



HAL
open science

Bilan 2020 de la mise en place de la vaccination antigrippale à l'officine dans un panel de pharmacies de Bretagne

Mathilde Annic

► **To cite this version:**

Mathilde Annic. Bilan 2020 de la mise en place de la vaccination antigrippale à l'officine dans un panel de pharmacies de Bretagne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321201

HAL Id: dumas-03321201

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321201>

Submitted on 17 Aug 2021

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

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

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

**THESE EN VUE DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

Mathilde Annic

Née le 21 octobre 1994 à Pontivy (56)

**Bilan 2020 de la
mise en place de la
vaccination
antigrippale à
l'officine dans un
panel de
pharmacies de
Bretagne**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 4 novembre 2020**

Sophie TOMASI
Professeur à l'Université de Rennes 1 et
Docteur en Pharmacie / Présidente du jury

Latifa BOUSARGHIN
Maitre de conférences à l'Université de
Rennes 1 / Directrice de thèse

Eric VALEAU
Docteur en Pharmacie / Membre du jury

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES POUR L'ANNEE 2019-2020

Professeurs

BOUSTIE Joël
 DONNIO Pierre Yves
 FAILI Ahmad
 FARDEL Olivier
 FELDEN Brice
 GAMBAROTA Giulio
 GOUGEON Anne
 LAGENTE Vincent
 LE CORRE Pascal
 LORANT Elisabeth
 MOREL Isabelle
 PORÉE François-Hugues
 SERGENT Odile
 SPARFEL-BERLIVET Lydie
 TOMASI Sophie
 VAN DE WEGHE Pierre
 VERNHET Laurent

Professeurs associés

BUREAU Loïc
 DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane
 GUILLOUZO André
 URIAC Philippe

Assistants hospitalo-universitaire

AUTIER Brice
 BACLE Astrid
 BOUVRY Christelle
 MENARD Guillaume

Maitres de conférences

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
 ANINAT Caroline
 AUGAGNEUR Yoann
 BEGRICHE Karima
 BOUSARGHIN Latifa
 BRANDHONNEUR Nolwenn
 BRUYERE Arnaud
 BUNETEL Laurence
 CHOLLET-KRUGLER Marylène
 COLLIN Xavier
 CORBEL Jean-Charles
 DELALANDE Olivier
 DELMAIL David
 DION Sarah
 DOLLO Gilles
 GICQUEL Thomas
 GILOT David
 GOUAULT Nicolas
 HITTI Eric
 JEAN Mickaël
 JOANNES Audrey
 LECUREUR Valérie
 LE FERREC Eric
 LE GALL-DAVID Sandrine
 LE PABIC Hélène
 LEGUINGARGADENNEC Béatrice
 LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
 MARTIN-CHOULY Corinne
 NOURY Fanny
 PINEL-MARIE Marie-Laure
 PODECHARD Normand
 POTIN Sophie
 RENAULT Jacques
 ROUILLON Astrid

Ater

KOWOUI Koffi

Lru

AFONSO Damien
 BELLAMRI Nessrine
 GUILLORY Xavier

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse d'exercice a été rendue possible grâce à l'implication de nombreuses personnes, à qui je souhaite destiner mes remerciements les plus sincères.

A Mme Sophie Tomasi, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mme Latifa Bousarghin, qui s'est toujours rendue disponible et qui m'a prodigué de judicieux conseils pour l'élaboration de ce travail.

A Mr Eric Valeau, titulaire d'officine, qui a eu la grande gentillesse d'accepter d'être membre du jury.

Aux pharmaciens de Bretagne qui ont eu l'amabilité de répondre à mon questionnaire et contribué ainsi largement à ce travail.

A mes parents que j'aime, qui ont toujours été là pour moi. Merci de votre confiance, de vos encouragements et d'avoir pu m'offrir les meilleures conditions pour étudier tout au long de ces années.

A ma grande sœur chérie, également pharmacienne, que je ne remercierai jamais assez de m'avoir accompagnée tout au long de mes études et encore aujourd'hui sur le travail de ma thèse. Tu es une épouse et une maman formidable.

Au reste de ma famille, toujours présente pour moi.

A mes amis, qui ont toujours été de bon soutien, et sans qui ces longues années n'auraient pas été les mêmes.

SERMENT DE GALIEN

" En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : GENERALITES CONCERNANT LES VIRUS INFLUENZA ET LEURS INFECTIONS	15
A) Virus influenza	16
1) Description	16
1.1) Nomenclature	16
1.2) Morphologie du virus.....	18
1.2.1) L'hémagglutinine	20
1.2.2) La neuraminidase.....	22
1.2.3) La protéine M2	24
1.2.4) La protéine de matrice M1.....	26
1.3) Organisation du génome.....	26
1.4) Cycle de réplication.....	30
2) Mécanismes d'évolution	34
2.1) Dérive antigénique.....	33
2.2) Réassortiment antigénique.....	36
B) Infection grippale saisonnière.....	37
1) Distinction entre épidémie grippale saisonnière et pandémie grippale.....	37
1.1) Epidémie grippale saisonnière	37
1.2) Pandémie grippale	37
2) Physiopathologie	38
2.1) Durée d'incubation	38
2.2) Signes cliniques	38
2.3) Délai et durée de contagiosité.....	39
2.4) Modes de transmission	39
2.5) Durée de l'infection.....	39
3) Mécanismes de défense immunitaire	40
3.1) Immunité innée.....	39
3.2) Immunité acquise	42
4) Complications possibles.....	43
4.1) Complications respiratoires	43
4.1.1) Bronchite	43
4.1.2) Pneumonie bactérienne secondaire.....	43
4.2) Décompensation d'une affection sous-jacente	44
4.2.1) Décompensation de l'asthme	44
4.2.2) Décompensation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	45
4.2.3) Décompensation du diabète	45
4.2.4) Décompensation de l'insuffisance cardiaque.....	46
4.3) Complications extra-respiratoires liées à l'infection virale	46
4.3.1) Complications neurologiques	46
4.3.1.1) Encéphalopathie associée à influenza.....	46
4.3.1.2) Syndrome de Guillain-Barré : SGB	47

4.3.2) Complications cardio-vasculaires.....	48
4.3.2.1) Myocardite.....	48
5) Population particulière à risque.....	49
6) Epidémiologie des épidémies saisonnières en France.....	51
6.1) Incidence.....	51
6.2) Taux de mortalité.....	51
6.3) Bilan de l'épidémie 2018-2019.....	51
C) Diagnostic et traitements.....	53
1) Diagnostic.....	53
1.1) Prélèvement.....	53
1.2) Culture virale.....	53
1.3) Test d'anticorps fluorescents direct : immunofluorescence.....	54
1.4) Tests basés sur les acides nucléiques.....	54
1.5) Tests de diagnostic rapide : TROD.....	55
2) Traitements.....	55
2.1) Traitement symptomatique.....	55
2.2) Traitements antiviraux.....	56
2.2.1) Inhibiteurs de la neuraminidase.....	56
2.2.1.1) Indications.....	57
2.2.1.2) Posologie et effets indésirables.....	59
2.2.1.3) Efficacité.....	59
2.2.1.4) Résistance.....	59
2.2.2) Inhibiteurs de la protéine M2.....	60
3) Prévention antigrippale.....	60
3.1) Gestes barrières.....	60
3.1.1) L'hygiène des mains.....	60
3.1.2) L'hygiène respiratoire.....	61
3.2) Mesures barrières.....	61
3.3) La vaccination antigrippale.....	61
PARTIE II : LA VACCINATION ANTIGRIPPALE.....	62
A) Principes de la vaccination.....	64
1) Production d'anticorps.....	64
2) Réactions cellulaires.....	65
3) Mémoire immunitaire.....	65
B) Sélection et préparation des souches vaccinales.....	66
1) Sélection des souches vaccinales.....	66
2) Préparation des souches vaccinales.....	67
C) Divers procédés de fabrication.....	70
1) Vaccins antigrippaux cultivés sur des œufs de poule embryonnés.....	70
1.1) Fabrication.....	70
1.2) Avantages et inconvénients.....	72
2) Vaccins antigrippaux à base cellulaire.....	73
2.1) Avantages et inconvénients.....	74
2.2) Place des vaccins antigrippaux cellulaires sur le marché français.....	74
3) Vaccins antigrippaux recombinants.....	75
3.1) Avantages et inconvénients.....	76
D) Différents types de vaccins antigrippaux.....	77
1) Vaccins antigrippaux trivalents et quadrivalents.....	77

2) Vaccins antigrippaux inactivés et vaccins antigrippaux vivants atténués	78
2.1) Vaccins antigrippaux inactivés	78
2.2) Vaccins antigrippaux vivants atténués	78
E) Innocuité et efficacité des vaccins antigrippaux disponibles en France	79
1) Innocuité	79
2) Efficacité	81
2.1) Sources de variabilité	81
2.2) Efficacité vaccinale	83
F) Etat de la vaccination antigrippale en France.....	86
1) Campagnes de vaccination	86
2) Couverture vaccinale.....	86
3) Connaissances de la grippe et freins à la vaccination	87
G) Vaccins antigrippaux disponibles pour l'année 2019-2020	88
1) Composition	88
1.1) Choix de la souche H1N1	88
1.2) Choix de la souche H3N2	89
1.3) Choix des souches des virus du groupe B.....	90
2) Modifications par rapport à l'année précédente 2018-2019	90
3) Vaccins disponibles.....	90
H) Pratique vaccinale	91
1) Modes d'administration	91
2) Schéma vaccinal	92
3) Contre-indications et recommandations	92
4) Effets indésirables	93
 PARTIE III : ANALYSE QUANTITATIVE DU RETOUR D'EXPERIENCE VECU PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE DE BRETAGNE	 94
A) La vaccination antigrippale à l'officine : nouvelle mission du pharmacien	95
1) Contexte règlementaire.....	95
1.1) Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2017.....	95
1.2) Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2019.....	96
2) Modalités administratives.....	97
2.1) Qui peut vacciner ?	97
2.2) Quelles sont les conditions à remplir pour pouvoir vacciner ?.....	97
2.2.1) Formation du pharmacien	97
2.2.2) Conditions techniques de l'officine	98
2.3) Dossier de déclaration à l'Agence Régionale de Santé (ARS)	100
2.4) Quelle population le pharmacien a-t-il le droit de vacciner ?	100
2.5) Quelles sont les données transmises ?	101
2.5.1) Traçabilité de l'acte de vaccination dans l'officine.....	100
2.5.2) Transmission de l'information pour le patient	102
2.6) Quelle rémunération ?.....	102
3) Déroulement d'un acte vaccinal type en officine.....	102
3.1) Accueil du patient se présentant avec le bon de prise en charge de l'Assurance maladie..	101
3.1.1) Questionner le patient afin de savoir par quel professionnel de santé celui-ci veut se faire vacciner	102
3.1.2) Réaliser un entretien préalable	102
3.2) Préparation à la vaccination	103
3.3) Injection du vaccin	103

