plutôt que des plasmocytes et est diminué vis-à-vis de la réponse inflammatoire. Ces spécificités du système immunitaire dans les premiers mois de vie font que le nouveau-né et le nourrisson sont plus susceptibles face aux infections et moins réactifs aux vaccins. D'où une nécessité de plus vacciner à cet âge-là pour créer une réponse vaccinale suffisante (98). Le choix des moments de vaccination dans le calendrier vaccinal est également dicté par la concentration en anticorps de la mère dans le sang du nourrisson. Ces anticorps peuvent interagir avec les antigènes vaccinaux et ainsi réduire la réponse vaccinale. Il faut donc attendre une concentration sanguine moindre pour effectuer le vaccin, cependant trop attendre exposerait l'enfant à un gap de protection immunitaire n'ayant plus suffisamment d'anticorps de sa mère et pas encore d'anticorps vaccinaux. (12) Actuellement des recherches sont en cours sur les possibilités de vaccination néonatale en employant de nouvelles stratégies (nouveaux adjuvants, utilisation d'Ag hétérogène, ...), ceci permettrait de protéger encore plus précocement les enfants en bas âge qui sont encore très exposés aux MPV et très sensibles à celle-ci.

4. La non vaccination d'un enfant malade par peur de surcharger son système immunitaire.

Certains parents peuvent penser que les enfants atteints de maladies aiguës soient, dans un sens, immunodéprimés et qu'ils soient moins susceptibles de réagir aux vaccins ou plus susceptibles de développer des réactions indésirables aux vaccins que les enfants en bonne santé. Les parents peuvent ainsi penser que les enfants malades ne devraient pas surcharger un système immunitaire déjà engagé dans la lutte contre l'infection. Cependant, les réponses en anticorps spécifiques aux vaccins et les taux d'effets indésirables associés aux vaccins chez les enfants atteints de maladies légères à

modérées sont comparables à ceux d'enfants en bonne santé. (107) (108) Par exemple, la présence d'infections des voies respiratoires supérieures, d'otite moyenne, de fièvre, d'infections cutanées ou de diarrhée n'affecte pas le niveau d'anticorps protecteurs induits par la vaccination. Cependant des données sur la capacité des vaccins à induire des réponses immunitaires protectrices chez les enfants atteints par des infections graves (telles que celles causées par une pneumonie bactérienne ou une méningite) font défaut. Bien qu'il soit recommandé de retarder la vaccination chez les enfants gravement malades jusqu'à ce que les symptômes de la maladie disparaissent, cette recommandation ne repose pas sur la probabilité que l'enfant obtienne une réponse immunitaire inadéquate au vaccin. Le report de la vaccination a plutôt pour but d'éviter de superposer une réaction du vaccin à la maladie sous-jacente ou d'attribuer à tort une manifestation pathologique sous-jacente au vaccin. (99)

5. La question de l'aluminium

Omniprésent dans l'environnement que ce soit de manière naturelle ou artificielle, l'aluminium est introduit comme adjuvant dans la majorité des vaccins¹ sous forme d'hydroxyde d'aluminium, il est utilisé pour augmenter l'immunogénicité du vaccin, c'est-à-dire la capacité du vaccin à entraîner la réponse immunitaire et donc la fabrication d'Ac dirigés contre les Ag introduits.

Il est suspecté de s'accumuler dans l'organisme et de provoquer des pathologies comme l'autisme, Alzheimer, un retard développemental ou bien des maladies auto-immunes comme la myofasciite à macrophage (MFM). Il a été clairement démontré que l'aluminium pouvait être neurotoxique chez des personnes exposées chroniquement à de hautes doses, notamment les travailleurs fortement exposés qui peuvent développer des encéphalopathie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, ostéomalacie, troubles hématopoïétiques ... ou encore chez des personnes exposées en insuffisance rénale sévère par un effet d'accumulation car l'aluminium une fois absorbé est éliminé par les reins.

Des études passées (109) avaient créé la polémique entre les chercheurs sur la dose d'aluminium reçue (aux alentours de 0.5mg/vaccin) par les nourrissons lors de leurs premières vaccinations qui pouvait selon leur modèle pharmacocinétique dépasser la

MRL ou DHTP (Minimal Risque Level / Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire) soit la dose limite en dessus de laquelle un risque peut exister cette dose étant aujourd'hui d'1mg/kg/semaine, un vaccin représentant alors pour un enfant de 2 mois (âge de la première vaccination) environ 10% de cette dose. Cependant à l'aube de nouveaux travaux scientifiques menés avec des modèles pharmacocinétiques plus adaptés tenant compte de nombreux paramètres notamment ceux liés à l'absorption/distribution dans l'organisme de l'hydroxyde d'aluminium par voie intramusculaire, il a été montré que la dose reçue par les vaccins en association avec celle reçue par l'environnement (alimentation) était bien en dessous de la MRL et est proche de celle de l'exposition environnementale. (110)

La MFM est une myopathie inflammatoire rare caractérisée par des symptômes cliniques tel que des myalgies (douleurs musculaires) des arthralgies (douleurs articulaires) et la présence d'une inflammation. La présence d'aluminium détectée dans les biopsies musculaires lors de MFM et qui avait alors été suspectée comme facteur déclencheur de la maladie, n'a pas pu lors des études être tenue comme responsable de la pathologie qui serait plutôt due à des troubles immunitaires, neurologiques, ou génétiques (111) (112). Actuellement toujours au stade de l'hypothèse, même si la MFM venait à être confirmée vis-à-vis de l'exposition à l'aluminium, son caractère exceptionnel ne modifierait pas la balance bénéfice risque des vaccins contenant de l'aluminium. Ceci est particulièrement vrai pour le nourrisson, pour lequel la suspicion de l'existence de cette entité ne porte que sur quelques enfants, au regard de la centaine de millions de nourrissons vaccinés chaque année à travers le monde.

L'acronyme ASIA (Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvant) est un nom qui désigne les pathologies auto-immunes que provoqueraient les adjuvants contenus dans les vaccins (113) comme le MFM, syndrome du bâtiment malsain, syndrome de la guerre du golfe, siliconose et d'autres syndromes. Là aussi la recherche s'y est intéressée : il en est ressorti que les critères d'inclusion des patients souffrants d'ASIA lors de l'étude initiale décrivant le syndrome sont extrêmement peu précis et que l'on pourrait y inscrire quasiment toute personne souffrant de pathologie auto-immune. (114) De plus, une étude menée sur plus de 18000 patients recevant une immunothérapie anti-allergène avec des doses bien plus importantes d'aluminium que celle contenue dans les vaccins, ne montre aucune corrélation entre la présence d'aluminium et le

développement de pathologies auto-immunes et pourrait même être un facteur protecteur car les patients recevant le traitement étaient moins sujets aux pathologies auto-immunes que le groupe témoin n'en recevant pas (115).

Concernant l'accumulation de l'aluminium dans le corps et les troubles neurologiques provoqués par les adjuvants aluminiques, une étude s'est attachée à mesurer les concentrations d'aluminium sanguines et capillaires sur des enfants âgés de 9 à 13 mois, à l'exclusion de ceux qui ont reçu des produits pharmaceutiques contenant de l'aluminium. L'historique de la vaccination et les scores de développement cognitif, linguistique et moteur ont été notés. Les auteurs de l'étude n'ont trouvé aucune corrélation entre les concentrations sanguines et capillaires en aluminium et l'historique de vaccination ainsi qu'avec l'état de développement global. (116)

Une association entre la maladie d'Alzheimer et l'aluminium est suspectée par sa capacité probable à favoriser l'accumulation de protéine *tau* ainsi que la polymérisation des protéines β -amyloïde en partie responsable de la maladie. Néanmoins, aucun lien direct n'est clairement établi et les études épidémiologiques ne parviennent pas à établir un lien évident entre exposition à l'aluminium et maladie d'Alzheimer. De plus les études mettant en avant des atteintes neurologiques par l'aluminium sont effectuées à des doses élevées et chroniques chez l'animal par voie intraveineuse, méthode qui ne se rapproche pas de l'exposition naturelle ou bien vaccinale à l'aluminium chez l'homme, les lésions alors observées durant l'études ne correspondent pas non plus à celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. (117) (112)

En 2004 est parue une **méta-analyse** (118) qui consistait à relever les effets indésirables provoqués par des vaccins DTP contenant de l'aluminium au regard de vaccins DTP ne contenant pas d'adjuvant. L'étude a suivi les patients de 24h jusqu'à 6 semaines après l'injection. Les conclusions sont qu'il y a une augmentation significative du nombre de réactions locales de type érythème, induration et une diminution des autres types de réactions liés aux vaccins (**Odds Ratio (OR)** passant de 1,57 à 2,24) chez les jeunes enfants ayant reçu un vaccin contenant de l'aluminium. Chez des sujets plus âgés (16 à 24 ans), l'augmentation du nombre d'érythèmes/induration ne se retrouve pas. Concernant les convulsions, évanouissements, pleurs et cris persistants, aucune différence n'est à signaler. Les chercheurs finissent par conclure qu'aucun effet grave à long terme n'a pu être mis en évidence et font part de leur scepticisme au regard des

résultats de la recherche scientifique déjà disponible sur la pertinence de poursuivre des recherches dans cette voie et sur la prise de décision d'envergure de remplacer les sels d'aluminiums dans les vaccins.

Soumis à de nombreuses controverses scientifiques, l'aluminium dans son utilisation en tant qu'adjuvant possède au regard de la littérature scientifique actuelle et de son recul d'utilisation de 90 ans un profil de sécurité très important avec une balance bénéfico-risque très positive quant à son efficacité et continuera sûrement d'être majoritairement utilisé au cours des prochaines années même si des alternatives sont en développement. Il est cependant nécessaire étant donné la complexité des mécanismes mis en œuvre lors des maladies auto-immunes ou neurodégénératives de poursuivre les recherches en recensant leur fréquence d'apparition et en essayant d'établir les mécanismes précis d'apparition de ces pathologies de manière à inclure ou exclure des facteurs de risques.

6. Sclérose en plaque (SEP) et vaccin contre l'hépatite B

L'infection par le virus de l'hépatite B peut avoir des conséquences redoutables au long terme sur la santé comme l'installation d'une insuffisance hépatocellulaire, cirrhose ou encore de carcinomes hépatocellulaires. Aujourd'hui, on estime que plus de 2 milliards de personnes dans le monde sont infectées ou ont été infectées au cours de la vie. Ainsi, environ 300 millions de personnes vivraient avec une hépatite chronique liée au virus de l'hépatite B. En France, ce nombre est estimé à 280 000, ce qui constitue un réservoir infectieux important et encore plus au regard de la CV qui est faible dans la population adulte (119). À ce sujet, les organisations gouvernementales comme l'OMS ont poussé au développement de vaccins ciblant ce virus. Trois vaccins différents ont été élaborés au cours du temps. Aujourd'hui plusieurs vaccins anti-hépatite B sont disponibles, monovalent (Ex : Engerix®) ou bien en multivalent (Ex : Hexyon®). Au départ, des recommandations de vaccination ont été établies en fonction des populations à risque. Les objectifs de CV n'ont jamais été atteints et ce pour plusieurs raisons, notamment à cause d'une rumeur qui stipulait que le vaccin contre l'hépatite B était responsable de cas de sclérose en plaque. La rumeur est née en France 2 ans après les nouvelles recommandations de vaccination chez l'enfant ou 296 cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central ont été signalés dont des cas de SEP.

Même si plusieurs études ont été effectuées auparavant et ont mis en évidence une absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et SEP, une méta-analyse publiée en 2018 (120) vient renforcer cette absence de lien. Sur 13 études épidémiologiques recensées dans la méta-analyse, aucune n'a pu mettre en évidence un quelconque lien entre affection démyélinisante et vaccin contre l'hépatite B.

7. Vaccins et risques allergiques

En 1996, des travaux scientifiques (121) ont montré que l'existence d'une infection rougeoleuse dans un historique médical réduisait les chances de réagir aux tests cutanés de détection d'allergies aux acariens. Depuis cette étude, des débats sont nés pour savoir si la vaccination ROR en diminuant le nombre de cas de rougeole dans la population pouvait-être responsable ou non de l'augmentation des cas d'asthmes et d'allergies observés ces dernières années. Publiée en 2012 (122), une investigation effectuée par des chercheurs italiens s'appuyant sur une grande base de données incluant 167 240 enfants dont 12 426 non vaccinés contre le ROR a montré qu'il n'y a aucun lien entre le vaccin ROR et la prévalence de l'asthme dans la population. D'autres recherches effectuées par des équipes différentes vont dans le même sens que l'étude italienne et ajoutent également qu'aucun lien ne peut être établi entre vaccination ROR, allergies et réactions atopiques (123). Concernant les autres vaccins, là aussi, des investigations ont été réalisées. Les plus gros doutes concernaient la vaccination contre la coqueluche. Toutefois, aucune association entre allergie, asthme, réaction atopique et vaccination n'a pu être trouvée en ce qui concerne les souches DTaP ainsi que le vaccin de la variole (qui n'est plus recommandé en France). Outre les études pédiatriques, aucune corrélation n'a pu être mise en avant non plus à l'âge adulte (124).

8. Mort subite du nourrisson (MSN) et vaccination

La MSN définit tout décès d'un nourrisson de manière inattendue et non expliqué. La MSN constitue un véritable drame familial d'autant plus qu'elle touche majoritairement des nourrissons en pleine santé. On la retrouve aujourd'hui plus communément appelée mort inattendue du nourrisson (MIN). Son incidence a

explosé au début des années 80 atteignant quasiment 200cas/100 000 naissances en France en 1983 et ce jusqu'en 1993. Le questionnement autour de l'implication d'un vaccin dans la MSN est quasiment direct, car cette augmentation notable du nombre de décès survient à la suite de l'introduction du premier vaccin tétravalent tetracoq® (DTPc). En 1990, sont publiés des travaux qui font suite à des études épidémiologiques et enquêtes de terrain réalisées après chaque MSN (125). Ces travaux montrent que ce ne sont pas les vaccins qui sont en cause, mais la manière de coucher l'enfant lors du sommeil. En effet, dans les années 80 une mode était de coucher l'enfant sur le ventre pour la nuit, cependant cette pratique est fortement liée au risque de MSN. En 1994, une conférence internationale est donnée pour faire consensus sur de nouvelles recommandations concernant les nourrissons. Ces recommandations et leur application sont rapidement suivies d'une diminution de la mortalité infantile en lien avec celle de la MSN. Aujourd'hui, la MSN appelée MIN représente 10 % de la mortalité infantile soit 37cas/100 000 naissances vivantes. En 2008, une revue des facteurs de risque et des facteurs protecteurs de la MIN est effectuée (126). Les facteurs de risque reconnus sont : la position de sommeil en décubitus ventrale ; le partage de lit ; les conditions socio-économiques ; la consommation d'opium pendant la grossesse ; le tabagisme des parents, l'utilisation de couette et couverture ; la température de la chambre.

En revanche, quelques facteurs protecteurs ont pu être établis : l'usage des tétines durant la nuit ; le partage de la chambre ; les vaccins.

En effet, les vaccins sont cités en tant que facteur protecteur de la MIN avec presque 2x moins d'enfants qui font des MIN lorsqu'ils sont vaccinés. Deux hypothèses sont défendues concernant le facteur protecteur des vaccins dans la MIN :

- Un éventuel rôle de la coqueluche dans la MIN ou alors l'induction d'une immunité parallèle contre d'autres pathogènes lors de la vaccination qui seraient responsables de MIN.
- Un biais d'indication : La MIN survenant parfois dans un contexte infectieux, les médecins peuvent préférer décaler la vaccination. À ce moment-là, la vaccination serait un indicateur de bonne santé. (9)

9. La vaccination contre les rotavirus en France

Les rotavirus sont une des familles de virus responsables d'épidémies de gastro-entérites aiguës hivernales (GAE). On estime qu'il y a 21 millions de cas de gastro-entérite chaque année en France (127) dont la moitié serait due aux rotavirus. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence de la maladie est de 0,74 cas/personne, c'est-à-dire que les $\frac{3}{4}$ des enfants de moins de 5 ans sont atteints d'une gastroentérite chaque année en moyenne. En France, environ 150 000 enfants de moins de 3ans sont amenés à consulter chaque année pour des diarrhées aiguës dont 14000 d'entre eux sont hospitalisés (127) (111) (128). Dans ce cadre, en 1998 a été autorisée aux États-Unis la mise sur le marché du vaccin rotashield®. Ce vaccin cible 4 souches de rotavirus responsables d'un grand nombre de gastroentérites survenant chez les nourrissons. À la suite de déclarations de pharmacovigilance, le vaccin a été retiré du marché. Ces déclarations concernaient des invaginations intestinales chez les nourrissons qui est une complication pouvant nécessiter le recours à la chirurgie mais qui peut aussi entraîner le décès de l'enfant en cas de retard de prise en charge. La fréquence de l'invagination intestinale (~1cas/10 000 vaccinations) (129) étant très faible, elle n'avait pu-être détectée lors des essais cliniques. D'autres vaccins ont été développés entre temps concernant les rotavirus. Ainsi, en 2006-2007, deux vaccins obtiennent une AMM européenne et sont donc commercialisés en France (Rotarix® et Rotateq®). Au regard de leur efficacité dans la prévention des formes graves de GEA (entre 80 et 90% d'efficacité (130)), un rapport est même établi en 2007 concernant les recommandations et le remboursement de ces spécialités face au nombre d'hospitalisations, consultations et décès évités. En 2009, l'OMS a recommandé qu'un vaccin antirotavirus soit inclus dans tous les programmes de vaccination car les décès par GAE représentent dans le monde la deuxième cause de mortalité infantile (500 000 décès/an), surtout dans les pays défavorisés qui n'ont pas les structures adéquates pour faire face aux cas graves de déshydratations qu'entraînent ces GAE. Depuis, 95 pays ont suivi cette recommandation. En 2013, les deux vaccins sont recommandés chez tous les nourrissons de moins de 6 mois. Cependant en 2015, suite à de nouveaux cas de PV concernant des invaginations intestinales (47 en tout dont 2 décès), le vaccin n'est plus recommandé en France. Les décès sont liés à une prise en charge trop tardive de l'invagination intestinale et l'imputabilité du vaccin n'a pas pu être affirmée ni même exclue. Dans le même

temps, il est estimé que la vaccination entraînerait chez les enfants de moins d'un an 1 à 6 cas sur 100 000 d'invagination intestinale supplémentaire, la valeur de base dans cette population étant de 1/100 000. Au regard des changements constatés dans la tolérance du vaccin, le vaccin n'est donc plus recommandé chez les enfants de moins de 6 mois mais reste toujours commercialisé et donc disponible. Il est désormais recommandé aux pédiatres prescrivant le vaccin d'être particulièrement attentif la semaine suivant la vaccination période où le risque est le plus grand et d'informer les parents de ce risque. Toutefois, les données de pharmacoépidémiologie sont fluctuantes et ne parviennent pas à incriminer le vaccin et de nombreux pays européens continuent d'intégrer cette vaccination dans leur recommandation. L'invagination intestinale même si elle peut être grave reste, quand elle est prise à temps, sans grande conséquence (131). Certaines données publiées en 2019 et provenant d'une analyse Cochrane sont rassurantes quant à l'efficacité du vaccin ainsi qu'à sa sécurité d'utilisation (130). Les données épidémiologiques se renforçant au cours du temps, le coût du vaccin pouvant diminuer, il est possible que si de nouvelles preuves rassurantes concernant la sécurité du vaccin sont apportées que les recommandations évoluent de nouveau.

Pour les parents qui décident de faire faire le vaccin antirotavirus :

Les schémas de vaccination sont de deux doses concernant rotarix® et de trois doses concernant rotateq®. Le vaccin est un vaccin buvable qui peut être administré à partir de la 6^{ème} semaine suivant la naissance. Les EI indésirables fréquents sont : diarrhées légères, vomissements, irritabilité et fièvre légère.

Concernant l'invagination intestinale, c'est un type rare d'occlusion intestinale qui se produit lorsqu'une partie des intestins glisse dans un segment d'intestin adjacent (télescopage ou prolapse). Les symptômes sont les suivants : douleurs stomacales avec pleurs intenses (pouvant être brefs), vomissements, sang dans les selles, faiblesse ou irritabilité, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée. En cas de suspicion un avis médical est urgent.

10. Vaccination antigrippale et homéopathie

Certaines personnes refusant la vaccination antigrippale préfèrent se tourner vers l'homéopathie en ce qui concerne la prévention de la grippe et le traitement de ces symptômes. Les médicaments homéopathiques les plus prescrits par les médecins et

les plus demandés à la pharmacie concernant ces indications sont : l'oscillococcinum®, l'influenzinum, le sérum de Yersin®. En 2012, l'oscillococcinum® était le 14^{ème} médicament le plus vendu en officine en termes de valeurs (132) et l'influenzinum était le 2^{ème} médicament homéopathique le plus remboursé avec 5 532 910 de doses remboursées sur l'année (133). Ces chiffres laissent imaginer le recours important de la patientèle officinale à ce type de médicament que ce soit à la demande ou bien suite à une prescription médicale. Mis à part l'oscillococcinum qui est préparé toujours à la même dilution, l'influenzinum et le sérum de Yersin peuvent être retrouvés à différentes dilutions (5ch, 7ch, ...) et donc être prescrits avec des posologies différentes. La préparation de ces souches est effectuée à partir de technique de dilution/dynamisation à partir de souches du virus de la grippe ou bien d'extrait de foie ou de cœur de canard concernant l'oscillococcinum®. Une spécificité est notable concernant le médicament homéopathique. Cette spécificité est qu'un médicament homéopathique ayant une indication et souhaitant être remboursé n'a pas à fournir de résultats d'essais cliniques (134). Ainsi, un médicament homéopathique n'a pas à fournir la preuve de son efficacité. Les personnes plébiscitant ces traitements pourraient se sentir protégées du virus de la grippe en lieu et place du vaccin antigrippal sans que ces traitements homéopathiques aient fait leurs preuves. Ainsi, il semble raisonnable d'étudier dans la littérature scientifique les preuves apportées.

Concernant l'oscillococcinum®, il a été l'objet de plusieurs méta-analyses. Une des plus récentes a été publiée dans la revue Cochrane en 2015 (135). Celle-ci a permis la revue de plusieurs études dont des essais cliniques randomisés vs placebo. Les conclusions de cette analyse sont que l'oscillococcinum n'a pas montré d'efficacité supérieure à un placebo concernant la réduction des syndromes grippaux.

Quant à l'influenzinum, il a lui aussi fait l'objet de recherches concernant son efficacité dans la prévention des syndromes grippaux. Publiée en 2016 à la faculté de médecine de Marseille, une étude de cohorte a été menée sur 3 514 patients interrogés réparti en 2 groupes, ceux traités et ceux non traités par influenazinum. Les résultats de ces études vont dans le sens des précédentes déjà réalisées à ce sujet et concluent à l'absence de preuve d'efficacité dans la prévention des syndromes grippaux (136). Plus généralement, un consensus médical a été obtenu au sujet de l'homéopathie en 2017. Ce consensus fait état de l'absence de preuves d'efficacité concernant l'homéopathie en générale (137) et pointe le risque de l'homéopathie de

détourner les patients de traitements réellement efficaces bien que l'homéopathie n'ait pas d'effets indésirables. Le 28 juin 2019, la HAS a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement de l'homéopathie (138) et celle-ci sera définitivement déremboursée à partir de janvier 2021.

En conclusion, l'homéopathie ne constitue en aucun cas un médicament de substitution à la vaccination antigrippale et penser le contraire surtout lorsque l'on est ciblé par la recommandation vaccinale peut constituer un danger. Dans le cas des patients qui privilégient l'homéopathie dans la prévention de leurs syndromes grippaux, il est important d'expliquer qu'elle ne constitue pas un vaccin et de faire si nécessaire les rappels de base concernant la vaccination antigrippale.

11. Polémique sur la grippe A H1N1

Même si cet exemple de grippe pandémique commence à dater, tout le monde a entendu parler de la grippe espagnole de 1918-1919. Cette grippe due à la souche A(H1N1) a touché le monde entier et tué au moins 40 millions de personnes (plus que la guerre qui venait de se terminer). D'autres pandémies ont eu lieu depuis mais beaucoup moins sévères (1957 et 1968). Les pandémies grippales font partie du cycle « normal » de ce virus. Un nouveau type de virus fait son apparition et déclenche une pandémie et finit par remplacer les autres virus qui étaient en circulation. Chaque virus possède une pathogénicité propre et est donc plus ou moins dangereux. Le 11 juin 2009, l'alerte est lancée. Le réseau de l'OMS détecte un nouveau virus grippal de type A(H1N1)_{pdm09} résultant d'un mélange entre plusieurs virus d'origine aviaire, porcine et humaine. Ce virus est installé dans beaucoup de pays et une analyse des antigènes révèle que les anticorps dirigés contre les virus saisonniers A(H1N1) n'offraient pas de protection contre le virus pandémique. L'OMS déclenche ainsi son niveau le plus haut d'alerte (le niveau 6). Ce niveau 6 implique plusieurs mesures dont le travail en commun des laboratoires pour l'élaboration rapide d'un nouveau vaccin. Les pays occidentaux optent en grande partie pour des plans de vaccination de masse et la France se fixe comme objectif de couvrir à 75% la population avec deux doses. Deux vaccins sont alors achetés par la France un avec adjuvant et un sans adjuvant. La mortalité du virus A(H1N1) sera finalement similaire à celui d'un virus grippal saisonnier mais touchera plus particulièrement certaines catégories de personnes comme les femmes

enceintes et les obèses. Les décès imputables à cette nouvelle souche dans le monde et sur un an seront estimés en 2012 à environ 280 000 (139). Ces décès s'ajoutant à ceux de la grippe saisonnière. Même si la pandémie n'a pas été aussi redoutable qu'estimée par l'OMS, la CV atteinte par le plan de vaccination en France est désastreuse. Seulement 7,9% de la population a été vacciné. Au regard de l'échec de cette campagne de vaccination, il est important de comprendre ce qui a joué en sa défaveur pour éviter que cela ne se reproduise en cas de nouvelle pandémie surtout si celle-ci est plus grave.

Le choix du gouvernement de vacciner dans des centres de vaccination de masse et non chez les médecins généralistes a probablement joué en défaveur de la vaccination. En effet, il a été montré que les médecins dans leurs attitudes et conseils à leur patient vis-à-vis du vaccin contre grippe ont un impact positif sur l'acceptation de celui-ci. Une étude (140) menée *a posteriori* de la pandémie a eu pour but d'établir les causes du rejet de cette vaccination par la population. Seulement 17% des personnes sondées était en faveur de la vaccination anti A(H1N1) et 83% étaient contre. Dans les raisons citées par les personnes qui ne souhaitent pas être vaccinés on retrouve : la crainte concernant la sécurité du vaccin à 70% ; les effets secondaires que provoquent les vaccins à 68% ; la grippe n'est pas une maladie grave à 20% ; les vaccins manquent d'efficacité à 17% ; un professionnel de santé m'a conseillé de ne pas me vacciner à 15% ; je n'ai jamais eu la grippe à 15% ; je n'aime pas les piqûres 7% ; se faire vacciner est une perte de temps à 3.6% et 1.4% ont invoqué une raison médicale pour ne pas être vacciné. Ainsi, de ces chiffres on peut en déduire que la première préoccupation était que le vaccin ne soit pas sûr, il convient d'essayer de comprendre ce qui a pu influencer la population à émettre cette crainte.

Au moment de l'épidémie, une couverture massive des médias concernant l'événement fut mise en place. Deux positions médiatiques se distinguaient alors. D'un côté, une couverture médiatique qui mettait l'accent sur les risques de la grippe (nombre d'hospitalisation et décès), l'encouragement des institutions de santé et du gouvernement à se faire vacciner en masse. De l'autre côté, la lumière était portée sur les risques associés au vaccin antigrippal comme le syndrome de Guillain-Barré, le manque de connaissance sur les adjuvants utilisés, l'autorisation accélérée de mise sur le marché et les liens avec l'industrie pharmaceutiques. L'efficacité du vaccin était elle aussi questionnée avec la nécessité de faire un rappel.

D'autres études ont montré que la couverture médiatique des risques liés à une maladie influence la perception que la population a de celle-ci (141). Grossièrement, plus une maladie est relayée dans les médias plus celle-ci est perçue dangereusement, la maladie pouvant être substituée par les effets secondaires et indésirables du vaccin. Dans le cas de la grippe pandémique A(H1N1) de 2009, la sur-couverture médiatique des risques potentiels du vaccin associée à une lacune dans la communication des autorités sur la sécurité du vaccin dès le lancement de la campagne de vaccination ont fortement influencé la mauvaise CV. Dans un second temps, le fait de ne pas être passé par les professionnels de santé et les structures habituelles de vaccination a également impacté négativement la vaccination car une partie de la population avait pris pour habitude de se rendre chez le médecin pour la vaccination antigrippale saisonnière et un lien de confiance avait ainsi été instauré.

12. Biais négatif du cas rapporté (142)

Une des stratégies courantes des défenseurs de la non-vaccination est l'utilisation de cas rapportés. Elle consiste à diffuser des témoignages d'individus qui sont souvent des enfants et pour qui la vaccination les aurait blessé et/ou aurait laissé des séquelles. L'utilisation des cas rapportés pose un problème chez le lecteur en modifiant la perception du risque qu'il a de la vaccination. Cette modification est présente même si l'individu a à disposition la probabilité réelle du risque de survenue de l'évènement indésirable sous les yeux. Plus les récits de cas rapportés sont nombreux, plus la perception du risque est présente et moins la personne aura l'intention de se faire vacciner. Ce type de raisonnement est biaisé car il est quantitativement incorrect. En effet, de simples cas rapportés sur des petits échantillons ne devraient avoir aucune incidence lorsqu'on les compare à des études menées sur des milliers de personnes. Toutefois, en psychologie il a été montré que l'Homme avait du mal à imaginer et manipuler les grands nombres. Ainsi, les personnes soumises aux cas rapportés recalculent instinctivement une nouvelle proportion du risque vis-à-vis d'un plus petit échantillon présent dans leur « environnement » pour avoir une image du risque plus facilement manipulable par l'esprit. De plus, la rencontre régulière de cas rapportés sur divers sites ou médias d'information permet d'entretenir le biais négatif sur le long terme. En revanche, les recherches sur ce domaine ont montré que si la quantité de cas rapportés

d'événements indésirables diminue, la perception du risque vaccinal diminue elle aussi et l'intention de se vacciner augmente. Il a été également prouvé que la perception de la gravité de la maladie ainsi que la vulnérabilité de l'individu face à celle-ci n'altèrent pas la représentation des risques liés aux vaccins. Cependant, la vulnérabilité et la gravité de la maladie perçues par l'individus ont un impact sur l'intention de se vacciner. Ainsi, plus la maladie est vue comme une maladie grave et/ou la personne se sent vulnérable à celle-ci plus elle sera en intention de se faire vacciner. Il y a donc une grande différence psychologique entre la perception de la probabilité 'brute' d'être infecté et le fait de se sentir à risque vis-à-vis de la maladie. La 'chance' offerte par ce biais est qu'il est réversible. Ainsi, si la proportion d'événements indésirables rapportés diminue au regard de la proportion d'événements relatants des vaccinations s'étant bien déroulée, la confiance dans la sécurité des vaccins peut s'améliorer. Par contre il est clair que sur internet et dans les médias le nombre de cas rapporté est sur-représenté. Il serait intéressant pour des campagnes futures de santé publique de s'appuyer sur des cas rapportant des vaccinations où tout s'est bien passé et favoriser le retour d'expériences positives.

13. Économie, procédure de remboursement et de recommandations (143)

Pour répondre à l'argument du lobbying pharmaceutique quant aux procédures de mise sur le marché, remboursement et de recommandation, il est important de faire un point sur les institutions en charge des dossiers. Le système est complexe (figure 41) et intègre beaucoup d'acteurs pour une décision finale qui peut prendre relativement beaucoup de temps. Initialement, le vaccin suit le même parcours qu'un médicament classique jusqu'à l'obtention de l'AMM délivrée par l'ANSM ou EMA (European Medicine Agency). L'AMM permet de statuer sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin. Ensuite, le prix et la hauteur du remboursement sont discutés par le comité économique des produits de santé et la commission de transparence de la HAS. Ces derniers estiment le service médical rendu et l'amélioration que le vaccin apporte. De manière simplifiée, le prix est discuté entre les industriels et les institutions en fonction du marché auquel ils accèdent, les investissements de développement du vaccin, l'implication dans la politique publique et la surveillance du produit de santé.