3.4) Enregistrement de l'acte vaccinal	104
3.5) Etape de facturation	104
B) Bilan 2020 de la mise en place de la vaccination antigrippale à l'officine dans un panel de pharmacies de Bretagne.....	105
1) Présentation de l'étude	105
1.1) Objectif et type de l'étude.....	105
1.2) Justification du choix de la méthodologie d'étude.....	105
2) Méthodologie de l'étude	105
2.1) Elaboration du questionnaire	105
2.2) Population étudiée.....	106
2.3) Nombre de personnes interrogées.....	106
2.4) Récolte des données.....	106
2.5) Analyse des données	106
3) Déroulement de l'enquête	107
3.1) Lieux de l'enquête	107
3.2) Période de l'enquête	106
3.3) Diffusion de l'enquête.....	107
C) Données statistiques	108
1) Profil des pharmacies incluses dans l'étude	108
1.1) Milieu des pharmacies	108
1.2) Taille des pharmacies	108
1.3) Effectif officinal	109
2) Motivations des pharmaciens de l'étude à réaliser cette mission.....	109
3) Retours des pharmaciens de l'étude envers les différentes formations disponibles	110
4) Formation et implication des préparateurs dans cette mission.....	111
4.1) Les pharmaciens de l'étude ont-ils formé leurs préparateurs ?.....	111
4.2) Les pharmaciens de l'étude ont-ils impliqué leurs préparateurs dans cette mission ?.....	111
5) Communication sur la vaccination antigrippale à l'officine	112
5.1) Au près des patients	112
5.2) Au près des autres professionnels de santé (médecins et infirmiers)	112
6) Organisation des actes vaccinaux	112
6.1) Avec ou sans rendez-vous ?.....	112
6.2) Présence d'un local adapté ?	113
6.3) Démarche adoptée devant les personnes éligibles présentant le bon de l'Assurance maladie.....	114
6.4) Démarche adoptée devant les personnes éligibles ne présentant pas le bon de l'Assurance maladie	114
6.5) Réalisation du questionnaire vérifiant l'éligibilité et la non-contre-indication à la vaccination..	115
6.6) Surveillance du patient après l'injection ?.....	115
7) Mise en place d'une procédure qualité dans les pharmacies de l'étude ?	116
8) Etat d'esprit des pharmaciens de l'étude	116
8.1) Craintes des pharmaciens lors des premières injections	116
8.2) Satisfaction personnelle des pharmaciens	116
9) Bilan des actes dans les pharmacies de l'étude	117
9.1) Nombre de vaccins antigrippaux délivrés	117
9.2) Nombre d'actes vaccinaux pratiqués	118
9.3) Apparition d'effets indésirables sévères ?	120
9.4) Satisfaction des pharmaciens envers cette nouvelle pratique ?.....	120
9.5) Vers une remise en place de cette pratique l'année prochaine ?.....	121
9.6) Avis des pharmaciens à propos d'un élargissement de cette vaccination.....	121
9.7) Des avis négatifs émanant des infirmiers et médecins des alentours ?	122

9.8) Une satisfaction de la patientèle ?	122
9.9) Une forte demande des patients éligibles ?	123
9.10) Une forte demande des patients non éligibles ?	123
10) Qu'en est-il de la vaccination des équipes officinales de l'étude ?	123
D) Discussion.....	124
1) Limites de l'étude	124
1.1) Biais de sélection	124
1.2) Influence de l'enquêteur	124
1.3) Biais d'interprétation des questions	124
2) Bilan local à replacer dans un contexte national.....	126
3) Préconisations et perspectives d'avenir.....	127
3.1) Préconisations.....	127
3.2) Perspectives d'avenir	131
CONCLUSION	135
ANNEXES.....	137
Annexe 1 : Différences entre épidémie saisonnière et pandémie grippale	137
Annexe 2 : Etudes montrant un certain lien de causalité entre l'infection grippale et le syndrome de Guillain-Barré.....	138
Annexe 3 : Evolution des taux de consultations pour syndrome grippal.....	139
Annexe 4 : Evolution des hospitalisations de la grippe et des cas admis en réanimation	139
Annexe 5 : Evolution hebdomadaire de la part de grippe pour 1000 hospitalisations par classe d'âge	140
Annexe 6 : Nombre de décès attribuables à la grippe évités par la vaccination et selon la couverture vaccinale lors de la période 2000-2009.....	140
Annexe 7 : Répartition des sous types de virus grippaux circulants par zone géographique de septembre 2018 à février 2019	141
Annexe 8 : Répartition des types et sous types observés en France entre septembre 2018 et février 2019.....	141
Annexe 9 : Exemple de registre papier de traçabilité des actes vaccinaux de l'officine	142
Annexe 10 : Exemple d'attestation vaccinale à remettre au patient	143
Annexe 11 : Exemple de Check-list pour vérifier l'éligibilité d'une personne à la vaccination	144
Annexe 12 : Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang	145
Annexe 13 : Récapitulatif du mode opératoire de la vaccination à l'officine	146
Annexe 14 : Questionnaire élaboré pour réaliser l'étude quantitative	147
Annexe 15 : Visualisation géographique des pharmacies incluses dans l'étude.....	150

Annexe 16 : Motivations des pharmaciens de l'étude à réaliser cette mission.....	151
Annexe 17 : Répartition des points à modifier dans la formation selon les pharmaciens de l'étude..	151
Annexe 18 : Répartition des étapes impliquant les préparateurs dans les pharmacies de l'étude....	151
Annexe 19 : Combien de temps en amont de la campagne les pharmacies de l'étude ont-elles commencé à communiquer ?	152
Annexe 20 : Répartition des outils de communication utilisés par les pharmaciens de l'étude afin d'avertir les patients de la mise en place de la vaccination	152
Annexe 21 : Répartition des outils de communication utilisés par les pharmaciens de l'étude afin d'avertir les autres professionnels de santé de la mise en place de la vaccination	152
Annexe 22 : Raisons pour lesquelles une prise de rendez-vous est nécessaire dans les pharmacies de l'étude ne proposant pas le "sans rendez-vous"	153
Annexe 23 : Répartition des pharmaciens de l'étude proposant systématiquement ou non la vaccination par type d'implantation	153
Annexe 24 : Répartition des pharmaciens de l'étude ayant recensé des avis négatifs émanant des infirmiers et médecins en fonction de l'implantation	153
Annexe 25 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens de l'étude ne proposaient pas systématiquement la vaccination	154
Annexe 26 : Répartition des craintes ressenties par les pharmaciens de l'étude.....	154
Annexe 27 : Répartition des raisons pour lesquelles les pharmaciens de l'étude ne sont pas favorables à un élargissement à d'autres vaccinations	154
Annexe 28 : Répartition des pharmaciens de l'étude ayant recensé une forte demande de patients éligibles selon l'implantation	155
Annexe 29 : Exemple de flyer mentionnant les bonnes raisons de se faire vacciner à apposer au comptoir	155
BIBLIOGRAPHIE	156

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Nomenclature des virus influenza	17
Figure 2 : Morphologie des virus influenza.....	17
Figure 3 : Structure de l'hémagglutinine avec ses 2 régions HA1 et HA2	19
Figure 4 : Mécanismes d'interactions entre le virus et la cellule hôte	19
Figure 5 : Structure de la neuraminidase divisée en 4 régions différentes	21
Figure 6 : Impact de la longueur de la tige de la neuraminidase sur l'infection virale	21
Figure 7 : Mécanisme d'ouverture du pore de la protéine M2	23
Figure 8 : Génome du virus et les protéines pour lesquelles il code	25
Figure 9 : Structure d'une ribonucléoprotéine virale	27
Figure 10 : Organisation des 8 vRNP dans le noyau	27
Figure 11 : Cycle de réplication virale divisé en plusieurs étapes.....	29
Figure 12 : ARN polymérase et vol de coiffe.....	31
Figure 13 : Schéma représentatif d'une dérive antigénique.....	34
Figure 14 : Schéma représentatif d'un réassortiment antigénique	35
Figure 15 : Voies d'activation des récepteurs impliqués dans la production d'interférons, de facteurs de transcription et de cytokines	40
Figure 16 : Réponse humorale et cellulaire de l'immunité acquise	42
Figure 17 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la neuraminidase.....	57
Figure 18 : Principes de la vaccination.....	63
Figure 19 : Synthèse des données de détection de l'influenza aux Etats-Unis en 2018-2019	67
Figure 20 : Essai de caractérisation antigénique avec le test d'IH.....	68
Figure 21 : Procédé de fabrication des vaccins sur œufs embryonnés de poule.	69
Figure 22 : Méthode de production des vaccins antigrippaux à base cellulaire.....	73
Figure 23 : Méthode de production des vaccins antigrippaux recombinants.	75
Figure 24 : Différence entre la lignée B incluse dans le vaccin et la lignée B circulante.	77
Figure 25 : Voie d'administration intramusculaire	91
Figure 26 : Voie d'administration sous cutanée	91
Figure 27 : Pathologies chroniques pour lesquelles la vaccination antigrippale est recommandée	99
Figure 28 : Calendrier vaccinal de 2020.....	132

Tableau 1 : Posologies des inhibiteurs de la neuraminidase	58
Tableau 2 : Avantages et inconvénients de la fabrication des vaccins antigrippaux à base d'œufs ...	72
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des vaccins antigrippaux à base cellulaire.....	74
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des vaccins antigrippaux recombinants	76
Tableau 5 : Efficacité ajustée des vaccins antigrippaux en Europe de 2010-2017.....	82
Tableau 6 : Couverture vaccinale par saison et par groupe d'âge à risque	85
Tableau 7 : Vaccins antigrippaux 2019-2020 disponibles en France	90
Tableau 8 : Moyennes du nombre de vaccins délivrés selon l'implantation de l'officine	117
Tableau 9 : Moyennes du nombre de vaccins délivrés selon la taille de l'officine	118
Tableau 10 : Moyennes du nombre d'actes vaccinaux réalisés par type d'implantation.....	119
Tableau 11 : Moyennes du nombre d'actes vaccinaux réalisés selon la taille de l'officine	119
Tableau 12 : Evolution du nombre de vaccins antigrippaux dispensés par les pharmaciens lors de la campagne 2019-2020 par rapport à la campagne 2018-2019	125

LISTE DES ABREVIATIONS

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire

AES : Accident d'Exposition au Sang

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

ANDPC : Agence Nationale du Développement Professionnel Continu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide Ribonucléique

ARNc : Acide Ribonucléique complémentaire

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ARS : Agence Régionale de Santé

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et sociale de la Pharmacie française

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNR : Centre National de Référence

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CROP : Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DMP : Dossier Médical Partagé

DPC : Développement Professionnel Continu

DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EIG : Effet Indésirable Grave

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

HA : Hémagglutinine

HAS : Haute Autorité de Santé :

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G	RBS : Receptor Binding Site
IgM : Immunoglobuline M	RIG-I : Gène inductible par l'acide rétinolique
IH : Inhibition de l'hémagglutinine	RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
IL-1 : Interleukine 1	SAMU : Service d'aide médicale urgente
IL-18 : Interleukine 18	SGB : Syndrome de Guillain-Barré
IL-6 : Interleukine 6	smFISH : Hybridation In Situ à la Fluorescence de sensibilité d'une molécule
IMC : Indice de Masse Corporelle	TLR : Toll-Like Receptors
InVS : Institut de Veille Sanitaire	TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor alpha
IRF3 : Interferon Regulatory Factor 3	TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
IRF7 : Interferon Regulatory Factor 7	USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
LB : Lymphocytes B	vRNP : Ribonucléoprotéine virale
LCR : Liquide Céphalo Rachidien	
LT : Lymphocytes T	
M1 : Protéine de Matrice 1	
M2 : Protéine de Matrice 2	
MARCO : Macrophage Receptor with Collagenous structure	
MDCK : Madin-Darby Canine Kidney	
NA : Neuraminidase	
NF-kB : Nuclear Factor-kappa B	
NLRP3 : NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing 3	
NP : Nucleoprotéine	
NS1 : Protéine Non Structurale 1	
NS2 : Protéine Non Structurale 2	
OMS : Organisation Mondiale de la Santé	
PA : Polymérase Acide	
PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns	
PB1 : Polymérase Basique 1	
PB2 : Polymérase Basique 2	
PRR : Pattern Recognition Receptor	

INTRODUCTION

Le métier de pharmacien est depuis quelques années en pleine mutation en lien avec la mise en place de plusieurs missions émanant de la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (HPST) telles que la réalisation d'entretiens pharmaceutiques ou de bilans de médication.