En ce qui concerne les recommandations vaccinales, comme vu précédemment dans la partie calendrier vaccinal, elles sont établies par le CTV. Lors de l'AMM ou en cas de modification d'AMM, un dossier est déposé par le laboratoire au CTV qui l'examinera en vue d'étudier les recommandations. Outre ces demandes, le CTV peut s'autosaisir d'un dossier après approbation du collège du haut conseil de santé publique (HCSP) pour éditer de nouvelles recommandations (ex : recommandation de la vaccination chez les immunodéprimés). Toutefois, dans la majorité des cas il s'agit de la direction générale de la santé qui saisit le CTV (Ex : vaccination contre le méningocoque B lors d'une épidémie dans la région de Dieppe et édition de recommandation concernant l'utilisation du vaccin MenBvac®). Lorsque le CTV a étudié le dossier du vaccin il émet un avis à la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP qui le validera ou non. L'avis du CTV tient compte : des avancées technologiques en cas de nouveau vaccin ; de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France et dans les pays étrangers ; des recommandations internationales (OMS notamment) ; de l'évaluation du rapport bénéfices-risques des vaccinations à partir des études de pharmacoépidémiologie et modélisation, et éventuellement des études médico-économiques ; de l'organisation du système de soins et de prévention. L'avis remplit pour nature de déterminer ; si le vaccin sera intégré au calendrier vaccinal français et si celui sera recommandé ou non voire obligatoire ; la généralisation ou ciblage sur des populations à risque ; l'âge de la vaccination ; le nombre de doses ; la périodicité éventuelle des rappels ; le suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination. Cet avis peut comporter une demande de pharmacovigilance renforcée en cas d'alerte ou de doute sur un effet secondaire potentiel. Pour finir, la décision finale sera prise par le ministre de la santé, au regard des avis émis. En cas d'approbation, un arrêté inscrit le vaccin sur la liste des spécialités médicales admises au remboursement. Un autre arrêté fixe le prix, et le nouveau vaccin est ajouté au calendrier vaccinal publié au Bulletin officiel du ministre chargé de la Santé. Tous les membres des commissions citées précédemment sont soumis à des déclarations publiques d'intérêts annuelles. Ces déclarations sont consultables en ligne. Chaque déclaration est analysée et des liens d'intérêts déclarés il sera défini leur compatibilité avec les fonctions et missions exercées. D'après le ministère de la santé cela permet :

- De « renforcer la transparence de l'action publique, en assurant la publicité des liens d'intérêts entretenus par les décideurs et experts sanitaires, »
- « À l'administration de garantir l'impartialité et l'objectivité des personnes qui participent à la décision et à l'expertise sanitaires, en procédant en amont à l'analyse des liens d'intérêts déclarés au regard des dossiers examinés ou des fonctions exercées. »

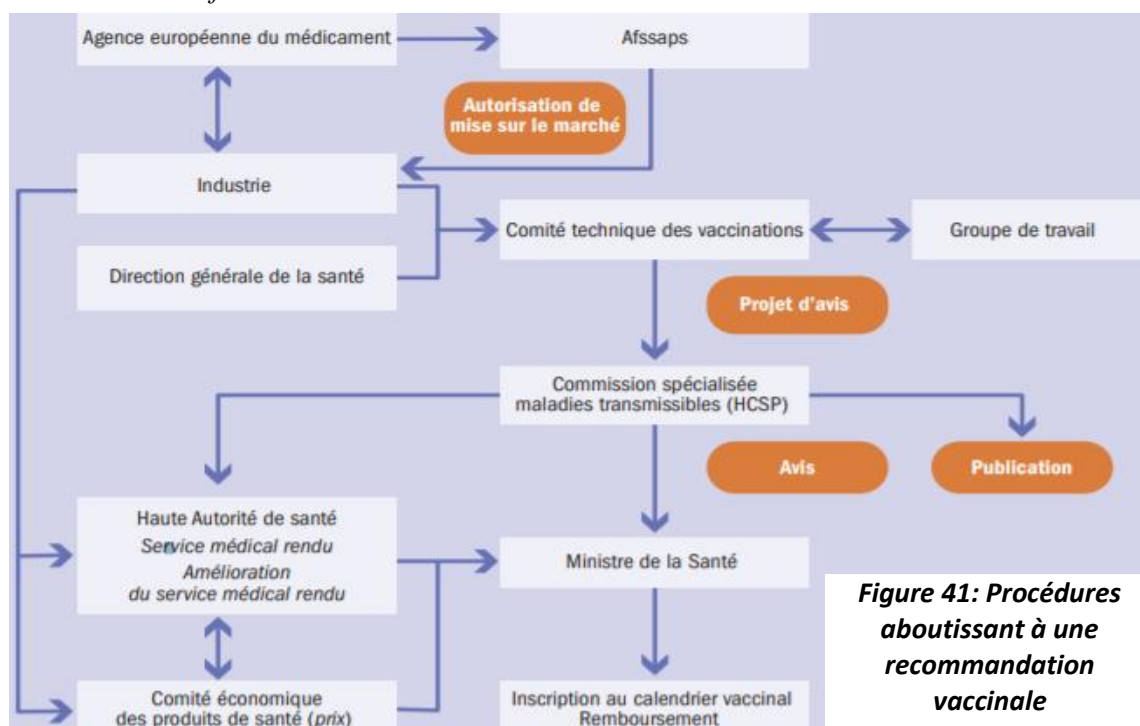


Figure 41: Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale

Il est souvent fait des reproches au sujet de l'obligation vaccinale chez les nourrissons et son impact financier sur les laboratoires pharmaceutiques. Il est reproché à la ministre de la santé d'avoir élargi l'obligation vaccinale pour « engraisser » les laboratoires pharmaceutiques. Le marché des vaccins représente seulement 2 à 3% du marché mondial des médicaments. En France, le montant remboursé des vaccins a atteint 310 millions d'euros en 2016 contre 338 millions d'euros en 2013 (144) ce qui représente environ 1% de la consommation en médicament. Le chiffre d'affaire global de la vente de vaccins en France s'est établi à 426 millions d'euros en 2016 et est en baisse de 8% par rapport à 2012. Cette baisse est notamment liée à certaines modifications du calendrier vaccinal notamment une diminution du nombre de rappels (ex : DTP). Concernant l'obligation vaccinale, le surcoût engendré serait de 12 millions d'euros, car pour 70% des nourrissons la CV était déjà complète. La mesure prise par la ministre représente alors une hausse du budget des remboursements de vaccin de 3,9% si on se fie au chiffre de 2016. Au regard du budget dépensé en 2017 par l'assurance

maladie dans le remboursement du médicament (28 milliards) (145) ceci représente 0.04%. Le chiffre d'affaire mondial concernant les vaccins s'est établi à 25 milliards de dollars en 2016 (146). L'industrie du vaccin en Europe produit 90% des vaccins utilisés dans le monde et exporte 84% de ceci. En tenant compte qu'un vaccin nécessite des coûts supérieurs en recherche et développement (20% du chiffre d'affaire du laboratoire fabricant des vaccins), il est très clair que l'obligation vaccinale des nourrissons ainsi que le marché du vaccin en France ne représente pas un « jackpot » financier comme il a pu être dit par certains politiques (147) puis repris par les défenseurs de la non vaccinations.

C. Renforcer l'adhésion vaccinale et réinformer

1. Des mesures globales, étatiques

En 2018, lors du rapport annuel de la cour des comptes (144), celle-ci a édité un chapitre entier sur la place de la vaccination en matière de santé publique et les stratégies à mettre en œuvre pour restaurer la confiance.

Ainsi, la cour des comptes souhaite « Réunir les conditions d'un renforcement durable de la confiance » à travers plusieurs axes.

a) Mobiliser les différents professionnels de santé pour en faire des relais de la politique vaccinale et instaurer un suivi informatif.

La cour des comptes appelle à la simplification du parcours vaccinal en ville. Cette simplification ferait dans un premier temps appel à un élargissement des compétences de vaccination à certains professionnels de santé comme les SF, les infirmiers et les pharmaciens. Les pharmaciens pouvant depuis cette année vacciner contre la grippe à la suite d'une expérimentation régionale concluante. Les SF, peuvent vacciner les femmes enceintes, l'entourage proche du nourrisson et le nourrisson jusqu'à 8 semaines après l'accouchement. Les

infirmiers peuvent eux effectuer des rappels sans prescription chez des personnes de plus de 65 ans ou en ALD.

Concernant les SF, il serait possible d'imaginer une visite en suite de couche avec la possibilité de vaccination contre la grippe et la coqueluche pour l'entourage direct de l'enfant.

Des lacunes dans le suivi du parcours de vaccination constituent également un frein à la vaccination. Les patients se souviennent rarement de leur vaccination, égarent leur carnet de santé ou de vaccination et peuvent changer de médecin traitant ce qui rend difficile le suivi. Même si certaines initiatives informatiques ont été opérées, celles-ci ne progressent que peu (mesvaccin.net par exemple). Il devient ainsi nécessaire de mettre en service un outil simple de suivi et de partage du statut vaccinal.

Aujourd'hui, en France le système actuel de suivi de la vaccination permet grâce aux enquêtes scolaires et à l'analyse des certificats de santé (se rapporter au chapitre couverture vaccinale) de connaître l'état de la CV chez les nourrissons jusqu'à l'adolescence. Ce système de suivi est toutefois peu réactif face au changement de recommandations vaccinales, comporte un important délai entre la vaccination et son évaluation (années) et ne permet pas un suivi géographique optimal. Les grandes lacunes de ce système étant surtout l'absence de suivi régulier dans la population adulte et l'absence de dossier informatique regroupant les informations de vaccination, dossier qui serait accessible aux professionnels de santé. Depuis quelques temps, la France et d'autres pays européens réfléchissent à la mise en place d'un système d'information pour la vaccination (SIV), à l'établissement de recommandations vaccinales communes, d'un carnet de vaccination commun (148). Mettre en place un SIV semble plus que jamais possible en France notamment depuis la mise en place du dossier médical partagé. Les bénéfices de la mise en place d'un SIV sont :

- La sauvegarde de l'historique vaccinal individuel
- La consolidation des différents vaccins administrés par les différents professionnels de santé
- La détermination des vaccins qui auraient dû être faits ou qui devraient l'être
- L'élimination du papier
- L'élimination de la sous et sur-vaccination

- La détermination des taux de CV
- La notification des EI
- L'établissement des certificats officiels de vaccination
- La gestion et l'approvisionnement et prévision des besoins en vaccins
- Une aide à l'identification de stratégies
- La recherche

Les ruptures d'approvisionnement en vaccin amènent à des difficultés dans le respect des recommandations vaccinales et peuvent induire une certaine hésitation chez les patients. Il est du rôle des institutions publiques comme l'ANSM et plus largement de l'EMA d'imposer des règles contraignantes vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques pour disposer de stock suffisant et de délais d'approvisionnement raisonnables.

Il serait souhaitable que les médecins, jusqu'à présent piliers de la vaccination, constituent un stock de vaccins dans leur cabinet pour pouvoir vacciner sur le fait. Le patient une fois vacciné pourrait se rendre dans une officine proche pour reconstituer le stock du médecin. Ceci permettrait de limiter les démarches pour le vacciné et le vaccinant et ainsi d'éviter l'échappement. On pourrait également imaginer une distribution régulière de vaccins chez les médecins par les pharmacies alentours ou les grossistes répartiteurs. De même pour les pharmacies hospitalières, la vaccination pourrait avoir lieu directement après le diagnostic d'une pathologie faisant entrer le patient dans les recommandations vaccinales.

b) Impliquer l'éducation nationale

Lieu d'éducation sur la santé et de suivi de celle-ci, l'école constitue un lieu idéal pour informer et suivre la vaccination ainsi que la pratiquer. En 2016, le comité d'orientation de la concertation citoyenne a préconisé l'utilisation de l'école comme lieu de vaccination au regard des expériences concluantes en Grande-Bretagne, Australie ou encore en Suède. Toutefois, la diminution régulière du nombre de médecins scolaires liée au départ à la retraite sans remplacement peut rendre la tâche plus difficile.

Dans les pays où la vaccination contre l'HPV a été mise en place en l'école (18 pays européens), le Royaume-Uni (RU) est celui qui a les meilleurs résultats. Cette mesure est particulièrement adaptée car elle permet d'atteindre les populations cibles directement et notamment à l'écart des parents. Au RU, deux types de schéma vaccinaux sont proposés. Une proposition systématique à la rentrée scolaire dès l'âge de 12 ans et en parallèle une proposition de rattrapage jusqu'à l'âge de 18 ans.

Entre autres, l'école permet de combattre efficacement les inégalités sociales et territoriales de santé. Par exemple, le programme britannique a obtenu une couverture uniforme sur l'ensemble du territoire, quel que soit le niveau de précarité des zones géographiques dont dépendent les écoles.

Si la vaccination s'inscrit dans le projet scolaire avec notamment des actions de prévention, sensibilisation, formation elle pourrait avoir un impact très important sur sa perception par les futurs adultes. Il a par exemple été proposé une journée de sensibilisation à la vaccination dans les écoles à l'occasion de la semaine européenne de la vaccination (148).

c) Faire évoluer l'information et la communication des institutions

L'information et la communication sont sûrement les deux piliers sur lesquels doit se reposer une réponse adaptée à l'hésitation vaccinale et à l'antivaccinisme. Pour pouvoir restaurer une confiance et la consolider, l'information se doit d'être fiable, transparente, facile d'accès et surtout réactive. Les nouveaux médias et les réseaux sociaux qui causent tant de tort à la vaccination en diffusant des rumeurs et des informations biaisées ne sont pas le problème absolu. En effet, ces derniers peuvent être utilisés en sens inverse dans une politique d'information médicale et de réponse en continue. En un sens, développer « une guerre d'influence » fondée sur des réponses informatives qualitatives fournies par la recherche scientifique. Par exemple, lors de l'affaire Wakefield concernant le vaccin ROR, même si les rumeurs concernant le lien probable avec l'autisme ont été démenties scientifiquement, les rumeurs ont quant à elles continué à être diffusées et amplifiées par les réseaux sociaux. Une utilisation adaptée par les autorités de santé de ces mêmes réseaux pour répondre à la

rumeur aurait pu être d'une grande efficacité et aurait probablement partiellement limité la diffusion et les conséquences de cette polémique. Des études récentes dont une publiée en 2016 (149) ont montré comment pouvait être utilisé internet pour promouvoir la vaccination. Internet permettrait par l'analyse quantitative et qualitative des recherches (figure 42) et des publications de mettre en avant un éventuel effet indésirable mais il permettrait aussi d'identifier les sources d'inquiétudes concernant la vaccination, les zones géographiques plus ou moins concernées dans le but d'établir une réponse adaptée.

VACCINS

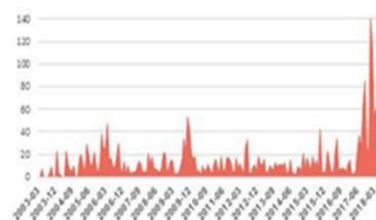
SYNTHÈSE DES RÉSEAUX SOCIAUX AOÛT 2018

LES CHIFFRES-CLÉS

2691 messages analysés
4 pays : France, Belgique, Suisse, Canada
30 sources surveillées*
8 relations identifiées



ÉVOLUTION DU NOMBRE DE MESSAGES



TOP 10 DES CONCEPTS MÉDICAUX



COMMUNAUTÉ DE PATIENTS

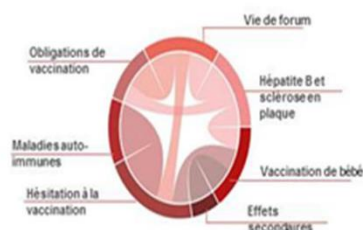
CARACTÉRISTIQUES

1413 Internaute
1,9 Posts/auteur
20 Auteurs actifs

THÈMES DES TOPS USERS

1 – OBLIGATION DE VACCINATION
2 – VACCINATION DE BÉBÉ
3 – MALADIE AUTO-IMMUNE

THÈMES DES DISCUSSIONS



TOP 5 DES VACCINS CITES



DETEC'T PROPOSE

L'étude de l'observance de la vaccination
Identification des leviers d'observance
Identification des freins à la prise du produit

L'étude des effets indésirables rapportés par les internautes

*Sources surveillées : Aboute, Doctissimo, Au féminin, E-santé, Santé médecine, Bébé patient, Patient Co UK, Steady Health, Planète santé, Creapharma, Futura Sciences...

DETEC't

KAP CODE
CONNECT YOUR HEALTH

Figure 42: Exemple d'observation et d'analyse du trafic sur les réseaux sociaux source : KAP Code

Ainsi, si des outils de qualité sont développés, les professionnels de santé pourraient s'appuyer sur ceux-ci pour répondre rapidement et de manière probante à une personne prise aux doutes et/ou en recherche d'information. Santé publique France a mis en œuvre depuis 2012 une communication sur les réseaux sociaux. Toutefois, santé publique France semble ne pas vouloir pousser

l'initiative plus loin par peur de décrédibiliser la parole publique de l'institution et le ministre chargé de sa tutelle. En effet, lié au fonctionnement sous forme de tutelle, il pourrait être reproché à l'institution un manque d'indépendance. Aujourd'hui, d'après le rapport de la cour des comptes, l'institution la plus en mesure de répondre à ces défis serait la haute autorité de santé (HAS) de par son caractère indépendant et scientifique.

D'autre part il pourrait s'avérer utile d'encourager les groupes favorables à la vaccination sur les réseaux sociaux de manière à équilibrer la balance dans la diffusion de contenu sur les vaccins et que les groupes anti-vax n'aient alors pas le monopole des discussions. Comme vu dans l'étude sur le biais du cas rapporté, promouvoir des témoignages où la vaccination s'est bien déroulée ainsi que des témoignages de drames liés à la non vaccination pourrait avoir un impact notable sur l'hésitation vaccinale. Dans l'étude de Duteil et al. (148) de 2019 il supporte l'idée que ces messages pourraient être diffusés par des étudiants en médecine et en pharmacie au cours de leur service sanitaire et préalablement formés sur la vaccination.

d) Stimuler les recherches en rapport avec la vaccination et notamment l'aspect sociologique

En stimulant la recherche sur les vaccins, on augmente leur efficacité et leur sécurité d'emploi. Ces prérequis constituent des facteurs clefs pour augmenter l'adhésion vaccinale. En 2012, le consortium CoReVac qui rassemble des institutions comme le CNRS, le CEA ou l'institut Pasteur a été fondé dans l'idée d'encourager et faciliter la coordination sur la recherche. Elle rassemble des acteurs de différents horizons (sciences fondamentales, précliniques, translationnelles, cliniques, épidémiologiques, humaines et sociales, des acteurs de recherche privée et des institutions de santé publique), tous impliqués dans la recherche vaccinale.

Cependant, face au scepticisme vaccinal grandissant, il serait nécessaire de stimuler la recherche en sciences sociales et humaines qui ne représentait que 8% des recherches sur la vaccination en 2016 en France. Une meilleure connaissance des processus sociologiques et humains menant à l'hésitation vaccinale et le suivi de son évolution, permettrait d'adopter des mesures

préventives plus efficaces quant à celle-ci. Comme par exemple l'étude des biais cognitifs en lien avec les messages contre la vaccination et la diffusion de fausses informations.

Les rencontres nationales de pharmacologie et de recherche clinique pour l'innovation thérapeutique et l'évaluation des technologies de santé de 2018 également appelées « Les ateliers de Giens » ont permis à beaucoup d'acteurs du consortium CoReVac de se rencontrer. À la suite des ateliers de Giens

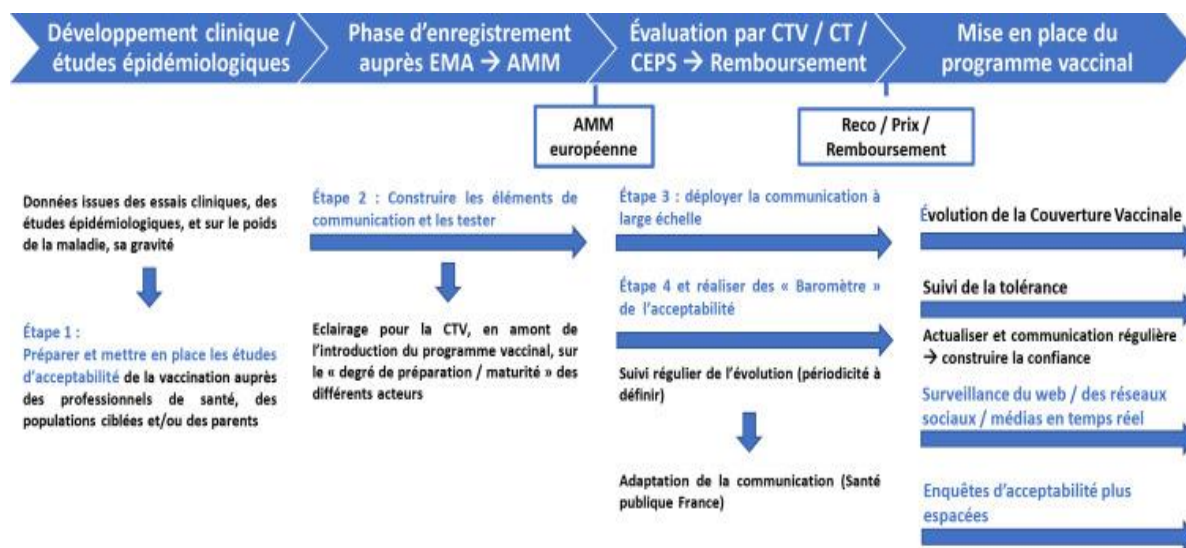


Figure 43: Mise en place d'études liées aux sciences humaines et sociales en parallèle du développement et de la commercialisation des vaccins. Sources : (148)

plusieurs propositions ont été faites dans le sens du développement de l'aspect sociologique et humain de la vaccination. Il est ainsi proposé d'intégrer une recherche systématique et précoce dès les phases cliniques de développement du vaccin et de poursuivre à la suite de la mise sur marché des études sur le cadre sociologique et humain (figure 43).

L'intérêt d'obtenir ces données de manière précoce est alors double. D'un côté, cela permet d'évaluer tous les facteurs à prendre en compte au niveau psychosocial pour rendre les décisions plus pertinentes vis-à-vis du programme de vaccination. De l'autre côté, cela permet de tester et d'adapter les outils de communication en fonction de la population cible ainsi que d'évaluer la perception du programme vaccinal.

e) Conclusion

Comme le laisse entendre le nombre important de facteurs influençant l'hésitation vaccinale, la réponse ne peut être que multifactorielle elle aussi. La multiplication des « points d'accès » à la vaccination ainsi que l'accroissement du nombre de professionnels de santé compétents pour vacciner permet d'augmenter la commodité de l'acte vaccinal chez l'enfant mais surtout chez l'adulte chez qui les CV sont moins bonnes. Étudier l'hésitation vaccinale dans ses formes les plus diverses par plus de recherche fondamentale en sciences humaines et sociales et instaurer un suivi de son évolution au cours du temps permettra d'établir une réponse plus en capacité de prévoir et de s'adapter à la situation. Cette étude de l'hésitation vaccinale couplée à une communication sur les nouveaux médias plus marquée, efficace et rapide dans la diffusion de messages concernant la sécurité des vaccins sur des bases scientifiques solides et indépendantes apportera sans doute une plus grande confiance et complaisance de la population face au vaccin. Ainsi, la complaisance, la confiance et la commodité qui définissent les principaux moteurs de l'hésitation vaccinale selon l'OMS seraient améliorées.

2. La place du pharmacien

Depuis peu, le pharmacien se retrouve de plus en plus impliqué dans la vaccination. Outre son rôle historique dans la délivrance du vaccin, le pharmacien est amené aujourd'hui à pratiquer la vaccination antigrippale au sein de l'officine. Cette nouvelle mission est une petite rupture de paradigme dans le monde de la pharmacie car celle-ci fait pratiquer un acte de soin au pharmacien qui était alors jusque-là exclu de ces processus.

a) Le pharmacien, source d'information et professionnel de santé inspirant confiance

En Europe, médecins et pharmaciens sont les deux principales sources plébiscitées par la population pour obtenir des informations sur les médicaments (figure 44). L'information distillée par ces derniers au regard des effets

secondaires des médicaments est également perçue comme fiable à très fiable à hauteur de 85%. En troisième position, c'est internet qui est la source d'information la plus adoptée (150). Même si celle-ci n'est pas reconnue de manière sensible comme une source fiable, la désinformation qui y règne appelle les professionnels de santé et notamment les pharmaciens à jouer leur rôle d'information et d'éducation du patient. L'enquête officinale de son côté confirme ce rôle à jouer par le pharmacien avec 30% des patients qui sollicitent une information de leurs professionnels de santé. Les pharmaciens semblent accueillir favorablement cette mission. De la sorte, 90% des pharmaciens sondés essaient déjà de convaincre du bienfondé de la vaccination les patients portant des réticences envers celle-ci.

Trois points essentiels sont tout de même à évoquer au sujet de la dispensation de l'information par le pharmacien.

Premièrement, les questions posées à la pharmacie peuvent être très techniques au sujet des vaccins. En conséquence, ces questions vont soit nécessiter de faire des recherches précises extemporanément ou d'avoir une connaissance approfondie de la vaccination pour y répondre directement.

Deuxièmement, dans l'enquête officinale les patients désiraient être majoritairement (35,3%) informés par le biais de site internet gouvernementaux ou indépendants. Dans ce cas précis, le pharmacien ne doit pas passer à côté d'une réponse et doit être en mesure de citer des sources d'information fiables sur internet pour que le patient puisse faire ses recherches dans un cadre favorable.

Troisièmement, la méthode de communication à adopter avec le patient doit être soignée au risque sinon de renforcer ses hésitations et ses craintes.

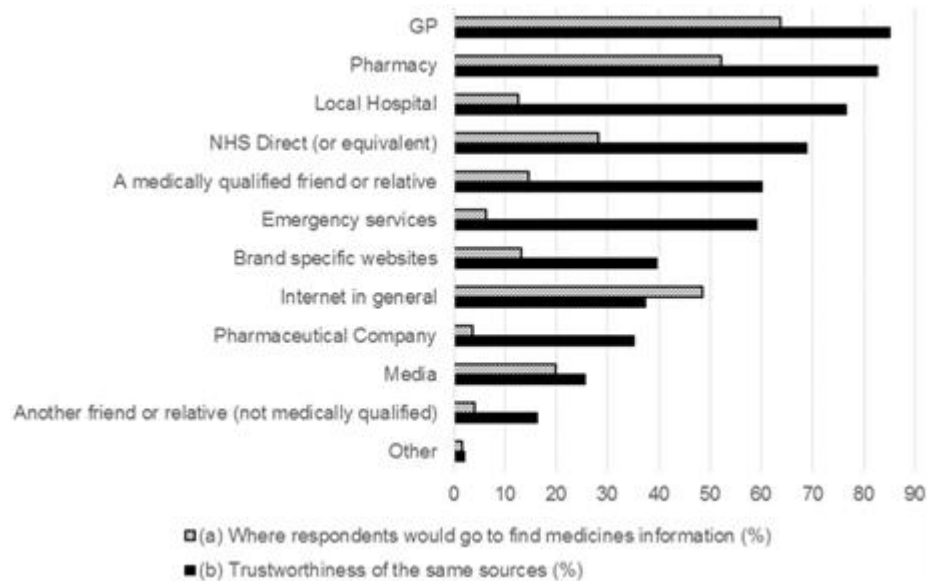


Figure 44: Les principales sources d'information médicales en Europe et la confiance accordée à celle-ci. Source : (150)

b) Le pharmacien, un acteur central dans la vaccination.

La densité du maillage officinal permet aux pharmaciens d'être présents quasiment partout sur le territoire. De cette présence et avec l'accentuation des déserts médicaux en France ces derniers temps, l'implication et la prise de compétence croissante des pharmaciens dans la vaccination semble inévitable. La volonté de multiplication des points d'accès à la vaccination et l'élargissement des compétences vaccinales à de nouveaux acteurs de santé est en adéquation avec la profession de pharmacien officinal. La formation scientifique approfondie notamment sur les sujets du médicament, de la galénique, de l'infectiologie et de la santé publique font du pharmacien un acteur déjà en grande partie compétent pour répondre aux questions et mener une vaccination dans un cadre sécurisé. Sa grande disponibilité est également un atout en sa faveur car elle permet au patient de s'entretenir à tout moment avec son pharmacien.

Le pharmacien a aujourd'hui de multiples rôles dans la vaccination. Il doit :

- Gérer l'approvisionnement en vaccins, le tout joint au respect de la chaîne du froid et aux risques de rupture d'approvisionnement.

- Dispenser le vaccin au patient.
- Informer le patient sur les modalités de conservation et d'utilisation.
- Informer et surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables. (Pharmacovigilance, diffusion et mise en œuvre des alertes sanitaires)
- Vérifier les précautions d'emplois ainsi que les contre-indications au regard des antécédents et de l'historique médicamenteux du patient.
- Pratiquer la vaccination antigrippale sur les personnes ciblées par les recommandations si celles-ci le désirent.

En plus de ces missions, le pharmacien a une multitude de rôles implicites à jouer qui ont un intérêt particulier lors d'hésitation vaccinale :

- L'écoute du patient ;
- L'éducation thérapeutique et médicale du patient ;
- La prévention et le dépistage de certaines maladies notamment de possibles MPV ;
- La collaboration avec tous les professionnels de santé ;
- Le respect du secret médical ;
- La gestion et la prévention d'effets indésirables ;

Le pharmacien lors de l'écoute du patient et de la délivrance du vaccin est alors directement susceptible d'être confronté à des cas d'hésitation vaccinale. Il devra être capable de relever les indices qui permettent d'établir cette hésitation.

Voici quelques exemples :

- Si l'on pose la question de la date prévue de vaccination lors de la délivrance du vaccin et que le patient répond de manière évasive qu'il ne sait pas trop quand il fera le vaccin, peut-être qu'il désire retarder sa vaccination voire ne pas la faire du tout par crainte d'effets indésirables.
- Le patient présente une ordonnance avec plusieurs produits prescrits dont un vaccin mais celui-ci ne veut pas du vaccin dans l'immédiat, compte t'il venir le chercher plus tard ?

- Lors de la campagne de vaccination antigrippale on peut demander aux personnes ciblées par les recommandations si celles-ci ont bien reçu leurs bons de prise en charge et si elles désirent prendre rendez-vous à l'officine pour effectuer la vaccination. Auquel cas si elles refusent, il peut être bon de sonder les motivations de ce refus.

Ces exemples permettent dans une certaine mesure l'établissement d'un dialogue avec le patient sur la vaccination mais aussi d'augmenter le recrutement pour la vaccination à l'officine ou bien à l'extérieur.

c) Une nécessité de formation en vaccinologie

Le pharmacien est donc une pierre angulaire de la politique vaccinale. Ces recommandations tout comme celles du médecin généraliste sont souvent citées comme raison motrice de la vaccination. Toutefois, des lacunes dans la connaissance des programmes vaccinaux, des recommandations et dans les connaissances en vaccinologie peuvent être un frein à la vaccination. En effet le professionnel de santé ayant de moindres connaissances en vaccinologie n'osera pas s'aventurer sur ce terrain et apportera des réponses de moins bonne qualité aux interrogations de son patient. Chez les médecins généralistes, une moins bonne connaissance en vaccinologie est associée à plus de scepticisme sur la vaccination (52). La même idée a pu être retrouvée chez les étudiants en pharmacie, les étudiants qui estimaient avoir reçu une moins bonne formation étaient moins favorables à la vaccination. Pour 32% d'entre eux, la formation reçue en vaccinologie durant leurs études était très insuffisante et seulement 43% en étaient satisfaits (151). Il est fort probable que ce lien soit également démontrable chez les pharmaciens d'officine déjà en exercice. Dans l'étude, 23% d'entre eux estimaient ne pas être assez informés sur la vaccination. De ce fait, il semble impératif d'assurer une formation complète en vaccinologie chez les pharmaciens en poste ainsi que chez les étudiants en formation. Ainsi, formation continue et formation universitaire devront aller de pair.

i. La formation initiale

Plébiscitée par 66,8 % des étudiants (151), cette formation pourrait-être proposée en fin d'étude (en 5 ou 6^{ème} année) pour les étudiants qui désirent exercer en milieu hospitalier et officinal. La formation qui s'établit en fin d'études pourra alors s'appuyer sur des bases déjà solides d'infectiologie, d'immunologie ainsi que des notions de santé publique. La formation devra évidemment explorer les bases de l'épidémiologie vaccinale, de l'infectiologie des MPV, l'intérêt du calendrier vaccinal et surtout elle devra aborder l'aspect social et humain de la vaccination en offrant les moyens de convaincre la population à l'intérêt de la vaccination.

ii. La formation continue

La formation continue des professionnels de santé est indispensable par plusieurs aspects. La dégradation des connaissances au cours du temps peut faire douter le pharmacien dans ses réponses et ses conseils, il est alors nécessaire de consolider régulièrement ses acquis. Le développement de nouveaux vaccins et de nouveaux adjuvants coexistent avec de nouvelles recommandations ainsi que de nouveaux aspects sécuritaires qu'il faudra que le pharmacien maîtrise. L'évolution du discours anti-vax au fil du temps et de la balance bénéfice/risque des vaccins devront eux aussi être régulièrement revus pour pouvoir répondre rapidement et efficacement aux patients. La formation continue pourra alors être abordée sous deux formes. Une forme prenant l'apparence de recherche personnelle par le pharmacien via des sites aux contenus scientifiques et médicaux sûrs. Une autre forme s'inscrivant dans un système de formation professionnelle continue via des organismes de formation.

d) Utilisation de l'entretien motivationnel comme moyen de communication

Les futurs parents, les parents d'enfants devant être vaccinés et les patients en général sont demandeurs d'information sur la vaccination (152). L'enquête officinale va aussi dans ce sens avec 48,1% des patients qui estiment ne pas être assez informés. Les patients réclament en majorité des informations présentant de manière impartiale les bénéfices et les risques de la vaccination. Les patients préféreraient que ces informations soient délivrées dans un format clair et concis dans un large panel de lieux. Dans un second temps, les patients désirent obtenir ces informations dans des délais suffisants avant chaque rendez-vous pour la vaccination (152). La confiance élevée envers les pharmaciens et le cadre de la pharmacie se prête tout particulièrement à ces demandes. Toutefois, une mauvaise communication avec les professionnels de santé peut avoir des effets négatifs sur la vaccination. Pour ces raisons, il semble louable de mettre en place un entretien motivationnel (EM) entre le patient se posant des questions, désireux d'information, voir réfractaire à la vaccination et le pharmacien au sein de l'officine.

Le pharmacien a de multiples opportunités pour proposer un EM avec son patient :

- Lors du passage à la pharmacie avec une prescription de vaccin. Le pharmacien peut dans ce cas proposer un rendez-vous rapide pour discuter de la vaccination en question si le patient le désire. Ce délai peut permettre ainsi au pharmacien de s'informer plus en détail s'il le juge nécessaire.
- Lorsque le pharmacien décèle une hésitation vaccinale comme citée dans les exemples précédents. L'EM pourrait être très pertinent dans le cas d'un délai ou d'un refus de vaccination antigrippale. En effet, le pharmacien pourrait se former en amont de la saison grippale et de ce fait proposer un EM directement au comptoir.
- Lors d'un passage à la pharmacie de futur parent. Il pourrait être intéressant de leur proposer un EM avant l'accouchement

pour discuter des vaccinations obligatoires ainsi que des stratégies de cocooning concernant la coqueluche et la grippe.