La vaccination à l'officine est la dernière mission en date du pharmacien et elle constitue un enjeu majeur de santé publique. Elle a été mise en place à l'échelle nationale en 2019-2020 afin de favoriser la couverture vaccinale des populations à risques contre la grippe. La vaccination étant le meilleur moyen de prévention, cette mission a pour objectif ultime de diminuer les décès attribuables à cette pathologie par la facilitation du parcours de soin.

En effet, c'est 10000 décès attribuables à la grippe dont 90% chez les plus de 65 ans chaque année en France, du fait d'une couverture vaccinale trop faible chez les personnes à risques. Il a été constaté un large déclin de celle-ci (60,2% en 2009-2010 et 45,7% en 2016-2017). Elle est bien loin de l'objectif de 75% fixé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui permettrait de diminuer le nombre de décès à 3000 chez les plus de 65 ans. C'est pourquoi une phase d'expérimentation de deux ans a tout d'abord été proposée permettant aux pharmaciens volontaires de quatre régions de réaliser eux-mêmes la vaccination des populations cibles et dont les modalités ont été définies par un arrêté. Durant cette expérimentation c'est environ 1 million de Français à risques qui se sont fait vacciner contre la grippe dans les officines et 23% de primo-vaccinant en 2018-2019. Ce bilan prometteur a ainsi permis l'élargissement de cette pratique au niveau national.

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien entretient une relation de confiance avec sa patientèle et joue un rôle clé dans l'information et la promotion de la vaccination. En effet, il renseigne ses patients sur l'importance de la vaccination, sur le schéma vaccinal ainsi que sur les éventuels effets iatrogènes des vaccins.

J'ai choisi de faire mon sujet d'étude sur cette première année de généralisation de la vaccination. Après un premier travail de synthèse scientifique concernant les virus influenza, la grippe et la vaccination antigrippale, je rapporte l'enquête de terrain menée sur la mise en place de cette mission auprès de pharmaciens d'officine de Bretagne avant d'évoquer des pistes de réflexions quant à l'amélioration et l'avenir de ce dispositif.

PARTIE I :

**GENERALITES CONCERNANT LES
VIRUS INFLUENZA ET LEURS
INFECTIONS**

A) Virus influenza :

1) Description :

1.1) Nomenclature : (1), (2), (3), (4), (5)

Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae, famille de virus à acide ribonucléique (ARN) négatif segmenté. Cette famille contient 7 types différents, dont trois infectant l'homme :

- Virus influenza A.
- Virus influenza B.
- Virus influenza C.

Seuls les virus influenza A et B sont responsables de la grippe. Les virus influenza C quant à eux entraînent une maladie respiratoire bénigne.

Les quatre autres types sont les virus influenza D, les Isavirus, les Quaranjavirus et les Thogotovirus.

Les virus influenza du type D infectent les porcs et les bœufs. Les Isavirus, eux, causent l'anémie infectieuse du saumon. Les Thogotovirus ainsi que les Quaranjavirus sont transmis par les tiques et infectent les animaux.

Les virus influenza du type A sont divisés en plusieurs sous types. Cette classification repose sur leurs antigènes de surface : la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA). Effectivement, 18 sous types de neuraminidase (N1 à N18) et 11 sous types d'hémagglutinine (HA1 à HA11) sont recensés.

Les sous types actuellement rencontrés chez l'homme sont les virus A(H1N1) et les virus A(H3N2).

Les virus influenza B eux, évoluent en deux lignées : la lignée Yamagata et la lignée Victoria.

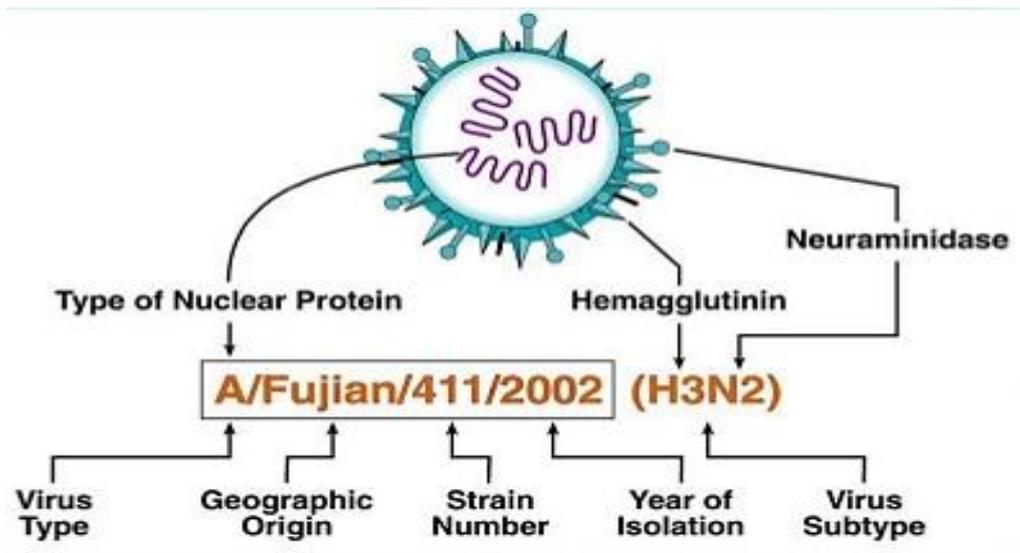


Figure 1 : Nomenclature des virus influenza (6)

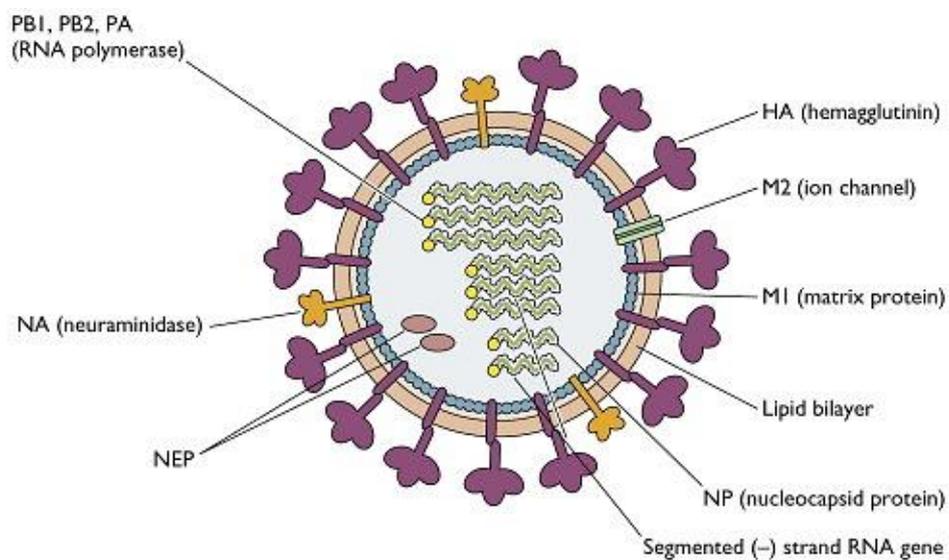


Figure 2 : Morphologie des virus influenza (7)

La nomenclature des virus grippaux se présente de la manière suivante : le type antigénique (A, B ou C) fondé sur la spécificité de la nucléoprotéine, antigène au nombre d'acides aminés différent selon le type viral. S'ensuit l'hôte d'origine (animal dans lequel on a isolé le virus, excepté pour les virus d'origine humaine), le lieu d'isolement, le numéro de la souche et l'année d'isolement. Cela est suivi par la description du sous-type antigénique pour les virus de type A (Figure 1 ci-contre).

Pour illustrer ceci, prenons comme exemple la nomenclature suivante : A/Fujian/411/2002 (H3N2).

1.2) Morphologie du virus : (8)

Présents sous forme sphérique, ces virus ont un diamètre d'environ 100 nm (1). Ils sont dotés d'une enveloppe virale présente sous la forme d'une bicouche lipidique et servant d'ancrage à trois différentes protéines transmembranaires (Figure 2 ci-contre). Ces dernières sont l'hémagglutinine (HA), la neuraminidase (NA) et M2, un canal ionique.

La bicouche lipidique contient à la fois des radeaux lipidiques enrichis en cholestérol et des lipides non-radeaux dérivés de la membrane plasmique de l'hôte. Elle permet de recouvrir la couche intermédiaire servant, elle, d'ancrage à la protéine M1, entourant le noyau du virus.

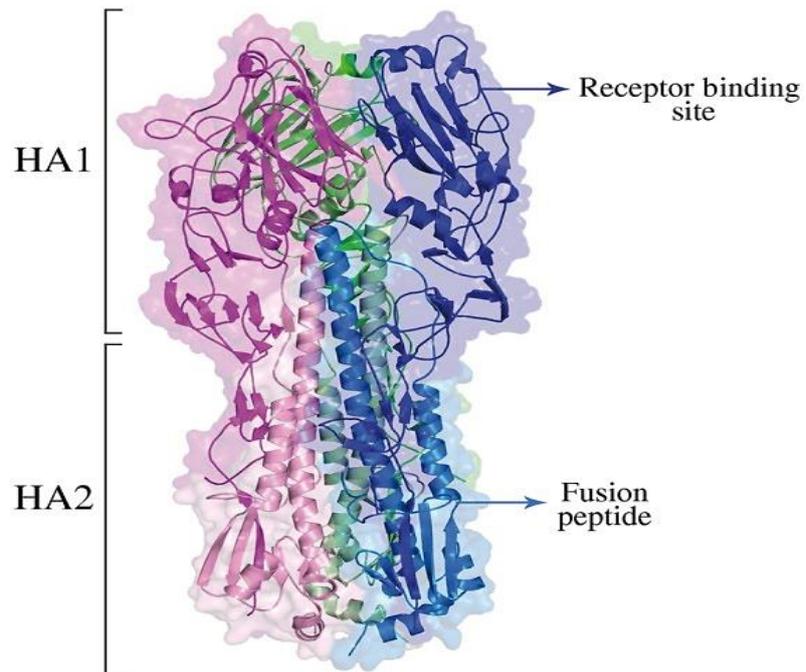


Figure 3 : Structure de l'hémagglutinine avec ses 2 régions HA1 et HA2 (9)

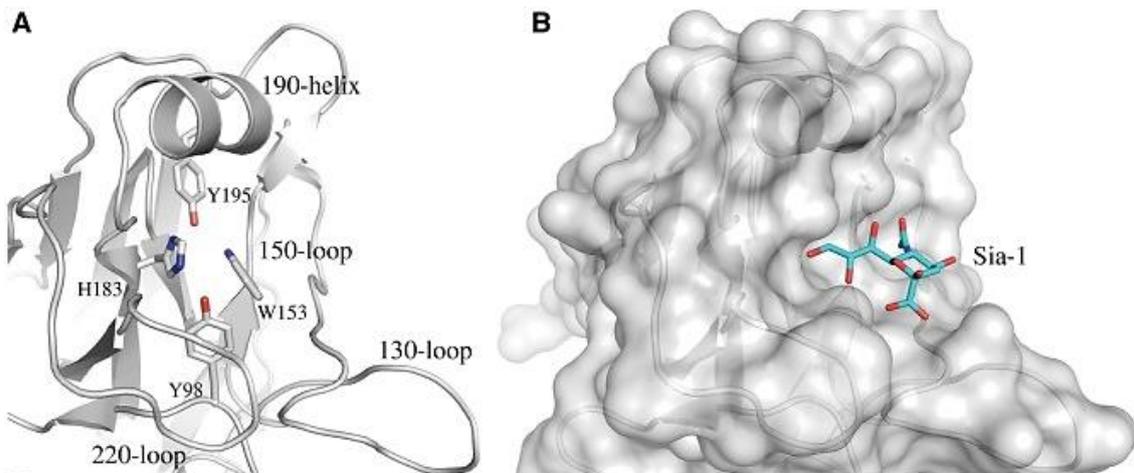


Figure 4 : Mécanismes d'interactions entre le virus et la cellule hôte (9)

A : Structure du site de liaison Receptor Binding Site (RBS) de l'hémagglutinine.
 B : Interaction entre l'acide sialique de la cellule hôte et le site RBS de l'hémagglutinine.

1.2.1) L'hémagglutinine : (9)

L'hémagglutinine (HA) est la principale protéine antigénique de l'enveloppe virale. En effet, elle occupe 80% de la structure virale.

Présente sous la forme d'un trimère, elle contient deux régions distinctes, nommées HA1 et HA2, incluses dans chaque monomère de l'hémagglutinine (Figure 3 ci-contre).

Il faut savoir que le virus est sous forme non infectieuse tant que HA0, le précurseur, n'est pas clivé en HA1 et en HA2 par des protéases de la cellule hôte, telles que des tryptases par exemple. Ce clivage protéolytique apparaît alors comme une étape clé du cycle d'infection (10).

➤ **Sous-unité HA1 :**

Cette première région est une tête globulaire placée au sommet de la tige et formée par des feuillets bêta antiparallèles (1).

Elle a pour caractéristique de porter le site de liaison, appelé receptor binding site (RBS).

Ce site RBS est construit à partir de différents acides aminés, dont quatre étant conservés entre les différents sous types d'hémagglutinine : Y195, H183, Y98, W153.

Entourés par différents éléments, dont une boucle 130, 150, 220 et une hélice 190, ces acides aminés interagissent directement avec l'acide sialique de la cellule hôte (Figure 4 ci-contre). Cette interaction permet l'attachement du virus à la cellule hôte.

L'acide N-acétylneuraminique est le principal acide sialique chez l'homme. C'est un monosaccharide à 9 carbones présent à la surface des cellules et lié par des liaisons alpha 2-6 ou alpha 2-3 à la chaîne glycanique sous-jacente.

Les virus humains reconnaissent tout particulièrement les récepteurs de type alpha 2-6, à l'inverse des virus aviaires.

➤ **Sous-unité HA2 :**

Cette sous-unité se présente sous la forme de triples brins d'hélices alpha (1). Elle permet la fusion de la membrane virale avec la membrane endosomale de la cellule hôte, étape nécessaire lors du cycle de réplication.

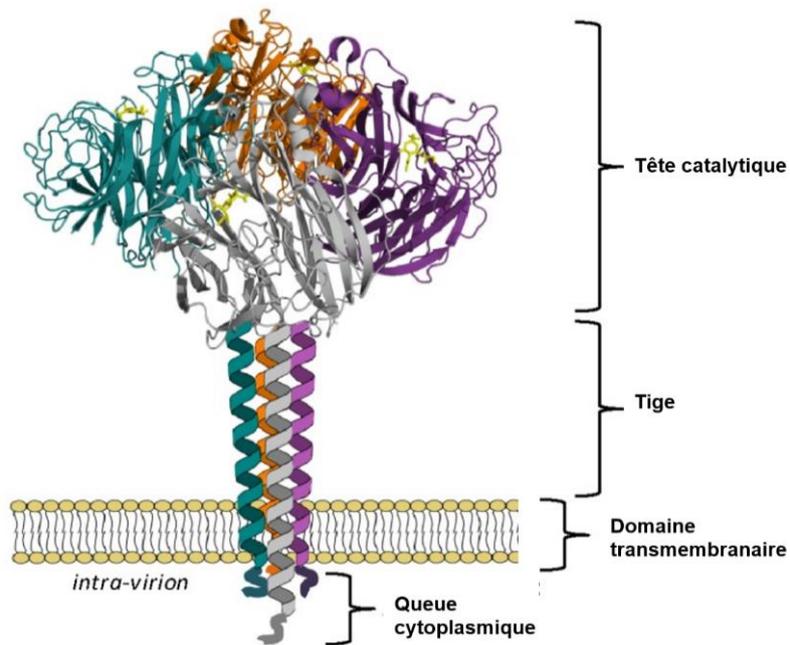


Figure 5 : Structure de la neuraminidase divisée en 4 régions différentes (11)

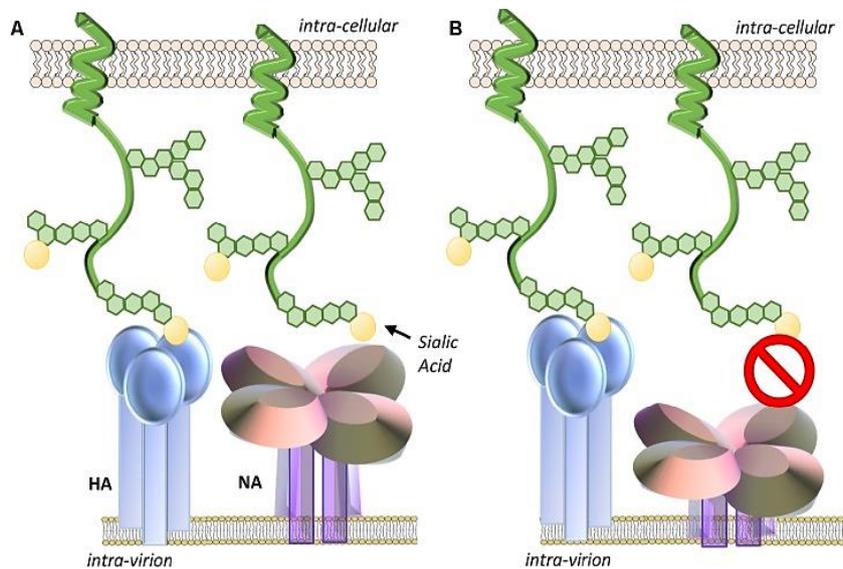


Figure 6 : Impact de la longueur de la tige de la neuraminidase sur l'infection virale (11)

- A : La longueur optimale de la tige permet l'interaction avec l'acide sialique de la cellule hôte.
 B : La longueur de la tige est ici réduite. L'interaction avec l'acide sialique est compromise et l'activité sialidase ne peut aboutir.

1.2.2) La neuraminidase : (11)

La neuraminidase (NA) est la deuxième protéine antigénique majeure de l'enveloppe virale en occupant 17% de la structure virale.

Cette protéine se présente sous la forme d'un tétramère. Chacun de ses monomères étant composé d'une queue cytoplasmique, d'une région transmembranaire, d'une tige et d'une tête catalytique (Figure 5 ci-contre) aux actions différentes.

➤ **Queue cytoplasmique :**

La fonction biologique de cette queue cytoplasmique n'est à ce jour pas encore élucidée.

➤ **Le domaine transmembranaire :**

Ce domaine permet la translocation de la neuraminidase vers la membrane apicale ainsi que la fixation de cette dernière à l'enveloppe virale.

➤ **La tige :**

Elle possède un rôle important dans la stabilisation du tétramère. Cette stabilisation est rendue possible par la présence de résidus de cystéine dans sa structure permettant ainsi la formation de plusieurs ponts disulfures entre chaque monomère. Il a été considéré que la forme tétramère est idéale pour l'activité enzymatique de la neuraminidase.

De plus, il est intéressant de noter qu'une longueur de tige réduite et différente selon les sous types modifie l'accès à l'acide sialique (Figure 6 ci-contre).

➤ **La tête :**

Cette tête est un élément important puisqu'elle contient le site catalytique hautement conservé. Huit résidus entrent dans la composition de celui-ci: Arg118, Asp151, Arg152, Arg224, Glu276, Arg292, Arg371 et Tyr406.

Ces derniers donnent lieu à son action de sialidase, se traduisant par la rupture de l'interaction entre l'acide sialique de la cellule et les chaînes polysaccharidiques du virus.