- La demande d'EM pourrait être spontanée s'il est par exemple disposé des affiches informatives sur la réalisation de ces entretiens au sein de l'officine. Le texte pourrait être par exemple : « *Dans cette pharmacie, on discute vaccination. Demandez un entretien.* », « *Des questions sur la vaccination ? C'est tout à fait normal. Venez en discuter avec votre pharmacien.* », « *Futurs parents ? Des vaccins à faire ou un voyage de prévu ? Posez vos questions au pharmacien.* »

Les intérêts dégagés par la mise en place des EM seraient multiples et partagés entre le patient, le pharmacien et la population générale. Le patient serait ainsi rassuré par l'échange avec le pharmacien et pourra faire un choix éclairé concernant sa vaccination tout en devenant acteur de sa propre santé. Le pharmacien, verrait son savoir scientifique et ses relations avec les patients valorisées. La réalisation de ces entretiens pourrait permettre dans un autre temps une fidélisation de sa clientèle. Concernant la population générale, les bénéfices seraient une augmentation de la couverture vaccinale mais aussi un niveau de connaissances sur la vaccination globalement plus élevé. Il n'est pas impossible d'imaginer que les patients informés informent à leur tour d'autres personnes. Le niveau de compréhension sur la vaccination s'élèverait et les craintes générales diminueraient ce qui entraînerait *de facto* une baisse de l'hésitation vaccinale en France. Le pharmacien à qui il ait déjà donné les missions d'éducation thérapeutique sur les AVK, les anticoagulants, l'asthme et prochainement les chimiothérapies par voie orale pourrait se voir facilement transmettre ce rôle éducatif. Il est possible d'imaginer que ces EM se déroulent dans le cadre rémunérateur des ROSP (Remise sur Objectif de Santé Publique). Au Québec, les EM concernant la vaccination ont déjà été testés. Ces EM ne se déroulaient pas à la pharmacie mais dans des maternités à la suite de couches. Les résultats obtenus ont été très satisfaisants. Ainsi, l'hésitation vaccinale a reculé de 40% chez les parents ayant reçu l'intervention, l'intention de vacciner a augmenté de 12 à 15% et les enfants avaient 9 % de chances en plus d'avoir leur vaccination à jour et sans retard entre 0 et 2 ans (148). Depuis ce test,

l'Agence canadienne de santé publique et le ministère de la santé du Québec ont généralisé cette mesure à l'ensemble des maternités du Québec. Les thèmes abordés lors des EM pourront porter sur les maladies visées par l'immunisation, les vaccins et leur efficacité, l'importance du calendrier, les réticences des parents et les informations pratiques. Les études québécoises avec des résultats probants sur la vaccination utilisaient un schéma de déroulement spécifique de l'EM dont on pourrait s'inspirer à l'officine et adapter à l'adulte (153):

- 1) un résumé des MPV pour lesquelles les nourrissons sont vaccinés
- 2) Un exposé des vaccins administrés au cours des premiers mois de vie et leur efficacité
- 3) L'importance des schémas de vaccination
- 4) La peur des effets indésirables des vaccins
- 5) L'organisation de la vaccination au niveau locale

➤ Définir l'EM et son déroulement. (154)

L'EM est une technique psychothérapeutique qui a pour but d'amener un patient à résoudre son ambivalence face à un comportement problématique, pour le conduire au changement. Il s'agit d'un style de conversation collaboratif entre le patient et le professionnel de santé. Le professionnel de santé va défendre un *statu quo* face au patient qui lui défendra le changement (ici le renoncement à l'hésitation vaccinale). Cette attitude permet au patient de découvrir et renforcer sa motivation et son engagement vers le changement. La technique de l'EM a été employée et a eu de bons résultats en ce qui concerne l'alcool, la nutrition, l'activité physique et le tabagisme, ... Voici quelques astuces et étapes pouvant servir pendant l'EM.

▪ **Les modalités d'ouverture de l'entretien :**

Afin que les attentes du thérapeute et les attentes du patient ne rentrent pas en dissonance et que le rapport collaboratif ne se brise, le pharmacien peut commencer l'EM par une phrase définissant le cadre. Par exemple, il annoncera le temps dont il dispose, expliquera son rôle et ses objectifs ainsi que les détails abordés. Le pharmacien pourra ensuite entamer la conversation par une question ouverte de type : « Qu'est-ce

qui vous préoccupe le plus dans la vaccination ? ». Ici le rôle du pharmacien sera d'apporter des réponses et des informations objectives au patient concernant la vaccination dans le but que celui-ci se construise une image plus claire de la vaccination que ce soit au niveau de la sécurité d'emploi, des risques des maladies etc...

▪ **L'attitude générale du thérapeute :**

Selon des théories de psychologie, le thérapeute devra pour faciliter le changement être empathique, authentique et chaleureux sans se montrer possessif avec son patient. Pour pouvoir faire preuve d'empathie le pharmacien devra développer une écoute réflexive. L'écoute réflexive renvoie au patient de manière symétrique et contrôlée son discours, ses ressentis et ses valeurs. Attention, même si cela est important, il ne faut pas s'atteler à simplement reformuler, résumer, renforcer, recontextualiser. Le pharmacien peut également « sous-évaluer » ou « surévaluer » le discours du patient en jouant sur l'intensité des émotions (figure 45). Par exemple : « *Je vois que vous voulez prendre soin de vos enfants et que les effets indésirables des vaccins vous rendent soucieux à ce sujet.* ». Dans le cas de la surévaluation : « *Protéger votre enfant est tout ce qui vous incombe et les possibles effets indésirables des vaccins vous paniquent* ». Ainsi, le patient va critiquer son discours (caricaturé par le thérapeute) et le réajuster. Ex : le patient réajuste sa position : « *je ne dirai pas ça mais seulement qu'ils m'inquiètent.* » Dans le cas de la sous-évaluation la charge émotionnelle sera minimisée : « *La protection de vos enfants vous importe et les effets indésirables des vaccins vous questionnent* ». Ici, l'attitude de protection du patient vis-à-vis de ses enfants est renforcée et le stress émotionnel réduit. Le patient pourra

éventuellement répondre en précisant sa pensée : « *non, il ne me questionne pas ils m'effraient !* »

▪ **Favoriser le discours changement :**

Il faut à tout prix éviter de mener un entretien directif avec le patient car cela pourrait amener le patient dans la confrontation et ainsi accroître sa résistance au changement. Plus le patient argumentera contre le changement moins probable sera le changement. Quelques exemples de phrase utilisables pour recentrer le patient sur le changement : « *Que pensez-vous qu'il arrivera si vous ne changez rien et que vous ne vous vaccinez pas ?* » ; « *Qui pourrait vous aider de façon efficace pour réussir ce changement ?* »

	<i>Bonheur</i>	<i>Colère</i>	<i>Tristesse</i>	<i>Peur</i>
<i>Fort</i>	Délicant de joie	Enragé/outragé	Abattu	Pétrifié
	Transporté de joie	Outré, révolté	Désespéré	Terrifié
	Ravi, enchanté	Furieux	Déprimé	Paniqué
	Heureux	Courroucé	Avoir des idées noires	Alarmé
	Joyeux, Réjoui	En colère	Découragé	Effrayé
	Gai	Choqué	Avoir le cafard, les bleus	Apeuré
	Content	Contrarié	Aller mal	Nerveux/anxieux
	Satisfait	Embêté	Down	Inquiet
	Contenté	Agacé	Malheureux	Saisi
<i>Faible</i>	Ok, ça va!	Achalé	Un peu découragé	Mal à l'aise

Figure 45:
Gradation des émotions. Source : Miller, 2000 Vous avez dit « Motivationnel ?
 Michel GERSON
 Éric DRAHI Société française de documentation et de recherche en médecine générale

▪ **Étiqueter positivement le patient**

Il est primordial de croire au changement d'attitude du patient. Ainsi, un patient qui pense pouvoir changer changera et un thérapeute qui pense que son patient peut changer changera. Mais si les croyances s'inversent le changement n'interviendra pas. C'est pour ces raisons qu'il est important d'étiqueter positivement son patient peu importe son stade de réticence : « *vous êtes quelqu'un de bien qui pense aux*

autres, en venant aujourd'hui à ce rendez-vous, vous le prouvez une nouvelle fois. », « si j'étais à votre place, je penserais comme vous ».

- **Renforcer la divergence**

La motivation naît de la divergence entre la situation actuelle (comportement) et l'idéal souhaité (valeurs de l'individu). Le patient ne change pas tant que la situation reste dans des limites acceptables. Ici, le patient pourrait être quelqu'un qui ne se vaccine pas ou ne veut pas faire vacciner par peur de prendre des risques (comportement) et l'idéal souhaité étant quelqu'un qui protège son enfant de manière effective en faisant un choix éclairé (valeurs de l'individu). Ex : le patient pense que le vaccin est plus dangereux que la maladie et finit par voir que la maladie est beaucoup plus risquée. Le risque de la maladie devient ainsi inacceptable pour la personne.

- **Éviter la résistance du patient :**

La résistance du patient peut augmenter si le patient sent que le thérapeute prend parti pour le changement. La résistance s'expliquerait notamment par la réactance (définie dans la partie 2), le patient sentirait qu'on lui impose un changement le privant de sa liberté de choix et se refermerait en réaction. Le devoir du thérapeute est alors de rester neutre.

- **En résumé :**

On peut réduire succinctement les techniques de l'EM à 4 sous l'anagramme **OUPER** :

- (i) Poser des questions **OU**vertes
- (ii) Valoriser la démarche du patient et son estime de soi
- (iii) **É**coute réflexive avec des reformulations empathiques
- (iv) **R**ésumé des petites périodes de l'entretien

L'entretien motivationnel offre ainsi une précieuse aide dans la communication avec les patients étant réticents ou présentant des hésitations vaccinales. Toutefois, aujourd'hui il n'existe pas en France de guide préconçu ni de réglementation pour mener ces entretiens dans le cadre de la vaccination. Concernant les guides d'EM, ils pourraient être rapidement conçus et mis en place par des organismes comme l'ordre des pharmaciens, la HAS ou l'ANSM si ces derniers s'inspirent de ceux qui préexistent déjà. Pour le cadre réglementaire une volonté forte de l'État à endiguer l'hésitation vaccinale et améliorer la couverture vaccinale est établie (obligation vaccinale et rapport du sénat). Par l'appui d'organismes comme l'ordre des pharmaciens ou les agences régionales de santé, il serait intéressant d'imaginer des régions test pour les EM sur la vaccination. Dans ces régions, les guides d'EM et les techniques de formation pourraient être expérimentés et améliorés. L'EM pouvant être employé pour d'autres cas comme l'addiction au tabac, il pourrait être une précieuse aide pour le suivi et l'établissement du sevrage tabagique à la pharmacie et ainsi, la formation globale des pharmaciens à l'EM pourrait servir un double intérêt.

3. Les outils à disposition du patient et du pharmacien

a) Les sites internet

i. [Vaccination-info-service.fr](http://vaccination-info-service.fr)

Créé en 2003 par l'institut national de veille sanitaire et géré depuis par santé publique France, ce site rassemble des informations générales sur la vaccination. On retrouve par exemple, des informations sûres : l'histoire de la vaccination ; les différentes maladies à prévention vaccinale ; le fonctionnement des vaccins ; les effets indésirables ; les recommandations vaccinales en France ou lors de voyage mais aussi des informations concernant les grandes polémiques sur la vaccination. Les intérêts notables de ce site sont :

- La mise à jour régulière de ses données appuyée sur les dernières recherches scientifiques, les données de pharmacovigilance, les nouvelles recommandations.
- La grande diversité des sujets abordés ;
- Le moteur de recherche intégré permettant une recherche de sujet par mot clef ;
- La division du site en deux parties. Une partie destinée au grand public avec des informations exhaustives et clairement vulgarisées. Les personnes n'ayant pas de formation médicale peuvent ainsi facilement répondre à leurs interrogations. L'autre partie est consacrée aux professionnels de santé et se distingue de l'autre partie dans les détails médicaux et scientifiques apportés. Ainsi, un professionnel de santé souhaitant se former sur certains points comme les recommandations particulières, des données épidémiologiques ou autre pourra alors aisément le faire. Ce site peut présenter un grand intérêt pour le pharmacien qui souhaite se mettre à jour rapidement pour préparer un entretien motivationnel avec son patient.

ii. *Infovac.fr*

Initialement suisse sous le titre de infovac.ch ce site a été précurseur car créé en 2000. Très rapidement reconnu par le milieu médical, il a depuis été adapté en France. Il est, à quelques choses près, la version suisse de vaccination-info-service.fr et les contenus sont ainsi très proches. Toutefois, ce site comporte quelques intérêts supplémentaires :

- L'indépendance des experts gérant le site : le site n'est pas gouvernemental et les experts sont soumis à la déclaration publique de leurs liens d'intérêt. Les experts sont le plus souvent des pédiatres spécialisés dans les maladies infectieuses qui ne sont pas rémunérés par des firmes pharmaceutiques. Ils sont seuls responsables des conseils qu'ils avancent aux professionnels de santé et ne doivent pas

rendre de comptes aux éventuelles structures hospitalières qui les embauchent. Son indépendance peut-être très utile pour informer les patients dérangés par la transparence des institutions sanitaires françaises ou bien enclins au complotisme ;

- La traduction du site en trois langues : italien, allemand et français sont ainsi accessibles ;
- L'existence d'un fil d'actualité : plurimensuelle, l'information dispensée permet de se maintenir à jour facilement concernant l'actualité scientifique vaccinale et les dernières initiatives françaises en matière de vaccination ;
- Un système d'information sur la disponibilité des vaccins : ce système permet de connaître l'état actuel de l'approvisionnement par spécialité vaccinale. Ainsi, on peut savoir si le vaccin est disponible, en tension d'approvisionnement et donc possiblement soumis à des délais de livraison, en rupture voir supprimé du marché.
- Un système de question/réponse aux professionnels de santé : certes soumis à un abonnement, celui-ci est gratuit. Ce système permet aux professionnels de santé de s'adresser directement aux experts du site qui s'engagent à répondre dans un délai de 24 à 48h. Ainsi, un professionnel de santé peut par exemple avoir des réponses à des questions comme : comment reprendre une vaccination interrompue ? ; vérifier une contre-indication ou préciser une compatibilité vaccinale ; etc...
- Des lettres d'information mensuelle : ces bulletins font la synthèse des questions/réponses fréquentes du mois, des recommandations, de l'épidémiologie, de l'approvisionnement en vaccins etc...
- Des enquêtes régulières : infovac.fr mène des enquêtes auprès des professionnels de santé abonnés à leur site. Ceci permet d'appréhender différents ressentis notamment sur les futures possibles recommandations vaccinales.

- Un calendrier : Le calendrier proposé fait la synthèse des dates d'événements importants en rapport avec la vaccination. Par exemple des conférences ou bien des congrès de pédiatrie.

iii. Mesvaccins.net

Il s'agit également d'un site d'information et de communication sur la vaccination. À l'image du site infovac.fr, ce site est également indépendant de l'industrie pharmaceutique. Il se différencie des autres sites par :

- Les recommandations médicales de voyage : en fonction du pays de visite, des conditions de voyage et d'une anamnèse personnalisée (antécédent de santé, activité professionnelle, cadre familial, ...) ce site synthétise les vaccinations à effectuer avant le départ. Il prodigue également des conseils de bonne qualité aux voyageurs par exemple dans la lutte antivectorielle, l'alimentation, etc...
- Une vérification de son statut vaccinal : en fonction des vaccins reçus et des nouvelles recommandations, mesvaccins.net précise les vaccins à effectuer.
- Le carnet de vaccination électronique (CVE) : le CVE est une plateforme informatique permettant d'enregistrer ses vaccinations. Cet enregistrement peut se faire à partir d'une application mobile ou bien sur le site internet de mesvaccins.net. Le CVE est confidentiel et sécurisé. Il propose automatiquement les rappels ainsi que les rattrapages à effectuer. Pour éviter d'oublier le rendez-vous vaccinal, celui-ci peut même prévenir à l'avance le patient. Le gros avantage étant qu'il peut être partagé avec son professionnel de santé si le patient le désire.
- Un annuaire des professionnels de santé : le site propose un annuaire des professionnels de santé de manière à optimiser l'accès à la vaccination. Il trie les professionnels de santé par profession et par localité.

iv. Les autres sites web

- Pasteur.fr : il s'agit du site web de l'institut Pasteur. Ce site donne les dernières recommandations concernant la vaccination au niveau national et propose un guide pour les vaccinations du voyageur. Il propose également des fiches détaillées des maladies à prévention vaccinale. L'institut Pasteur possède également des centres de vaccination et des informations pratiques pour s'y rendre sont données sur leur site.
- Santepubliquefrance.fr : c'est un organisme public sous tutelle du ministère de la santé. Il s'agit d'un centre de référence et d'expertise en santé publique. Cette agence gouvernementale a en charge : l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ; la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ; la promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé ; le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ; la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires ; le lancement de l'alerte sanitaire. Ainsi, santé publique France communique à la fois auprès du grand public et des professionnels de santé. Elle établit des bulletins réguliers pour informer les professionnels de santé des résultats d'études épidémiologiques mais établit aussi des guides pour promouvoir les actions de santé publique dont la vaccination. On peut alors trouver sur son site des fiches à télécharger résumant les points clés de la vaccination et des maladies à prévention vaccinale, utiles pour former et s'informer. Ce site reste toutefois un peu moins intuitif concernant la vaccination que les sites web précédents.

b) Les labels concernant l'information médicale en ligne

Ces labels ont pour objectif d'informer l'internaute sur la qualité et la déontologie du contenu qu'il est en train de visionner. Au milieu de l'immense quantité de site web traitant l'information médicale, ces labels doivent être vus comme des phares par les professionnels de santé qui cherchent une information fiable pour se former ou pour que leurs patients se forment.

i. Vaccine Safety Net (VSN)

Ce label, élaboré en 2003 par l'OMS a fait suite aux demandes des gouvernements et de diverses organisations non gouvernementales (155). Ainsi, à la vue de la profusion des informations trompeuses sur internet, VSN a pour objectif de promouvoir un accès à des informations



fiables concernant la sécurité des vaccins. Pour obtenir le label VSN, les site web doivent candidater auprès du groupe d'expert détaché par l'OMS et répondre à leurs critères d'inclusions tout en évitant les critères d'exclusions.