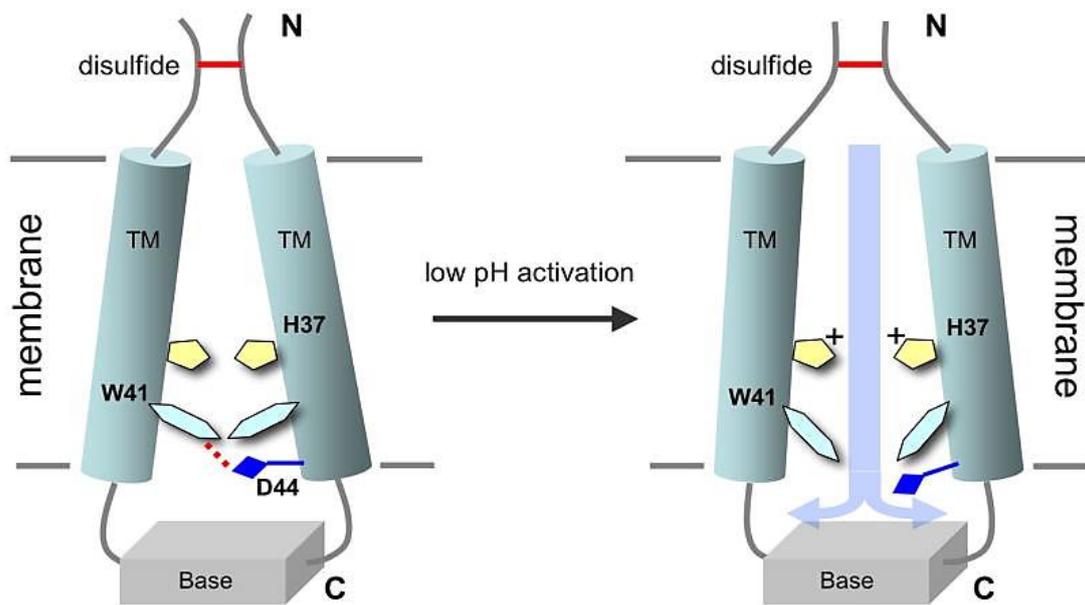


Figure 7 : Mécanisme d'ouverture du pore de la protéine M2 (12)

Trois rôles sont conférés à la neuraminidase, augmentant le pouvoir pathogène du virus :

- Elle facilite la pénétration des virus grippaux au sein des voies respiratoires. En effet, ces dernières possèdent une couche de mucine contenant des récepteurs leurs sialylés. Elle permet alors de les dissocier de ces récepteurs.
- Elle hydrolyse les liaisons alpha 2-6 entre l'acide sialique de la cellule hôte et l'hydrate de carbone adjacent à la glycoprotéine transmembranaire du virion nouvellement formé.
- Elle évite l'agrégation des nouveaux virions à la surface de la cellule hôte.

1.2.3) La protéine M2 : (12), (13)

La protéine M2, composant mineur de l'enveloppe virale (1) est un homotétramère formé par quatre hélices.

Elle détient une configuration en trois parties avec un ectodomaine N-terminal, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal.

Cette protéine est dotée d'une activité de canal ionique, sélectif du proton. En effet, sa perméabilité aux protons est 10^6 à 10^7 fois plus élevée qu'aux cations.

Ce canal ionique fonctionne par l'efflux de cations et l'influx de protons dans le virus lorsqu'il y a présence d'un pH acide.

Le noyau fonctionnel de cette protéine est représenté par deux résidus : His37 et Trp41.

His37 agit comme un capteur de protons et Trp41 comme la porte du canal. Cette dernière étant renforcée à pH élevé grâce à l'interaction Trp41-Asp44.

Quand le pH devient acide, la protonation des imidazoles de His37 (H37) déstabilise les hélices du canal ionique qui se trouvaient dans une configuration étroitement fermée. Cette réorganisation provoque l'ouverture du pore par la rupture de l'interaction Trp41-Asp44 (W41-D44), ce qui entraîne alors l'influx de protons dans le virus (Figure 7 ci-contre).

Cet influx de protons joue un rôle crucial dans la libération du génome viral au sein de la cellule hôte.

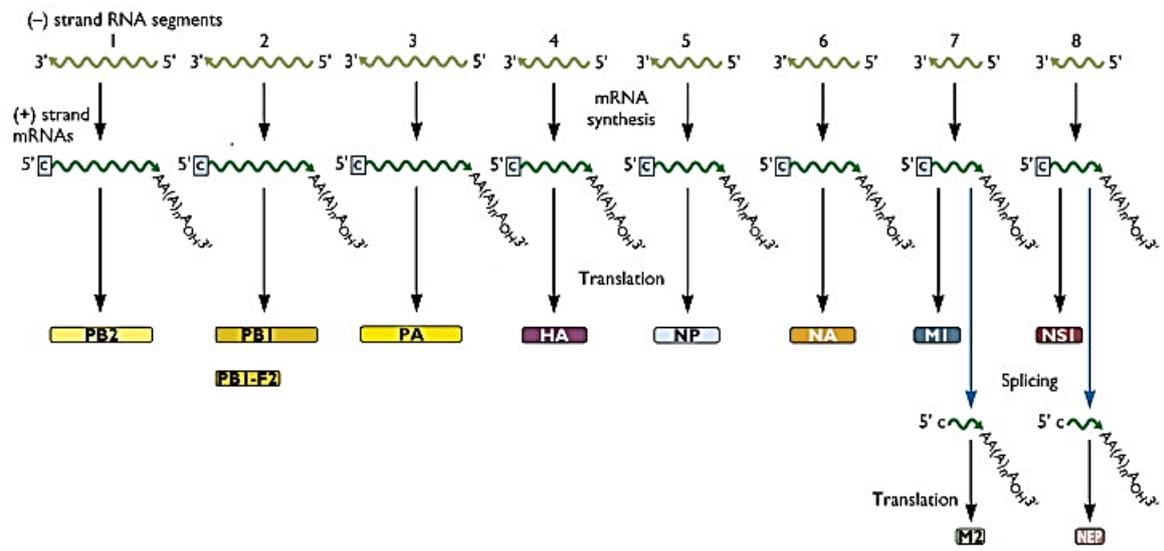


Figure 8 : Génome du virus et les protéines pour lesquelles il code (14)

1.2.4) La protéine de matrice M1 : (15), (16)

Composée de 252 acides aminés et de deux domaines terminaux, elle est l'une des protéines les plus abondantes dans les particules virales.

Elle constitue une couche rigide entre l'enveloppe membranaire et le génome, permettant la stabilisation architecturale du virus.

Son domaine C-terminal est impliqué dans l'interaction M1-ribonucléoprotéine virale, alors que l'interaction M1-enveloppe virale est médiée par son domaine N-terminal.

Il lui est également conféré un rôle central dans l'assemblage des virions par l'apport des composants viraux au site de bourgeonnement (17).

1.3) Organisation du génome : (18)

La particularité de ces virus se traduit en la possession d'un génome segmenté, composé de huit segments d'ARN viral à brin négatif.

Ils sont numérotés d'un à huit d'après la protéine pour laquelle ils codent (1) (Figure 8 ci-contre).

- Segment 1 : polymérase basique 2, PB2.
- Segment 2 : polymérase basique 1, PB1.
- Segment 3 : polymérase acide, PA.

PB2, PB1, et PA étant les sous unités de la polymérase virale.

- Segment 4 : hémagglutinine, HA.
- Segment 5 : nucléoprotéine, NP.
- Segment 6 : neuraminidase, NA.
- Segment 7 : protéines M1 et M2.
- Segment 8 : protéines non structurales, NS1 et NS2.

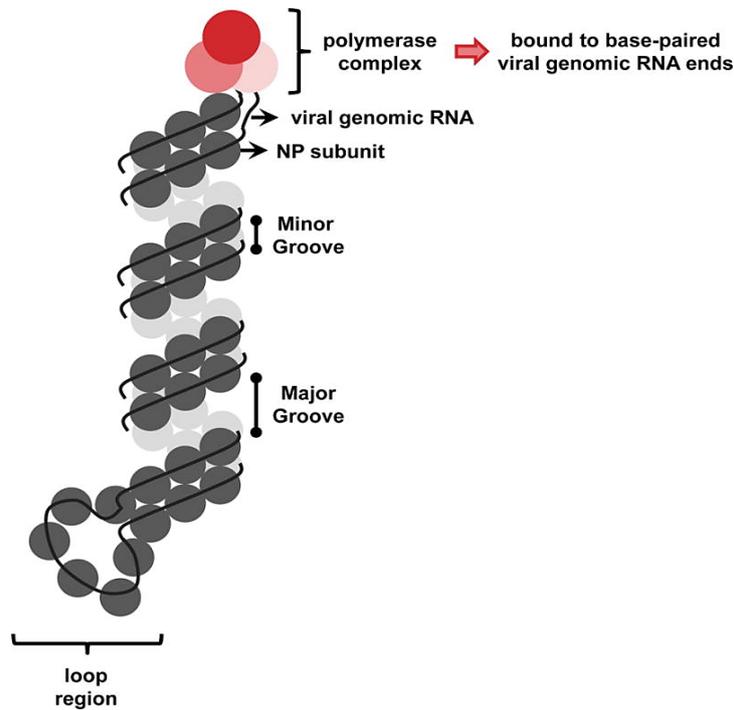
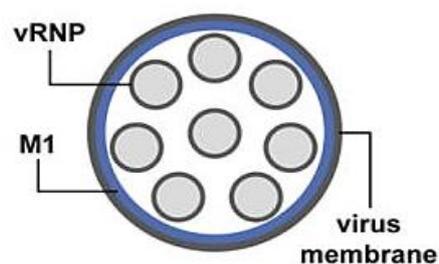


Figure 9 : Structure d'une ribonucléoprotéine virale (vRNP) (18)

Une vRNP se définit comme le complexe ARN-nucléoprotéines virales-extrémités 5' et 3' de la polymérase virale. Les virus grippaux contiennent huit vRNP dans leur génome.



Cross-Sectional Diagram of an Influenza Virion
(glycoproteins not shown)

'7+1' Arrangement

Figure 10 : Organisation des 8 vRNP dans le noyau (18)

Différentes études prônent le fait que celles-ci sont incorporées dans le noyau de façon sélective et non aléatoire. Et cela de manière à avoir une vRNP au milieu, entourée des sept autres vRNP.

Chacun de ces huit segments d'ARN est complexé à de nombreuses nucléoprotéines virales (NP), ainsi qu'à la polymérase virale via leurs deux extrémités 5' et 3'.

Cette configuration forme ainsi huit complexes ribonucléoprotéiques viraux (vRNP), tiges torsadées et entourées sur elles-mêmes (Figure 9 ci-contre).

Cette segmentation confère un avantage évolutif mais complique le conditionnement génomique des virions. Effectivement, c'est un ensemble complet des huit segments d'ARN viral qui permet la production d'une descendance infectieuse.

Deux modèles de conditionnement différents ont été proposés :

- Le modèle de conditionnement aléatoire :
Il a été le premier modèle à proposer que les huit segments d'ARN étaient incorporés de façon aléatoire dans la structure du virus. Ce modèle suggère qu'un certain nombre de segment était choisi au hasard et incorporé dans le virion. Cela donnerait alors une proportion de virion contenant au moins une copie de chaque segment d'ARN.

- Le modèle de conditionnement sélectif :
Celui-ci conduit à ce que le virion ne compte pas plus de huit segments d'ARN, dont une copie de chacun de ces segments.

A ce jour, différentes études fournissent des preuves en faveur de ce modèle d'incorporation sélectif.

Une des premières études par microscopie électronique menée par Noda et ses collaborateurs, a révélé que la disposition des huit segments dans la particule virale n'était pas effectuée de façon aléatoire. Elle a effectivement montré une disposition caractérisée par sept vRNP entourant une autre au centre (Figure 10 ci-contre).

Une étude plus récente en utilisant la technique d'hybridation in situ à la fluorescence de sensibilité d'une molécule (smFISH) a confirmé la disposition précédente. Elle a également permis l'identification d'un signal d'encapsulation, situé aux extrémités des régions de codage dans chaque segment d'ARN.

Plus récemment, une hypothèse d'interactions directes entre les différents segments a été émise (19).

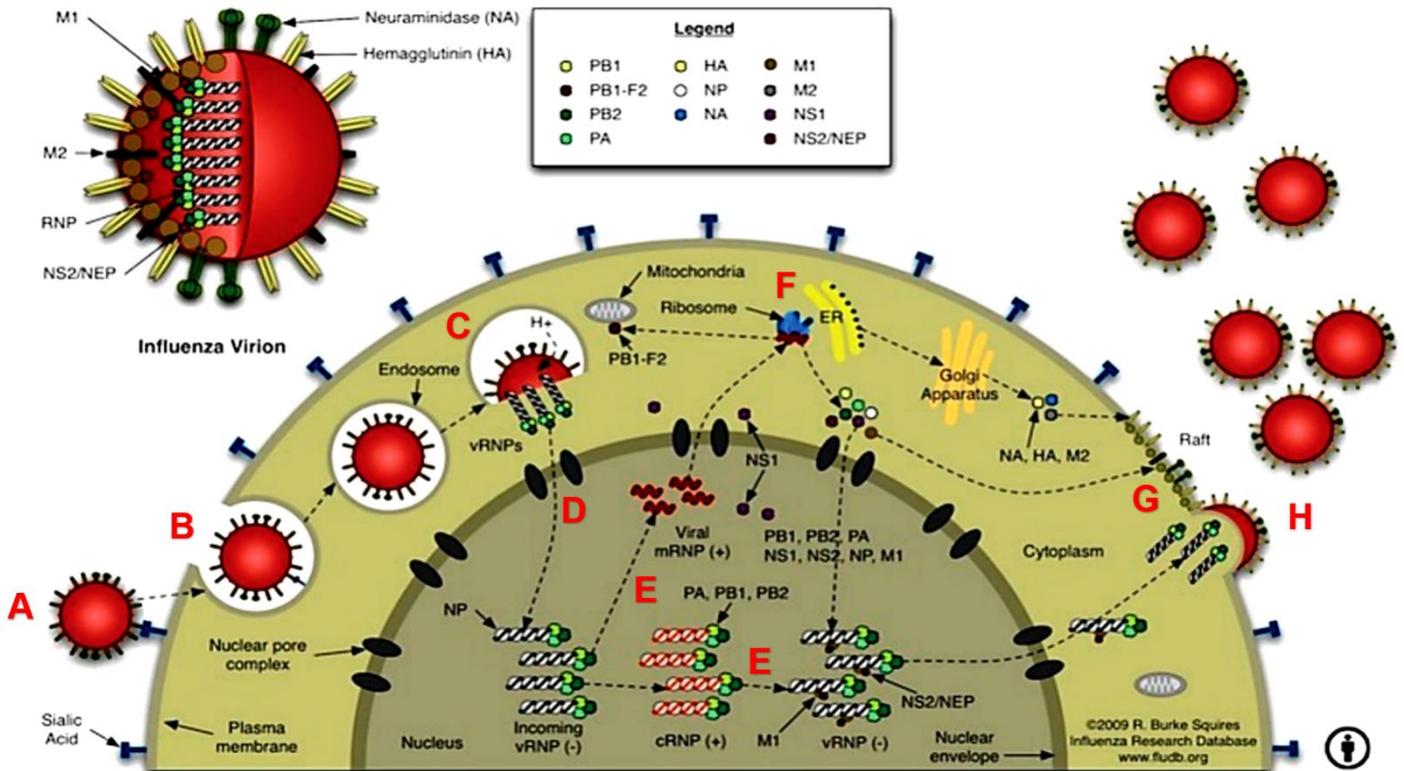


Figure 11 : Cycle de réplication virale divisé en plusieurs étapes (20)

A : Fixation du virus à la cellule hôte par l'interaction hémagglutinine-acide sialique.

B : Entrée du virus dans la cellule hôte par endocytose.

C : Le pH acide de l'endosome permet la fusion de la membrane virale avec la membrane endosomale et la libération du génome dans le cytoplasme de la cellule hôte.

D : Transfert du génome dans le noyau de la cellule hôte.

E : Etape de réplication et transcription du génome.

F : Etape de traduction des protéines virales.

G : Assemblage des protéines virales et du génome pour former les nouveaux virions.

H : Les virions bourgeonnent et se disséminent aux cellules voisines.

1.4) Cycle de réplication : (21), (22)

Après inhalation de gouttelettes émises par une personne infectée, le virus entre dans l'organisme puis colonise les cellules épithéliales du tractus respiratoire.

Le cycle d'infection des virus grippaux peut être divisé en plusieurs étapes (Figure 11 ci-contre) telles que : fixation et entrée du virus dans la cellule hôte, transfert du génome dans le noyau cellulaire, étapes de transcription, réplication et traduction, assemblage et bourgeonnement des virions.

➤ Etape 1 : fixation et entrée du virus dans la cellule hôte :

Ce cycle commence par la liaison de l'hémagglutinine aux récepteurs sialylés présents sur la cellule hôte via le site de liaison RBS. Une fois fixé s'ensuit une endocytose clathrine dépendante du virus, permettant l'entrée de ce dernier dans la cellule. Il est alors incorporé au sein d'une particule endosomale caractérisée par son pH acide.

Cependant, tant que l'enveloppe virale ne fusionne pas avec la membrane endosomale, il est impossible pour le virus de libérer son génome dans la cellule.

C'est par le pH acide de l'endosome qu'un changement de conformation de l'hémagglutinine s'opère, afin d'exposer son peptide de fusion. Ce dernier va alors s'insérer dans la membrane endosomale pour créer la jonction membranaire.

En parallèle, le canal ionique de la protéine M2 s'active et entraîne l'influx ionique de protons dans le virus. De plus, la rupture de l'interaction protéine M1-vRNP s'effectue.

Ces diverses étapes donnent lieu à la libération des huit ribonucléoprotéines dans le cytoplasme de la cellule.

➤ Etape 2 : transfert du génome dans le noyau :

Une fois libérés dans le cytoplasme, les huit vRNP sont transportées vers le noyau cellulaire afin de subir des étapes de transcription et de traduction grâce à des facteurs d'importation nucléaire : les importines alpha et les importines bêta. La nucléoprotéine virale NP participe également à ce transfert grâce à la possession de signaux de localisation nucléaire.

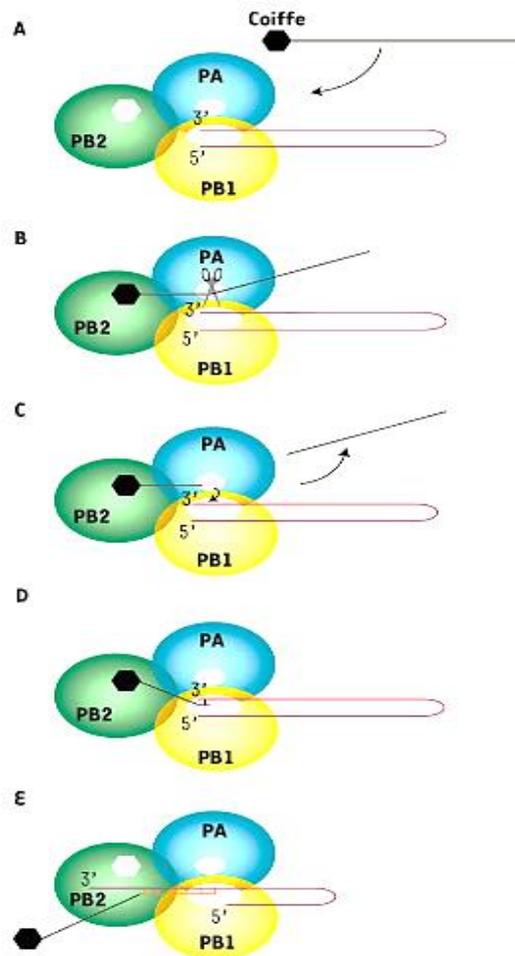


Figure 12 : ARN polymérase et vol de coiffe (23)

A : Vol de coiffe d'un ARN pré messager cellulaire.

B : PB2 reconnaît la coiffe et PA clive cette structure.

C : L'ARN pré messager clivé est relargué pour ne garder que la coiffe.

D : Initiation de la transcription à partir de la coiffe.

E : Elongation du transcrit viral par PB1.

➤ **Etape 3 : réplication, transcription et traduction :**

L'ARN polymérase virale dotée de ses trois sous unités est l'élément clé de la transcription et de la réplication virale.

Pour effectuer la transcription, elle transcrit les ARN viraux à polarité négative en ARN messager (ARNm) à polarité positive.

Il est important de préciser que les ARNm possèdent deux éléments caractéristiques : une coiffe en 5' ainsi qu'une queue polyadénylée en 3'.

La coiffe se veut être l'amorce indispensable pour la reconnaissance et la traduction des ARNm par les ribosomes.

Cependant, les virus de la grippe sont incapables de produire leurs propres ARNm coiffés.

Ils vont alors voler la coiffe d'un ARN pré messager cellulaire présent dans le noyau.

La sous unité PB2 reconnaît la structure de cette coiffe et la sous unité PA par son activité endonucléase clive cette structure (Figure 12 ci-contre).

Cette amorce initie la transcription de l'ARN viral par la sous unité PB1 de la polymérase.

Les ARNm formés subissent ensuite une étape de maturation avec l'addition d'une queue polyadénylée. Ils sont transportés plus tard dans le cytoplasme afin d'être traduits en protéines virales.

En même temps, l'étape de réplication qui ne nécessite pas de coiffe pour son initiation commence.

Un ARN complémentaire (ARNc) à polarité positive est alors synthétisé à partir de l'ARN viral. Cet ARNc va servir de matrice pour la production d'une grande quantité d'ARN viral, génome de la progéniture.

Comme dit précédemment, les ARNm présents dans le cytoplasme sont traduits en protéines virales par les ribosomes.

Les protéines formées, telles que l'hémagglutinine, la neuraminidase et la protéine M2 sont à posteriori acheminées dans l'appareil de Golgi afin de subir des modifications post traductionnelles avant d'être transportées vers la membrane cellulaire de la cellule hôte.

Les autres protéines formées (PB2, PB1, PA, NP, M1, NS1, NS2) elles, se dirigent vers le noyau grâce à leurs signaux de localisation nucléaire.

Les sous unités de la polymérase ainsi que les nucléoprotéines s'associent aux ARN viraux pour former les complexes ribonucléoprotéiques viraux (vRNP).

Ces complexes sont ensuite acheminés à la membrane cellulaire, lieu de l'assemblage et du bourgeonnement, grâce au complexe vRNP-M1-NS2. Cela est rendu possible avec le signal d'exportation nucléaire que possède NS2.

➤ **Etape 4 : assemblage et bourgeonnement :**

C'est au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte qu'ont lieu les étapes d'assemblage et de bourgeonnement.

Tous les composants viraux présents au niveau de la membrane plasmique se rassemblent pour former les nouveaux virions.