Pour que les sites internet obtiennent le label VSN ils doivent :

- Être axés sur la santé publique ;
- Être gratuits que ce soit pour l'accès au site et aux informations même si une inscription peut être requise ;
- Contenir des informations sur la sécurité vaccinale en générale et/ou des informations sur la sécurité des vaccins mentionnés sur le site ; contenir des informations à jour fondées sur des bases factuelles ;
- Fournir des renseignements objectifs sur les questions de sécurité vaccinale (une information impartiale qui présente raisonnablement et justement tous les aspects des questions sujettes à controverse) ;

- Être clairement rédigés et structurés et suivre une hiérarchie logique pour une navigation facilitée.

Au contraire les sites web ne pourront pas concourir au label si :

- Ils sont des sites web d'entreprise ;
- Ils ne sont pas régulièrement mis à jour malgré la disponibilité de nouvelles informations.

ii. Health On Net (HON)

Le label HON instauré en 1996 est le plus vieux label internet concernant la santé. Moins spécifique de la vaccination que le label VSN, la certification HON ou HONcode vise à établir une information médicale fiable et transparente. Pour se faire, la certification s'appuie sur 8 principes :



- 1) L'autorité : les détails concernant les éditeurs et l'équipe web doivent être affichés. (Ex : Immunologue, pédiatre, ...).
- 2) La complémentarité : le site doit rappeler ses limites et ainsi qu'il ne remplace pas le contact patient-médecin.
- 3) La confidentialité des informations personnelles.
- 4) L'attribution : les sources et les dates de mise à jour doivent être données.
- 5) La justification : l'information doit être complète, fournie de manière objective, pondérée et transparente.
- 6) Le professionnalisme : le site doit être simple d'utilisation, clair et l'équipe facilement joignable.
- 7) Le financement : toutes les sources de financement doivent être identifiées et transparentes.
- 8) La politique publicitaire : les publicités doivent être identifiées et différenciées du contenu.

c) *Les autres outils à disposition*

i. *La semaine européenne de la vaccination (SEV)*

Créée en 2005 par l’OMS, la SEV prend place chaque année dans plus de 200 pays à travers le monde. En 2020, la SEV se déroulera du 20 au 26 avril. L’objectif de la SEV en France est d’accroître la couverture vaccinale via des actions de sensibilisation par deux moyens : renforcer la confiance et l’adhésion de la population à la vaccination ; inciter les français à se faire vacciner et à faire vacciner leur entourage. Ces actions ciblent les professionnels de santé, les responsables politiques, les décideurs ainsi que les médias. La SEV représente ainsi un temps fort de la communication et de l’action en direction du public sur les enjeux de la vaccination. Cette année, comme les deux années précédentes, l’action tournera autour de la devise ‘prévenir, protéger, vacciner’. La SEV est pilotée en France au niveau national par le ministère de la santé, santé publique France ainsi que les ARS. À l’échelon régional, la semaine est organisée grâce à l’implication de professionnels de santé (possiblement les pharmaciens) et de structures variées comme les centres de vaccination, les organismes de l’assurance maladie, les mutuelles etc... Pour être acteur de la SEV, il est nécessaire de prendre contact avec l’ARS référente afin de recevoir les informations utiles mais aussi des outils de promotion (affiches, brochures, films d’animation, ...).

ii. *YouTube®*

Il n’existe aucune certification du type HONcode ou VSN sur ce média de communication pouvant garantir la qualité du contenu visionné. Dans cette idée, il pourrait être intéressant que certaines institutions sanitaires certifient des vidéos au cas par cas. En effet,

YouTube et les plateformes vidéo en ligne malgré leur participation à la diffusion de fausses informations permettent également la diffusion de l'information juste de manière ludique et pourrait constituer un moyen éducatif pour la population vis-à-vis de la vaccination. Personnellement après visionnage je considère par exemple que certains « *youtubeurs* » réalisent un travail d'intérêt public et digne de confiance. Ainsi, je recommande la chaîne YouTube® *Primum non nocere*. Cette chaîne a réalisé une série de qualité et exhaustive sur les différentes maladies à prévention vaccinale. Le contenu est clairement vulgarisé par un médecin généraliste lui-même responsable de la chaîne. Ce type de contenu peut être intéressant pour sensibiliser la population jeune utilisatrice notable de ce genre de plateforme mais aussi les personnes qui estiment ne pas avoir le temps pour discuter de cela à l'officine.

D. Conclusion générale

L'hésitation vaccinale présente dès les origines de la vaccination, n'a jamais cessé d'exister. Depuis la fin du XX^{ème} siècle et plus encore depuis les années 2000, l'hésitation vaccinale a eu un regain d'activité immense dans toutes les sociétés modernes. Appuyée par le développement des nouveaux moyens de communication, l'influence des médias et une perte de confiance progressive dans les institutions faisant autorité, l'hésitation et les craintes vis-à-vis de la vaccination ont atteint une grande part de la population. Ainsi, la France est l'un des pays dans le monde où l'hésitation est la plus marquée. L'impact notable de cette hésitation s'est fait ressentir dans la diminution de certaines couvertures vaccinales et la difficile progression des nouvelles recommandations vaccinales. Épidémie de rougeole, diminution de la couverture vaccinale concernant l'hépatite B et la grippe ou encore une faible vaccination contre le papilloma virus en sont les symptômes les plus visibles. Le changement des rapports entre les patients et les professionnels de santé en lien avec la digitalisation fait passer les décisions d'un plan vertical professionnels de santé vers le patient à une horizontalisation de la décision. L'horizontalisation de ce rapport nécessite l'établissement d'une discussion apaisée entre le soignant et le patient pour que celui-ci puisse faire le meilleur choix concernant sa santé. Les croyances personnelles du patient pouvant jouer sur son choix de se vacciner ou non devront être recueillies et comprises par le soignant. Conscient que le patient ait pu-être mal informé voir désinformé au regard des contenus diffusés, le soignant se doit par une discussion ouverte de rétablir la véracité des allégations avancées. Les allégations les plus impactantes sur la vaccination et nécessitant le plus souvent une mise à jour de leur réalité sont : la probabilité d'être atteint par la maladie, les conséquences et la gravité de ces maladies, l'efficacité du ou des vaccins concernés par l'hésitation, la balance bénéfice risque du vaccin au regard des effets secondaires et indésirables avérés. L'évolution permanente de la forme de l'hésitation vaccinale et des arguments avancés contre la vaccination nécessite une surveillance constante de ces derniers. Les moyens permettant cette surveillance peuvent être traditionnels comme les enquêtes mais aussi modernes par l'adaptation au virage numérique. De ce fait, il est possible grâce aux nouvelles technologies d'établir un contrôle de l'hésitation vaccinale par la surveillance des débats concernant la vaccination sur les réseaux sociaux et internet, qui sont les principaux lieux de diffusion des rumeurs concernant les vaccins. Grâce à la vigilance constante et aux données scientifiques sur la

sécurité d'utilisation des vaccins, une réponse pourra être élaborée rapidement pour endiguer les rumeurs, rumeurs pouvant conduire à l'ambiguïté de décision des personnes souhaitant se vacciner. Parallèlement associé aux études en temps réel des craintes et de l'hésitation, l'encouragement de la recherche sociologique et humaine dès les phases de développement du vaccin permettra de riposter rapidement mais aussi et surtout d'anticiper les obstacles pouvant survenir au cours de la phase de commercialisation du vaccin. C'est dans tous ces contextes que le pharmacien a déjà sa place et doit la faire mûrir. En effet, le pharmacien a par beaucoup d'aspects un profil intéressant pour être un acteur central dans la lutte contre l'hésitation vaccinale et répondre aux craintes suscitées. De la sorte, le pharmacien est déjà impliqué dans des processus d'éducation thérapeutique et des missions de santé publique. Il est au carrefour du parcours de vaccination et parfois lui-même vaccinateur. Il bénéficie malgré le contexte de défiance de la grande confiance et écoute de ses patients envers ses connaissances médicales. Entre autres, il est également facilement accessible et grâce au maillage officinal il peut faciliter grandement le parcours vaccinal. En plus de ces aspects, les pharmaciens possèdent une volonté quasi unanime de s'attaquer à ce problème et encourage déjà fortement la vaccination. Il reste pour apporter les meilleures réponses aux interrogations des patients à fournir les outils de formation amenant à un socle solide de connaissances en vaccinologie mais aussi aux compétences concernant des nouvelles méthodes de communication avec le patient calquées sur les techniques des entretiens motivationnels. Fort des responsabilités que prendront les pharmaciens accompagnés des autres praticiens de santé, l'éducation apportée au patient ainsi qu'à la population générale sur la vaccination pourrait infléchir de manière redoutable l'hésitation vaccinale pour des années et ainsi accroître la couverture vaccinale. Ces avancées concrétisées permettront d'éviter la survenue de nombreuses complications, de nombreux décès et représenteront un grand pas en faveur de la santé publique.

Ouverture : Au cours de la rédaction finale de ce manuscrit, le 16 déc. 2019, la HAS a émis une nouvelle recommandation concernant la vaccination contre le HPV. L'institution a fait part de sa volonté d'élargir la recommandation de vaccination aux garçons en général et ce indépendamment des pratiques sexuelles. « *La HAS estime que cet élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, ce*

qui permettrait de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle, mais aussi de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées. La vaccination universelle permettrait également d'atteindre plus facilement les futurs hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle est soit non connue (par l'individu et son entourage), soit non affirmée. » Cette décision part du constat d'échec de la politique vaccinale concernant le vaccin HPV, qui a aujourd'hui une CV très faible mais aussi des découvertes en matière d'infectiologie concernant le virus HPV et les cancers anaux ainsi qu'oraux pharyngés. Cependant la HAS consciente que l'unique élargissement des recommandations vaccinales ne sera pas suffisant pour établir une bonne CV, cette dernière ne limite pas sa politique d'action à l'élargissement des recommandations et prône :

1) Une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé. Avec proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance de ceux non vaccinés associée à des actions de prévention ciblées sur les infections sexuellement transmissibles, notamment sur la vaccination contre les HPV.

2) La mise en œuvre d'actions ayant pour objectif de restaurer la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé. À cette fin, des campagnes publiques d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents, les adolescents et les publics vulnérables sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale.

3) Un accès facilité à la vaccination ainsi qu'une prise en charge à 100 % pour pallier aux inégalités socio-économiques constatées. Ainsi, la HAS incite à la multiplication des lieux de vaccination, en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées (centres d'examen de santé, Cegid, centres de Recommandation vaccinale, planification familiale...) et dans des conditions permettant l'absence d'avance de frais. Les pharmacies ne sont pas citées mais pourrait constituer un excellent lieu de vaccination accessible à tous et de plus familiarisé avec les remboursements et avances de frais. Au regard des expériences étrangère, la HAS entend lancer une réflexion sur les modalités de vaccination contre le HPV en milieu scolaire.

4) La prise de mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes par une meilleure information et un accès facilité à la vaccination de ces derniers.

Outre ces aspects, la HAS affirme avoir pris connaissance de l'avis du SAGE de l'OMS d'octobre 2019 émettant des recommandations visant à une meilleure allocation des doses de vaccins pour satisfaire les besoins croissants en vaccin contre les HPV au niveau mondial devant les difficultés d'approvisionnement, anticipées à court terme.

En ce sens, la direction prise par la HAS concernant la vaccination anti-HPV semble être en accord avec les problématiques et enjeux développés dans cette thèse. Celle-ci ne prend pas en compte uniquement l'aspect technique de la recommandation mais aussi l'aspect sociologique et humain du problème. Ainsi, ces mesures peuvent constituer une véritable rupture dans la politique vaccinale française ainsi que dans la lutte contre l'hésitation vaccinale.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BBR : Balance Bénéfice/Risque

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CTV : Comité Technique des Vaccinations

CVE : Carnet de Vaccination Électronique

DCIR : Datamart de consommation inter régime

EGB : Échantillon général des bénéficiaires

EI : Effet(s) indésirable(s)

GERS : Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HiB : Haemophilus influenza B

HON : Health On Net

HPV : Herpes papilloma virus

IIM C : Infection Invasive à Méningocoque C

IIP : Infections Invasives au Pneumocoque

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

MPV : Maladie à Prévention Vaccinale

PV : Pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

ROR : Rougeole Oreillon Rubéole

SEV : Semaine Européenne de la Vaccination

SF : Sage-femme

SIV : Système d'Information pour la Vaccination

VPC13 : Vaccin anti-Pneumococcique Conjugué 13-valent

VPP23 : Vaccin anti-Pneumococcique Polysaccharidique 23-valent

VRS : Virus Respiratoire Syncytiale

VSN : Vaccine Safety Net

GLOSSAIRE

Affinité : Force de liaison d'une molécule à une autre impliquant un seul site d'interaction.

Anatoxine : substance d'origine bactérienne utilisée comme vaccin. Une anatoxine est une toxine qui a été traitée par la chaleur et le formol et a ainsi perdu son pouvoir toxique. Cependant elle a ainsi conservé ses propriétés d'antigène, provoquant la formation de petites quantités d'antitoxine et la production de cellules capables de reconnaître la toxine.

Anticorps / immunoglobuline : protéine du sérum sanguin sécrétée par les lymphocytes B en réaction à l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme.

Antigène : Substance (généralement étrangère à l'organisme), susceptible de déclencher une réaction immunitaire en provoquant la formation d'anticorps.

Avidité : Somme totale des forces de liaison de sites multiple entre deux molécules ou entre deux cellules

Cytokines : Molécules sécrétées par un grand nombre de cellules, en particulier les lymphocytes et les macrophages. Elles sont impliquées dans le développement et la régulation des réponses immunitaires.

Healthisme : Le healthisme représente une façon particulière d'appréhender le problème de santé, et est caractéristique de la nouvelle conscience et des mouvements de la santé. Le souci de la santé individuelle est placé en tant qu'objectif principal pour la définition et la réalisation du bien-être, cet objectif devant être atteint principalement par la modification des modes de vie. (156)

Immunogénicité : capacité de l'antigène d'induire une réaction immunitaire.

Inflammation : réaction localisée d'un tissu, consécutive à une agression. Une inflammation se manifeste par quatre signes principaux : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Lorsqu'un tissu subit une agression, des cellules spécialisées, les mastocytes, libèrent de l'histamine et de la sérotonine, qui stimulent la vasodilatation dans la partie affectée, ce qui provoque rougeur et chaleur. Les capillaires, surchargés, laissent échapper du liquide, qui s'infiltré dans les tissus, y entraînant un gonflement et causant une sensation douloureuse ; provoquée par la stimulation des terminaisons locales. L'inflammation s'accompagne généralement d'une accumulation d'une accumulation de globules blancs qui contribuent à l'assainissement et à la restauration

des tissus endommagés. Elle constitue donc une réaction de défense de l'organisme contre les agressions.

Lymphhe : Liquide organique jouant un rôle important dans le système immunitaire. La composition de la lymphe est proche de celle du plasma. Elle comporte également des cellules qui sont normalement de petits lymphocytes, essentiellement des lymphocytes T. La lymphe est issue du sang, elle s'accumule dans le secteur interstitiel puis circule dans les vaisseaux lymphatiques vers le canal thoracique.

Méta-analyse : Le terme méta-analyse ou métanalyse désigne le regroupement de plusieurs études de nature statistique et de taille relativement modeste ayant pour but d'augmenter le nombre des malades inclus. À partir des méta-analyses il est possible de tirer des conclusions générales.

Microbe : Micro-organisme vivant (microscopique ou inframicroscopique) source de maladie infectieuse. Le terme de microbe désigne aussi bien des bactéries que des virus, des protozoaires que des champignons microscopiques. (LAROUSSE médical)

Odds Ratio (OR) : L'odds ratio est une mesure d'effet relatif calculée comme un rapport « d'odds ». Un « odd » (ou cote) est le rapport de deux probabilités complémentaires : la probabilité P de survenue d'un événement (« risque ») divisée par la probabilité (1-P) que cet événement ne survienne pas (« non risque », c'est-à-dire survie sans l'événement). L'« odd » du groupe traité peut être exprimé comme un multiple de celui du groupe non traité. Ainsi, si l'OR tend vers 0 l'événement est moins fréquent dans le groupe traité que le groupe non traité. Si l'OR tend vers 1 l'événement est indépendant du traitement et plus l'OR est supérieur à 1 plus l'événement est fréquent dans le groupe traité.