Néanmoins, les virions restent attachés à la membrane plasmique de la cellule hôte via leurs acides sialiques tant que la neuraminidase ne les dissocie pas grâce à son activité sialidase. En plus de cela, la neuraminidase va supprimer les résidus d'acide sialique présents sur l'enveloppe virale des virions afin d'empêcher leurs agrégations.

Libérés, ils vont ainsi pouvoir infecter d'autres cellules de l'épithélium respiratoire.

2) Mécanismes d'évolution : (24), (25)

Les virus grippaux possèdent la particularité de bénéficier d'une très grande variabilité antigénique et donc d'une évolution permanente. Cela impose une surveillance étroite et continue des souches circulantes.

En effet, leurs deux antigènes de surface (NA et HA) peuvent subir deux types de variations antigéniques, à l'origine d'épidémies et de pandémies particulièrement meurtrières.

2.1) Dérive antigénique :

Il est important de noter que ces virus hébergent une ARN polymérase dépourvue d'une fonction de relecture et de réparation des erreurs commises lors de la réplication virale. Cela se traduit alors par des mutations mineures dans les sites antigéniques, applicables à toutes les souches du virus. C'est l'incorporation d'un mauvais nucléotide au niveau des gènes viraux, qui entraîne des changements d'acides aminés et de ce fait une modification des protéines pour lesquelles ils codent (Figure 13 ci-dessous).

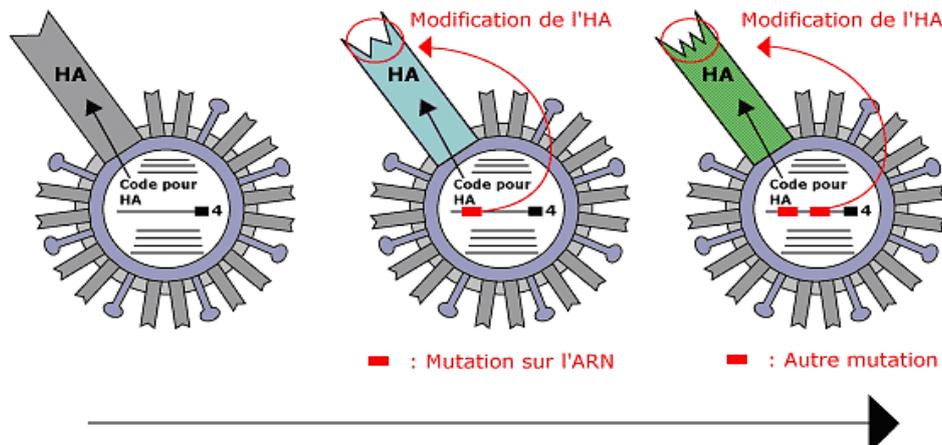


Figure 13 : Schéma représentatif d'une dérive antigénique (26)

Celle-ci apparaît beaucoup plus nettement pour l'hémagglutinine que pour la neuraminidase.

En conséquence, le système immunitaire est incapable d'identifier les variantes virales récemment modifiées.

Le problème majeur de cette dérive antigénique est la réduction de l'efficacité des vaccins antigrippaux disponibles. Il est donc primordial d'effectuer une surveillance continue des souches virales en circulation en amont de la fabrication des vaccins, afin de permettre la mise à jour de leur composition et donc de ce fait une meilleure efficacité (8), (27).

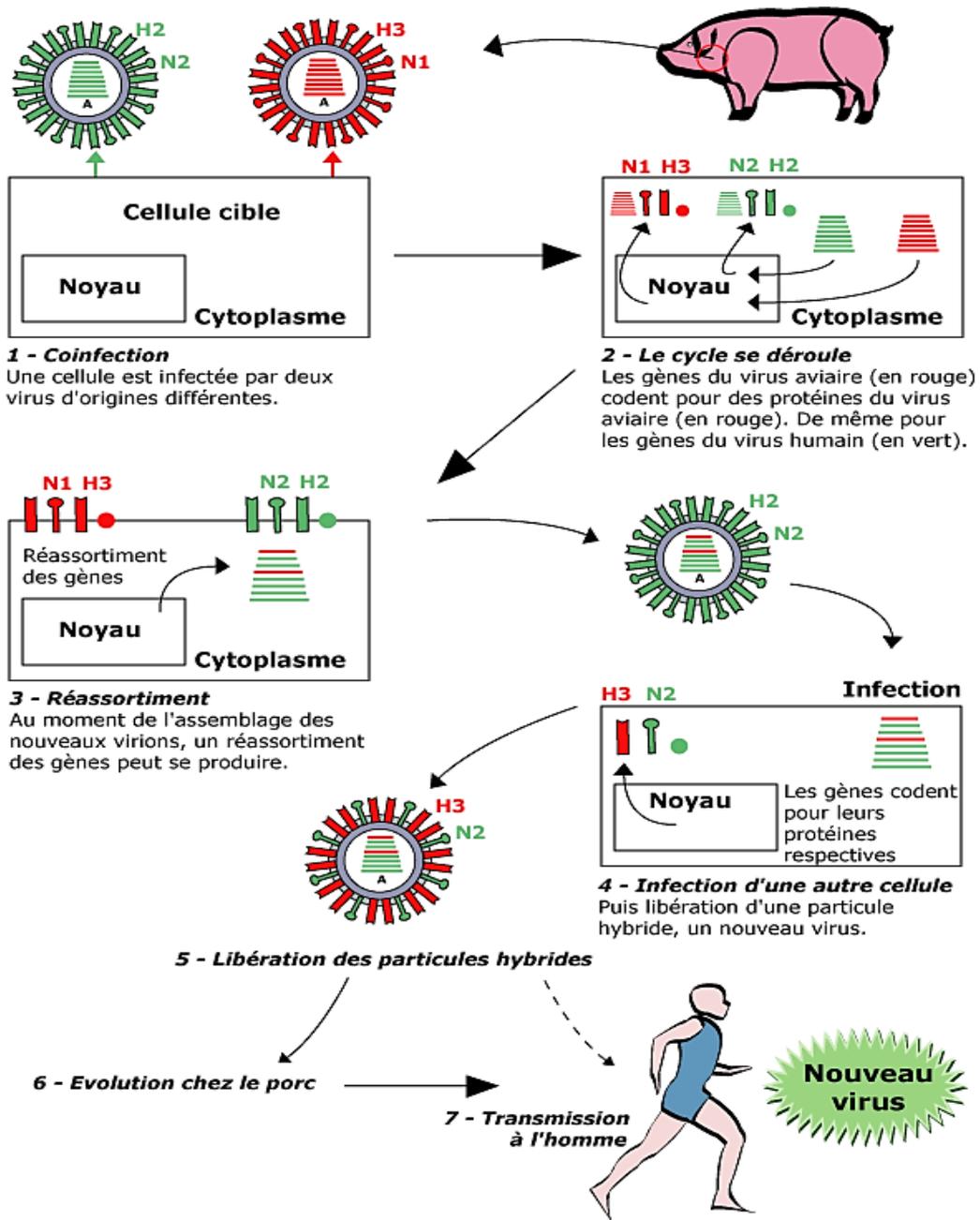


Figure 14 : Schéma représentatif d'un réassortiment antigénique (28)

2.2) Réassortiment antigénique : (29)

Ce mécanisme ne s'applique qu'aux virus de type A. Effectivement, c'est le seul type viral à posséder un réservoir animal.

Ce réassortiment se traduit par l'infection d'une cellule hôte par deux souches virales d'origines différentes. La finalité de celui-ci est la création d'une nouvelle génération de virus.

Le génome segmenté de ces virus apparaît comme l'acteur majeur de ces réassortiments. Effectivement, c'est l'échange de segments d'ARN entre virus génotypiquement différents qui crée cette nouvelle génération contre laquelle les humains ne sont pas immunisés (Figure 14 ci-contre).

Deux des trois principales pandémies de grippe humaine du XXe siècle (grippe asiatique en 1957 et grippe de Hong Kong en 1968) et du XXIe siècle (grippe porcine en 2009) étaient dues au réassortiment existant entre le virus influenza humain et d'autres espèces hôtes. Par exemple, la grippe de Hong Kong fut un réassortiment entre les gènes PB1 et HA de la souche aviaire A(H3N1) et les six autres gènes du virus grippal humain saisonnier A(H2N2), qui a entraîné l'émergence du sous type humain H3N2 (25).

B) Infection grippale saisonnière :

1) Distinction entre épidémie grippale saisonnière et pandémie grippale : (30), (31), (32)

1.1) Epidémie grippale saisonnière :

Par définition, une épidémie se manifeste par une atteinte simultanée d'une maladie contagieuse d'un grand nombre de personnes, et cela dans un espace limité (33). Les épidémies de grippe réapparaissent tous les ans, en fin et début d'année.

Elles sont dues aux virus influenza qui varient peu d'une année sur l'autre, comme expliqué précédemment (cf. A.2.1 dérive antigénique).

Les personnes possèdent une faible immunité contre ces virus potentiellement modifiés.

1.2) Pandémie grippale :

A l'inverse, une pandémie se traduit par une épidémie s'étendant sur une très vaste zone géographique, pouvant être mondiale (34). Le nombre de personnes touchées se veut alors nettement plus important.

C'est l'apparition d'un nouveau sous type de virus par réassortiment antigénique (cf. A.2.2 réassortiment antigénique) qui en est la cause.

Contrairement aux épidémies, cela n'arrive que très rarement et peut apparaître sur d'autres périodes de l'année. De fait, on recense trois pandémies lors du 20^{ème} siècle et celle du 21^{ème} siècle est survenue en été.

L'immunité de la population contre ces nouveaux virus est alors très faible, voire nulle.

Une autre différence se manifeste dans le type de population touchée par les cas graves ou mortels. Pour les épidémies, cela touche très généralement les personnes âgées et les personnes souffrant d'une pathologie sous-jacente.

Dans le cas d'une pandémie, cela touche une population plus jeune qu'elle soit en bonne santé ou souffrant d'une maladie chronique.

Un résumé de ces différences se trouve dans le tableau présent en annexe 1.

2) Physiopathologie : (35), (36), (37)

2.1) Durée d'incubation :

Cette notion correspond à la durée entre l'infection par le virus et l'apparition des symptômes. Dans le cas de la grippe elle se présente comme relativement courte. Les symptômes apparaissent en effet généralement entre un à quatre jours après la contamination, avec une moyenne de deux jours (38).

2.2) Signes cliniques :

L'infection grippale se caractérise par l'apparition brutale de différents symptômes reflétant la lutte de l'organisme contre l'agent grippal. Cette dernière aboutit à la production par les cellules immunitaires de substances, dénommées cytokines, à l'origine de diverses manifestations cliniques :

➤ **Altération de l'état général :**

- Une forte fièvre ($\geq 39^\circ$) : les cytokines agissent comme des pyrogènes endogènes en stimulant l'induction de la prostaglandine E2 dans l'hypothalamus. Ceci engendre l'excitation du centre de la thermorégulation et de ce fait une augmentation de la température corporelle (39).
- Une fatigue intense : la forte mobilisation du système immunitaire est à l'origine d'une dépense énergétique non négligeable.
- Des douleurs musculaires : les interférons appartenant aux cytokines possèdent un rôle majeur dans ces douleurs.
- Des maux de tête et des frissons.