Pandémie : c'est une épidémie non limitée dans l'espace, qui se répand rapidement à toute la surface du globe.

Prophylaxie : prévention de l'apparition des maladies et de leur transmission à des tiers.

Sémiologie : Partie de la médecine qui étudie les symptômes et les signes cliniques traduisant la lésion d'un organe ou le trouble d'une fonction.

Séroconversion : apparition, dans le sérum d'un malade, d'un anticorps spécifique, ce qui se traduit par le passage de la négativité à la positivité du test sérologique, permettant de mettre cet anticorps en évidence.

Vaccin : C'est une préparation microbienne introduite dans l'organisme afin de provoquer la formation d'anticorps (ou de cellule tueuse) contre le microbe en cause. La présence de ces anticorps ou de ces cellules) crée une immunisation spécifique contre l'infection ou la toxine due à l'agent infectant correspondant. (LAROUSSE médical)

Vaccination : Celle-ci correspond à l'administration d'un vaccin ayant pour effet de conférer une immunité active spécifique d'un microbe, rendant l'organisme réfractaire à la maladie dont il est responsable. (LAROUSSE médical)

BIBLIOGRAPHIE

1. **Bazin, Hervé.** *L'histoire des vaccinations.* s.l. : John Libbey, 04/12/2008.
2. **Plotkin, Stanley A.** *History of vaccines.* s.l. : Springer-Verlag New York, 2011.
3. *Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants.* **N. Guérin.** s.l. : ScienceDirect, 2006.
4. **Murphy Weaver.** *Immunologie de Janeway.* s.l. : Deboeck supérieur, 2018.
5. **Elsevier.** *Immunologie fondamentale et immunopathologie.* 2018.
6. *Les bases immunologiques de la vaccination, programme élargie de vaccination.* **Organisation mondiale de la santé.** 1993.
7. **Sanofi Pasteur.** *sanofipasteur.com.* [En ligne] [Citation : 16 juin 2019.]
<https://www.sanofipasteur.com/fr/production/cycle-de-fabrication-du-vaccin/>.
8. **Santé publique France.** *Vaccination-info-service.fr.* [En ligne] [Citation : 16 juin 2019.]
<https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Processus-de-fabrication-d-un-vaccin>.
9. **Santé publique France (2).** *Vaccination-info-service.fr.* [En ligne] [Citation : 2019 06 14.]
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Securite-et-qualite-des-vaccins/Controles-de-qualite-et-de-securite-des-vaccins>.
10. **Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations.** *Guide des vaccinations.* s.l. : INPES, 2012. 978-2-9161-9228-4.
11. **VIDAL, DAVID PAITRAUD.** <https://www.vidal.fr>. [En ligne] 2017 07 19. [Citation : 2019 06 19.]
https://www.vidal.fr/actualites/21733/hepatite_b_mise_a_disposition_du_vaccin_fendrix_pour_les_patients_en_insuffisance_renale/.
12. **Barry R. Bloom and Paul-Henri Lambert,.** *The Vaccine Book (2ème édition).* s.l. : Elsevier Ltd, 2016. 978-0-12-802174-3.
13. **Virgil E.J.C. Schijns and Derek T. O'Hagan.** *Immunopotentiators in Modern Vaccines (2ème édition).* s.l. : Elsevier Ltd, 2017. 978-0-12-804019-5.
14. *Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work.* **Robert L.Coffman; AlanSher; Robert A.Seder.** s.l. : Elsevier, 2010.
15. *Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond.* **Alberta Di Pasquale, Scott Preiss, Fernanda Tavares Da Silva and Nathalie Garçon.** s.l. : Vaccines (Basel), 2015.
16. *Calcium phosphate: a substitute for aluminium adjuvant?* **Jean-Daniel Masson, Michel Thibaudon, Laurent Bélec & Guillemette Crépeaux.** s.l. : Expert Review of Vaccines, 2016.
17. *The development and use of vaccine adjuvants.* **Edelman, Robert.** s.l. : Humana Press, 2002.

18. **World Health Organization.** www.who.int. [En ligne] [Citation : 2019 06 17.] https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/fr/.
19. **M. Babu Medi and Ramesh Chintala.** europeanpharmaceuticalreview.com. [En ligne] [Citation : 19 06 21.] <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/24136/exipient-selection-biologics-vaccines-formulation-development/>.
20. **Santé publique France (3).** Vaccination-info-service.fr. [En ligne] [Citation : 2019 04 11.] <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Surveillance-epidemiologique#anchor2>.
21. **VIDAL, DAVID PAITRAUD (2).** www.vidal.fr. [En ligne] [Citation : 2019 07 21.] https://www.vidal.fr/actualites/22847/gardasil_9_nouveau_vaccin_nonavalent_contre_les_infections_a_papillomavirus_humain/.
22. **Rapport sur la vaccination des personnes âgées du 11/03/2016. Haut Conseil de la Santé Publique.** 2016.
23. *Direct and indirect effects in vaccine Efficacy and Effectiveness.* **Halloran et coll.** s.l. : American journal of epidemiology, 1991.
24. **INSERM.** Evaluation clinique de l'efficacité vaccinale. <http://www.ipubli.inserm.fr>. [En ligne] 2007. [Citation : 24 06 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/213/?sequence=15>.
25. **Ministère des Soins de longue durée, Ministère de la Santé du Canada.** L'immunisation : Vaccin ROR antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux. www.health.gov.on.ca. [En ligne] 20 04 2015. [Citation : 19 09 2019.] <http://www.health.gov.on.ca/fr/public/publications/immune/mmr.aspx>.
26. **Centers for Disease Control and Prevention.** History of Smallpox. www.cdc.gov. [En ligne] 30 08 2016. [Citation : 21 07 2019.] <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html>.
27. **Sophie Ochmann and Max Roser.** Smallpox. ourworldindata.org. [En ligne] 2019. <https://ourworldindata.org/smallpox#note-37>.
28. *Smallpox and its eradication.* **F. Fenner ... [et al.] World Health Organization.** 1988.
29. **Ministère de la Santé et des Solidarités.** *Plan national de réponse à une menace de variole.* 2006.
30. *Global Polio Eradication – Way Ahead.* **Sunil Bahl, Pankaj Bhatnagar, Roland W Sutter, Sigrun Roesel, Michel Zaffran.** s.l. : Indian Journal of Pediatrics, 2018.
31. **Institute of Medicine (US) Forum on Emerging Infections; Knobler S, Lederberg J, Pray LA.** *Considerations for Viral Disease Eradication: Lessons Learned and Future Strategies: Workshop Summary.* Washington (DC) : National Academies Press (US), 2002.
32. **Center for Diseases Control and prevention.** The Principles of Disease Elimination and Eradication. [cdc.gov](http://www.cdc.gov). [En ligne] 31 12 1999. [Citation : 18 09 2019.] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su48a7.htm>.
33. **Jean-Yves Nau.** Éradication de l'hépatite B : actualités et espoirs de progrès. *Revmed.ch.* [En ligne] 2016. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-534/Eradication-de-l-hepatite-B-actualites-et-espoirs-de-progres>.

34. *In pursuit of control and elimination: update on hepatitis A and B epidemiology and prevention strategies.* **Chi V, Cleary S, Bocchini JA Jr.** s.l. : Curr Opin Pediatr., 2018.
35. *The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900–2015.* **Patrizio Pezzotti, Stefania Bellino, Francesca Prestinaci, Simone Iacchini, Francesca Lucaroni, Laura Camoni, Maria Maddalena Barbieri, Walter Ricciardi, Paola Stefanelli, Giovanni Rezza.** 11, s.l. : Vaccine, 7 03 2018, Vol. 36.
36. *Complications neurologiques de la rougeole : les encéphalites.* **Philippe Reinert.** 2010, Médecine thérapeutique / Pédiatrie.
37. *Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012 -2017.* **Ministère du travail, de l'emploi et de la santé.** 2011.
38. **Groupe d'études en préventologie mesvaccins.net.** *Utilisation du carnet de vaccination électronique de MesVaccins.net pour le renforcement de la pharmacovigilance des vaccins administrés au cours de la campagne de vaccination contre le méningocoque B : rapport final.* 2015.
39. **Santé publique France.** *Synthèse des données de surveillance de la rougeole du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019, Point de situation au 08 octobre 2019.* 2019.
40. —. [santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/donnees/#tabs](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/donnees/#tabs). www.santepubliquefrance.fr. [En ligne] 05 07 2019. [Citation : 18 11 2019.] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/donnees/#tabs>.
41. **Commission technique des vaccinations.** *Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte.* s.l. : Haute autorité de santé, 2019.
42. **Santé publique France.** [santepubliquefrance.fr](https://www.santepubliquefrance.fr). [En ligne] 26 06 2019. [Citation : 2019 11 18.] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/donnees/#tabs>.
43. *Couverture vaccinale de l'hépatite B chez l'adulte en cabinet de médecine générale : déterminants de la non vaccination et connaissance des modes de transmission.* **Nicolas Cazals.** s.l. : Bibliothèque Universitaire De Médecine de Nice , 2018.
44. **Haute Autorité de Santé.** *Extension d'indication du vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent.* 2019.
45. **Santé publique France et institut national du cancer.** *Information sur l'efficacité et l'impact des vaccinations contre les infections à HPV à partir des données « en vie réelle ».* 2019.
46. **Santé publique France.** *Bulletin de santé publique. OCTOBRE 2019. Couverture vaccinale antigrippale chez les professionnels de santé.* 2019.
47. **Institut Pasteur .** www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe. www.pasteur.fr. [En ligne] 02 10 2019. [Citation : 21 11 2019.] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>.
48. **World Health Organization (2).** www.who.int. [En ligne] 21 09 2018. [Citation : 2019 03 26.] https://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en/.
49. *The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey.* **Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al.** s.l. : EBioMedicine., 2016.

50. *Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015–2017*. Sarah Lane, Noni E. MacDonald, Melanie Marti, Laure Dumolard. s.l. : Vaccine, 2018.
51. *Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance*. Rey Dominique, Fressard Lisa, Cortaredona Sébastien, Bocquier Aurélie, Gautier Arnaud, Peretti-Watel Patrick, Verger Pierre,. s.l. : Euro Surveill, 2018.
52. *Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey*. P Verger, F Collange, L Fressard, A Bocquier, A Gautier, C Pulcini , J Raude , P Peretti-Watel. s.l. : Euro Surveill, 2016. 30406.
53. *Midwives' attitudes, beliefs and concerns about childhood vaccination: A review of the global literature*. K. Attwell, K.E. Wiley, C. Waddington , J. Leask , T. Snelling . s.l. : Vaccine, 2018.
54. *Vaccine timeliness: a cost analysis of the potential implications of delayed pertussis vaccination in the US*. Curran D, Terlinden A, Poirrier JE, Masseria C, Krishnarajah G. s.l. : *Pediatr Infect Dis J.*, 2016.
55. *Timeliness of vaccination in infants followed by primary-care pediatricians in Franc*. Anne-Charlotte Bailly, Pauline Gras, Jean-François Lienhardt, Jean-Christophe Requillart, François Vié-le-Sage, Alain Martinot & François Dubos. 4, s.l. : *Human Vaccines & Immunotherapeutic*, 2017, Vol. 14.
56. **World Health Organization**. Ten threats to global health in 2019. [En ligne] [Citation : 2019 10 15.] <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
57. *Vaccine hesitancy - vaccine refusal*. Emel Gür. s.l. : *Turk Pediatri Ars*, mars 2019, *Turk Pediatri Ars*.
58. *Is There a Resurgence of Vaccine Preventable Diseases in the U.S.?* Laura Kubin. s.l. : *Journal of Pediatric Nursing*, 2019.
59. **Santé Publique France**. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 21 août 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr>. [En ligne] 2019. [Citation : 15 10 2019.] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-au-21-aout-2019>.
60. *Social differentiation of vaccine hesitancy among French parents and the mediating role of trust and commitment to health: A nationwide cross-sectional study*. Aurélie Bocquier; Lisa Fressard; Sébastien Cortaredona; Anna Zaytseva; Jeremy Ward; Arnaud Gautier; Patrick Peretti-Watel; Pierre Verger; Baromètre santé 2016 group. s.l. : ELSEVIER, 2018, *Vaccine*.
61. **INPES**. *Barometre sante 2016*. 2016.
62. *Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups*. Harmsen et al. s.l. : *BMC Public Health*, 2013. 10.1186/1471-2458-13-1183.
63. *Exploring the Reasons Behind Parental Refusal of Vaccines*. Chephra McKee, PharmD1 and Kristin Bohannon, BS. 02, s.l. : *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2016, Vol. 21.
64. *Parents' Choices and Rationales for Alternative Vaccination Schedules: A Qualitative Study*. Adrianna Saada, Tracy A. Lieu, Stephanie R. Morain, Brian J. Zikmund-Fisher, Eve Wittenberg. s.l. : *Clinical Pediatrics*, 2015.

65. *Vaccine Education, Reasons for Refusal, and Vaccination Behavior*. **Mark C. Navin, Jason Adam Wasserman, Miriam Ahmad, Shane Bies**. s.l. : American journal of preventive medicine, 2018.
66. *Understanding non-vaccinating parents' views to inform and improve clinical encounters: a qualitative study in an Australian community*. **Catherine Helps, Julie Leask, Lesley Barclay, Stacy Carter**. s.l. : British medical journal, 2019.
67. *Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016*. **Philipp Schmid, Dorothee Rauber, Cornelia Betsch, Gianni Lidolt, Marie-Luisa Denker**. s.l. : PLoS ONE, 2017.
68. *Understanding Psychological Reactance New Developments and Findings*. **Christina Steindl, Eva Jonas, Sandra Sittenthaler, Eva Traut-Mattausch**. s.l. : Zeitschrift für Psychologie, 2015.
69. *Population perception of mandatory childhood vaccination programme before its implementation, France, 2017*. **Pauline Mathieu, Arnaud Gautier, Jocelyn Raude, Thomas Goronflot, Titouan Launay, Marion Debin, Caroline Guerrisi, Clément Turbelin, Thomas Hanslik, Christine Jestin, Vittoria Colizza, Thierry Blanchon, Louise Rossignol**. s.l. : Euro Surveill., 2019.
70. *Image of the new vaccination obligation through the media*. **Eva Mitilian, Fady Malli, Pierre Verger**. s.l. : vaccine, 2019.
71. **Ministère des solidarités et de la santé**. *Rapport sur la politique vaccinale*. 2016.
72. *Vaccine hesitancy : An overview*. **Eve Dubé, Caroline Laberge, Maryse Guay, Paul Bramadat, Réal Roy, Julie Bettinger**. s.l. : Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2013.
73. **Salvadori F, Vignaud LH**. *Antivax, la résistance aux vaccins du XVIIIe à nos jours*. s.l. : Vendémiaire, 2019.
74. *The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine*. **Azhar Hussain, Syed Ali, Madiha Ahmed, and Sheharyar Hussain**. s.l. : Cureus, 2019.
75. *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*. **E J Gangarosa, A M Galazka, C R Wolfe, L M Phillips, R E Gangarosa, E Miller, R T Chen**. s.l. : The Lancet, 1998.
76. *Antivaccination activists on the world wide web*. **Davies P, Chapman S, Leask J**. s.l. : Archives of disease in childhood, 2002 .
77. *Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm – An overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement*. **Anna Kata**. s.l. : Vaccine, 2011.
78. **Generation Rescue**. *Generation Rescue. Fourteen Studies – Home*. [En ligne] [Citation : 09 12 2019.] <http://www.fourteenstudies.org/index.html>.
79. *The impact of inaccurate Internet health information in a secondary school learning environment*. **Kortum P, Edwards C, Richards-Kortum R**. s.l. : J Med Internet Res, 2008.
80. *Parents' vaccination comprehension and decisions*. **Downs JS, de Bruin BW, Fischhoff B**. s.l. : Vaccine, 2008.
81. *Content and design attributes of antivaccination web sites*. **Wolfe R, Sharpe L, Lipsky M**. s.l. : JAMA, 2002.

82. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** ansm.sante.fr. [En ligne] 2000 07 04. [Citation : 2019 07 21.] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/THIOMERSAL>.
83. *Pharmacovigilance des vaccins.* **E. Autret-Leca, L. Bensouda-Grimaldi, A.P. Jonville-Béra, F. Beau-Salinas.** s.l. : Archive de pédiatrie ELSEVIER, 2005.
84. *Suivi de pharmacovigilance du vaccin Prevenar®.* **L.Bensouda-Grimaldi A.-P.Jonville-Béra E.Autret-Leca.** s.l. : Archives de Pédiatrie, 2007.
85. *Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux vaccins contenant des anatoxines.* **C. Ponvert.** s.l. : archive de pédiatrie, 2009.
86. **infovac france : Robert COHEN François Vie Le Sage.** *Vaccins : Effets indésirables et réactions secondaires Distinguer le vrai du faux.* Avril 2019.
87. *Exploration de l'allergie vaccinale.* **D.Sabouraud-Leclerc ; A.Chabbert-Broué.** s.l. : Revue française d'allergologie, avril 2018.
88. *Conférence de consensus prise en charge de l'urticaire chronique.* **Société Française de Dermatologie.** 2003.
89. **Santé et service sociaux Quebec.** professionnels/vaccination/piq-manifestations-cliniques-apres-la-vaccination/types-de-manifestations-cliniques-possibles/. <https://www.msss.gouv.qc.ca/>. [En ligne] 2019 11 18. [Citation : 2019 12 02.] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-manifestations-cliniques-apres-la-vaccination/types-de-manifestations-cliniques-possibles/>.
90. **assurance maladie.** /assure/sante/urgence/pathologies/oedeme-quincke. <https://www.ameli.fr/>. [En ligne] 14 11 2019. [Citation : 2019 12 02.] <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/oedeme-quincke>.
91. *Anaphylaxie et état de choc anaphylactique.* **Muriel Abi Khalil, Hassen Damak, Dumeng Décosterd.** s.l. : Rev Med Suisse, 2014.
92. *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.* **Wakefield et coll.** s.l. : The Lancet, 1998.
93. *Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines.* **Eggertson, Laura.** s.l. : Canadian Medical Association Journal, 2010.
94. *A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.* **Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, M.Sc., Mogens Vestergaard, M.D., Diana Schendel, Ph.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., Poul Thorsen, M.D., Jørn Olsen, M.D., and Mads Melbye, M.D.** s.l. : N Engl J Med, 2002. 347:1477-1482.
95. *The Vaccine-Autism Connection: A Public Health Crisis Caused by Unethical Medical Practices and Fraudulent Science.* **Dennis K Flaherty.** s.l. : Annals of Pharmacotherapy, 2011.
96. **Institut Nationale de Recherche et de Sécurité (INRS).** www.inrs.fr. [En ligne] 2014. [Citation : 2019 07 27.] [219](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_55§ion=pathologie>Toxicologie#tab_toxiHomme.</p>
</div>
<div data-bbox=)

97. *Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States*. **Frank DeStefano, Heather Monk Bodenstab, Paul A. Offit**. s.l. : Oxford University Press, 2019, Clin Infect Diseases. 30753348 .
98. *Vaccine responses in newborns*. **Anja Saso ; Beate Kampmann**. s.l. : Seminars in Immunopathology, 2017.
99. *Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?* **Offit PA, Ouarles J, Gerber MA, et al**. s.l. : Pediatrics, 2002.
100. *Quantifying the development of the peripheral naive CD4+ T-cell pool in humans*. **Iren Bains, Rustom Antia, Robin Callard, Andrew J. Yates**. 28 mai 2009, Blood.
101. *Population dynamics of bone marrow B lymphocytes*. **Osmond DG**. 1986, immunological reviews.
102. *Measles virus vaccination of measles seropositive individuals suppresses lymphocyte proliferation and chemotactic factor production*. **Hirsch RL, Mokhtarian F, Griffin DE, et al**. s.l. : Clin Immunol Immunopathol, 1981.
103. *Effect of measles immunization on tuberculin hypersensitivity and in vitro lymphocyte reactivity*. **Zweiman B, Pappagianis D, Maibach H, Hildreth EA**. . s.l. : nt Arch Allergy, 1971.
104. *Apparent Decreased Risk of Invasive Bacterial Disease After Heterologous Childhood Immunization*. **Steven B. Black; James D. Cherry; Henry R. Shinefield; Dominique Lampert; Peter Christenson; Bruce Fireman**. s.l. : Am J Dis Child, 1991.
105. *Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine* . **E Miller, N Andrews, P Waight, B Taylor**. s.l. : Archives of Disease in Childhood , 2003. 88:222-223.
106. *General Non-specific Morbidity is Reduced After Vaccination Within the Third Month of Life - the Greifswald Study*. **S Otoff, B Mahner, I Kadow, J.F Beck, S.K.W Wiersbitzky, R Bruns**. Issue 2, s.l. : Journal of Infection, 2000, Vol. Volume 41.
107. *Measles and rubella antibody response after measles-mumps-rubella vaccination in children with afebrile upper respiratory tract infection*. **Ratnam S, West R, Gadag V**. s.l. : J. pediatr., 1995.
108. *Antibody response to measlesmumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination*. . **King GE, Markowitz LE, Heath J, et al**. . s.l. : JAMA, 1996.
109. *In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using Vaccine*. **Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, et al**. s.l. : Vaccine, 1997.
110. *Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination*. **Mitkus RJ, King DB, Hess MA, et al**. s.l. : Vaccine, 2011. 29:9538-9543..
111. **Santé publique france (4)**. Vaccination-info-service.fr. [En ligne] 18 04 2018. [Citation : 19 03 16.] <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Myofasciite-a-macrophages>.
112. *Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem?*. **Principi N, Esposito S**. s.l. : Vaccine, 2018.
113. *'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*. **Shoenfeld Y, Agmon-Levin N**. s.l. : J Autoimmun, 2011.

114. *Evidence refuting the existence of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)*. . **Ameratunga R, Gills D, Gold M, et al.** . s.l. : J Allergy Clin Immunol Pract, 2017.
115. *Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality*. **Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ.** s.l. : J Allergy Clin Immunol, 2012.
116. *Blood and hair aluminum levels, vaccine history, and early infant development: a cross-sectional study*. **Karwowski MP, Stamoulis C, Wenren LM, et al.** s.l. : Acad Pediatr, 2018.
117. *Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses*. **Kawahara M, Kato-Negishi M.** s.l. : int J Alzheimers, 2011.
118. *Adverse events after immunization with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence*. **Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C.** s.l. : Lancet Infect Dis, 2004.
119. **Dr Didier Menecier.** hepatitis-B-epidemiologie.php. <http://www.hepatoweb.com>. [En ligne] 17 10 2017. [Citation : 04 12 2019.] <http://www.hepatoweb.com/hepatite-B-epidemiologie.php>.
120. *Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases – A systematic review and meta-analysis*. **Julie Mouchet, Francesco Salvo, Emanuel Raschi, Elisabetta Poluzzi, Ippazio Cosimo Antonazzo, Fabrizio De Ponti, Bernard Bégaud.** s.l. : Vaccine, 2018.
121. *Measles and atopy in Guinea-Bissau*. **Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ.** s.l. : Lancet, 1996.
122. *Vaccines for measles, mumps and rubella in children*. **Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C.** s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2012.
123. *The Effect of Preventive Immunization on the Incidence of Allergic Conditions*. **Grażyna Dulny, Adam J. Sybilski, Marta Zalewska, Filip Raciborsk, Jarosław Komorowski, Barbara Piekarska.** s.l. : Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015.
124. *Childhood immunization and atopic disease into middle-age – a prospective cohort study*. **Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, Jenkins MA, Giles GG, Hopper JL, Abramson MJ, Dharmage SC.** s.l. : Pediatr Allergy Immunol, 2009.
125. *Interaction between bedding and sleeping position in the sudden infant death syndrome: a population based case control study*. **Fleming PJ, Gilbert R, Azaz Y, Berry PJ, Rudd PT, Stewart A, Hall E.** s.l. : British medical journal, 1990.
126. *Données épidémiologiques actuelles sur les facteurs de risque et de protection dans la mort subite du nourrisson*. **Michel Roussey, Martine Balençon, Michel Dagorne, , Guy Defawe, Tiphaine Hervé, , Anne Venisse.** s.l. : Santé publique france, 2008.
127. **Santé publique France.** santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-hivernales/gastro-enterites-aigues/la-maladie/#tabs. santepubliquefrance.fr. [En ligne] 04 01 2019. [Citation : 2019 12 05.] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-hivernales/gastro-enterites-aigues/la-maladie/#tabs>.
128. **Daniel Hungerford, Miren Iturriza-Gómara.** *ANNUAL REPORT 2018*. s.l. : EuroRotaNet , septembre 2019.

129. **Lus BESANCON.** *Impact du retrait du vaccin rotashield sur la perception du risque vaccinal pour les nouveaux vaccins contre le rotavirus.* s.l. : Faculté de pharmacie de Dijon université de Bourgogne, 2004.
130. *Les vaccins dans la prévention des diarrhées à rotavirus : vaccins utilisés.* **Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N.** s.l. : <https://www.cochrane.org/>, 2019.
131. **DAVID PAITRAUD.**
/actualites/15516vaccination_contre_les_rotavirus_et_surrisque_d_invagination_intestinale_aigue_le_hcsp_suspend_ses_recommandations/. *vidal.fr.* [En ligne] 11 05 2015. [Citation : 05 12 2019.]
https://www.vidal.fr/actualites/15516/vaccination_contre_les_rotavirus_et_surrisque_d_invagination_intestinale_aigue_le_hcsp_suspend_ses_recommandations/.
132. **ANSM.** *Analyse des ventes de médicament en France en 2012.* 2013.
133. **Commission de la transparence.** *évaluation des médicaments homéopathiques soumis à la procédure d'enregistrement prévue à l'article L5121-13 du CSP.* s.l. : Haute autorité de santé, 2019.
134. **Eurekasante.vidal.fr.** <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/homeopathie/medicaments-homeopathie.html>. *Eurekasante.vidal.fr.* [En ligne] 15 11 2016. [Citation : 2019 12 06.]
135. *Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness.* **Mathie RT, Frye J, Fisher P.** s.l. : Cochrane Database Syst Rev., 2015.
136. *Efficacité d'un traitement préventif par Influenzinum en période hivernale contre la survenue d'un syndrome grippal.* **Charline Marinone, Mehdi Bastard, Pierre-André Bonnet, Gaétan Gentile, Ludovic Casanova.** Marseille : thérapie, 2016.
137. **European Academies Sciences Advisory Council.** *Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU.* 2017.
138. **Haute autorité de santé.** *Médicaments homéopathiques : une efficacité insuffisante pour être proposés au remboursement.* 2019.
139. *Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study.* **Dawood F, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, Bandaranayake D, Breiman RF, Brooks WA, Buchy P, Feikin DR, Fowler KB, Gordon A, Hien NT, Horby P, Huang QS, Katz MA, Krishnan A, Lal R, Montgomery JM, Mølbak K, Pebody R, Presanis AM, Razuri.** s.l. : Lancet Infect Dis., 2012.
140. *Low Acceptability of A/H1N1 Pandemic Vaccination in French Adult Population: Did Public Health Policy Fuel Public Dissonance?* **Michaël Schwarzinger, Rémi Flicoteaux, Sébastien Cortarenoda, Yolande Obadia, Jean-Paul Moatti.** s.l. : PLoS One, 2010.
141. *Medicine in the Popular Press: The Influence of the Media on Perceptions of Disease on Perceptions of Disease.* **Young ME, Norman GR, Humphreys KR.** s.l. : PLoS ONE, 2008.
142. *Impact of disease risk on the narrative bias in vaccination risk perceptions.* **Haase, N., Schmid, P., & Betsch, C.** s.l. : Psychology & Health, 2019.
143. **Daniel Floret, Didier Torny.** *Les vaccinations : Actualité et dossier en santé publique.* s.l. : Haut conseil de la santé publique, 2010.
144. **Cours des comptes.** *Rapport annuel publique 2018.* 2018.

145. **DREES**. *Les dépenses en santé en 2017*. s.l. : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2018.
146. **leem.org**. *Quel est le poids de l'industrie du vaccin ?* 2012.
147. **Michèle Rivasi** : *"Il ne faut pas que l'obligation vaccinale devienne le nouveau jackpot des laboratoires"*. **Rédaction JDD**. s.l. : Le journal du dimanche, 2017.
148. *Comment améliorer l'acceptabilité vaccinale (évaluation, pharmacovigilance, communication, santé publique, obligation vaccinale, peurs et croyances)*. **Alain Dutilleul, Jacques Morel, Clémentine Schilte, Odile Launay**. s.l. : Therapies, 2019.
149. *The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy*. **J.-P. Stahl, R. Cohen, F. Denis, J. Gaudelus, A. Martinot, T. Lery, H. Lepetit**. s.l. : Médecine et Maladies Infectieuses , 2016.
150. *Transparency in Europe: A Quantitative Study*. **Frederic Boudier, Dominic Way, Ragnar Lofstedt, Darrick Evensen**. s.l. : Risk Analysis, 2015.
151. *Perception de la vaccination et rôle du pharmacien d'officine : une enquête auprès des étudiants en dernière année de pharmacie en France*. **J.-C. Comboroure, J.-E. Muellera**. 2, s.l. : Annales Pharmaceutiques Françaises, 2014, Vol. 72.
152. *Une synthèse des preuves qualitatives portant sur les expériences et points de vue des parents et des proches aidants concernant la communication sur la vaccination systématique des enfants*. **Claire Glenton, Simon Lewin**. s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017.
153. *Promoting Vaccination at Birth Using Motivational Interviewing Techniques Improves Vaccine Intention: The PromoVac Strategy*. **Arnaud Gagneur, Thomas Lemaître, Virginie Gosselin, Anne Farrands, Nathalie Carrier, Geneviève Petit, Louis Valiquette, Philippe De Wals**. s.l. : Journal of Infectious Diseases and Therapy, 2018.
154. *Entretien motivationnel : accompagner le changement*. **Guillaume Fond, Déborah Ducasse**. s.l. : Soins Psychiatrie, 2015.
155. **Organisation mondiale de la santé**.
www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/fr.
www.who.int. [En ligne] 2019. [Citation : 2019 12 27.]
156. *Healthism and the medicalization of everyday life*. **R. Crawford**. s.l. : International Journal of Health Services, 1980.
157. **Institut National de Recherche et de Sécurité (2)**. inrs.fr. [En ligne] [Citation : 2019 07 24.]
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_306§ion=pathologieToxicologie.
158. **Institut national de la santé et de la recherche médicale**. Inserm.fr. [En ligne] [Citation : 2019 07 24.]
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>.
159. *Défiance vis-à-vis de la vaccination : pourquoi ?* **B. Housset**. s.l. : Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2019.

Remerciements :

Val² : Mes premiers remerciements sont pour vous, présent du début à la fin de mes études. Valentin Colomban sans qui la P1 aurait été infaisable et Valentin Delaunay chez qui il était bon de pouvoir s'échapper.

Arthur : Mon binôme, que dire... tu as été là pour tout. Le facile (les soirées), le moins facile (le lendemain en TP). Dans les jours difficiles ta présence était plus qu'un soutien et constituait une véritable motivation en soit.

Jessica : La petite sœur, adoptée en cours de route. Ta bonne humeur et les « cabrages » marseillais sont si savoureux à se remémorer. Réunionnaise, tu n'as pas pu venir aujourd'hui mais je pense bien à toi !

Esteban : Alias Mr Ventoux, échouer et réussir on aura tout tenté ensemble. Il faut aller en stat ! On y rencontre parfois des gens importants. Aujourd'hui, tu m'aides sur mon manuscrit et tu me trouves du travail en Polynésie, je t'en remercie mille fois et espère pouvoir te rendre la pareille un jour.

Les Colocs : Célia, Mathilde merci de m'avoir supporté en colocation, je me doute que cela n'a pas été facile tous les jours... Au cours de ces années vécues avec vous, un lien immuable qui m'est très cher s'est créé. Je vous dois beaucoup dans la réussite de ces études et dans la joie avec laquelle elles se sont déroulées.

Les amis marseillais : Yann, Mélanie, Christophe, Rémy, Adriano, Julien, Lisa, Teddy et tous les marseillais, si je dois énumérer toutes les histoires fabuleuses qui vous entourent, je me verrai obligé de refaire une thèse. Vos rencontres sont précieuses et je suis heureux de vous avoir avec moi pour la suite.

Les Amis et proches de Paris : Il fallait aller à Paris pour vous rencontrer voir vous rerencontrer pour certains. Vous avez beaucoup apporté dans ma vie à la capitale. Jérôme, Priscille, Éric, Fussun, au départ de simples collègues ou patrons, vous m'avez toujours soutenu et je vous considère comme de proches amis. Vous m'avez enrichi de vos valeurs et donné de grandes inspirations dans ma future vie professionnelle. Morgan, Antoine, Thomas, à Paris vous m'avez aussi apporté beaucoup et parfois pas que de l'eau... Rien que pour vous revoir, faire un détour par la capitale sera toujours un immense plaisir.

Les amis de la montagne : Vous êtes nombreux mais tous irremplaçables. On se voit par intermittence mais à chaque retrouvaille le bonheur est toujours le même. Grosses pensées pour vous.

Sipa : Il n'y a que toi qui te reconnaitra sous ce nom particulier. Particulier comme la place que tu as dans ma vie et le grand rôle que tu as joué dans la rédaction de cette thèse. Toujours les mots justes pour m'encourager à avancer mais aussi et surtout les bonnes idées. Mes plus affectueux et sincères remerciements.

Dr Leroyer : Je vous remercie pour votre accompagnement infallible et efficace durant toute la rédaction de ma thèse. C'est un honneur de vous avoir en tant que directeur de thèse.

À ma famille : Je vais conclure les remerciements avec vous. Vous tous qui m'avaient donné la chance de pouvoir étudier, d'en avoir le goût et d'en être là aujourd'hui. Chacun de vous à sa part de réussite dans ce que j'ai pu accomplir. Soutien de tout ordre et de tout temps merci de votre présence à mes côtés. Je vous embrasse avec amour.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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