➤ **Manifestations respiratoires :**

On y inclue la toux sèche et la rhinite. La toux est un mouvement réflexe de défense dû à l'activation des récepteurs sensitifs trachéo-bronchiques. Ils détectent les corps étrangers et en informent le cerveau. Cela provoque une contraction de la musculature respiratoire ainsi qu'une fermeture de la glotte.

➤ **Signes digestifs :**

Nausées et vomissements peuvent aussi être présents chez les enfants.

2.3) Délai et durée de contagiosité :

La contagiosité est à son maximum pendant la durée d'incubation, puisque les personnes contaminées ne présentent aucun symptôme lors de cette phase alors qu'elles sont infectées.

Elle persiste pendant quatre à cinq jours, depuis la veille de l'apparition des signes cliniques.

Elle dure cependant plus longtemps chez les enfants allant jusqu'à sept à dix jours.

Les personnes gravement immunodéprimées quant à elles peuvent excréter le virus pendant des semaines, voire des mois (38), (40).

2.4) Modes de transmission :

Le virus pénètre dans les voies respiratoires au niveau du rhinopharynx via deux modes de transmission :

- Transmission directe : inhalation de gouttelettes en suspension dans l'air émises par une personne infectée lors d'éternuements, d'une toux, ou lors de la parole.
- Transmission indirecte : contact direct avec une personne infectée, surfaces contaminées (poignées de portes...) sur lesquelles le virus peut survivre un certain temps.

Les virus peuvent être infectieux pendant deux à huit heures sur une surface en acier inoxydable et pendant quelques minutes sur un papier mouchoir (41).

Les lieux confinés se montrent alors très propices à la transmission du virus.

2.5) Durée de l'infection :

La plupart des malades en bonne santé guérissent spontanément en une à deux semaines.

A savoir que la fatigue et la toux peuvent persister quelques semaines (38).

A contrario, les personnes fragiles ont un risque de développer une grippe de forme grave.

3) Mécanismes de défense immunitaire :

Deux mécanismes de défense exercés par le système immunitaire vont se mettre en place pour lutter contre l'infection virale.

3.1) Immunité innée : (42), (43)

Ce premier mécanisme intervient dès le début de l'infection et ne nécessite pas d'immunisation au préalable.

Les virus grippaux vont être détectés comme des entités étrangères à l'organisme. Ceci est rendu possible par la reconnaissance de leur motif moléculaire associé aux pathogènes (PAMP) par différents types de récepteurs du système immunitaire (PRR).

Parmi ces PRR se trouvent :

- Toll-like récepteur (TLR) : TLR3, TLR7, TLR8.
- Gène inducible par l'acide rétinolique I (RIG-I).
- Récepteur de type domaine d'oligomérisation nucléotidique NOD (NLRP3).

Les récepteurs RIG-I et NLRP3 reconnaissent l'ARN viral dans le cytosol des cellules infectées. A l'inverse des TLR, qui eux, détectent l'ARN viral présent dans l'endosome. La figure 15 ci-dessous montre les cascades de signalisation se déroulant à la suite de l'activation de ces différents récepteurs.

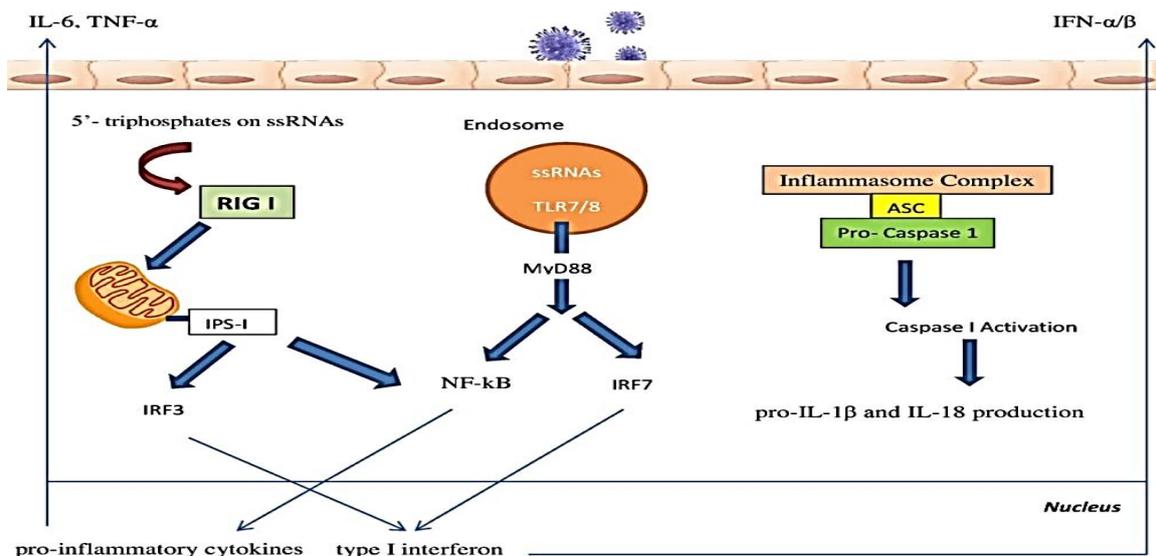


Figure 15 : Voies d'activation des récepteurs impliqués dans la production d'interférons, de facteurs de transcription et de cytokines (42)

La voie des TLR 7 et TLR 8 conduit à l'activation du facteur de régulation de l'interféron 7 (IRF7) et du facteur de transcription nucléaire factor-kappa B (NF-kB). Celle du TLR 3 ne conduit qu'à l'activation de cette dernière.

La voie de RIG-I conduit elle aussi à l'activation du NF-kB mais également au facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3).

L'IRF7 et l'IRF3 sont par la suite acheminés dans le noyau pour favoriser la production d'interféron de type I.

Ces interférons jouent un rôle majeur dans la réponse innée anti grippale par :

- L'activation des neutrophiles induisant la phagocytose des virus.
- Le recrutement des macrophages induisant la phagocytose des virus.
- Leur action antivirale sur les cellules saines par la production de protéines antivirales inhibant la traduction des ARN viraux.
- La stimulation des cellules NK reconnaissant les cellules infectées et entraînant leurs lyses cellulaires.
- La maturation des cellules dendritiques.

Ces cellules font le relais entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Celles-ci présentent à leur surface les antigènes viraux puis migrent dans les ganglions lymphatiques pour les présenter aux lymphocytes T CD4+.

La protéine NF-kB quant à elle, stimule les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 1 (IL-1) ayant pour rôle la différenciation et la stimulation des lymphocytes T. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) est lui aussi stimulé et quelques-uns de ses rôles consiste au recrutement des macrophages et des lymphocytes.

Des études ont révélé l'importance de l'inflammasome NLRP3, un complexe protéique oligomérique et exprimé dans la lignée granulocytaire dans la détection des virus grippaux. Celui-ci va permettre l'activation de la caspase 1 ayant pour finalité la production d'interleukine 1 (IL-1) et d'interleukine 18 (IL-18). Cette dernière donne lieu à la synthèse d'interférons de type 2, les interférons gamma, stimulant eux aussi les macrophages.

3.2) Immunité acquise : (44)

Une fois que les lymphocytes T CD4+ ont été informés des antigènes viraux, deux voies distinctes par le biais de cytokines se mettent en place (Figure 16 ci-dessous).

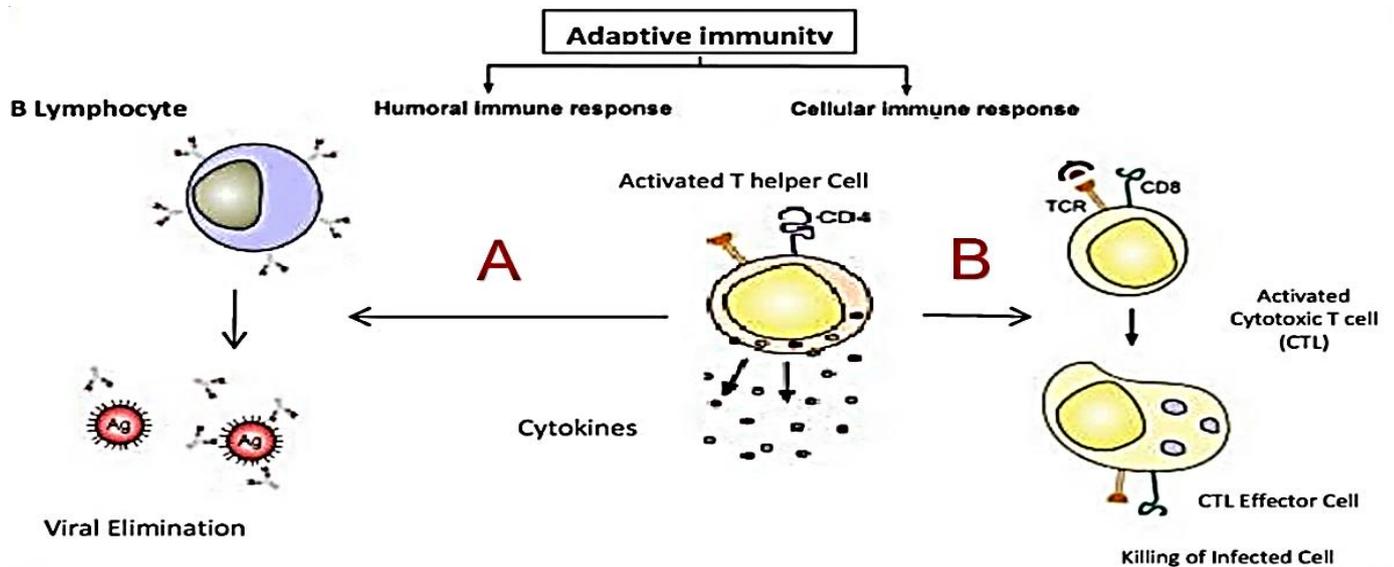


Figure 16 : Réponse humorale et cellulaire de l'immunité acquise (42)

A : Réponse humorale aboutissant à la production d'anticorps.

B : Réponse cellulaire aboutissant elle à la production de cellules T cytotoxiques lysant les cellules infectées.

Premièrement, se déroule l'activation des lymphocytes T CD8+ qui vont lyser les cellules infectées.

Deuxièmement, se produit l'évolution des lymphocytes B en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps ciblant les virus extracellulaires.

Cependant, cette immunité acquise demande un délai de plusieurs jours. L'infection virale a alors le temps de se propager.

4) Complications possibles :

Souvent bénigne, la grippe peut cependant engendrer des complications plus ou moins graves, voir un décès chez les personnes à risques.

Ci-dessous, se trouve un aperçu des complications les plus souvent documentées et rencontrées.

4.1) Complications respiratoires :

4.1.1) Bronchite : (45), (46)

Complication la plus courante de la grippe, elle est une inflammation des bronches d'origine virale. Elle résulte de l'inflammation aiguë causée par le virus, qui entraîne une destruction des cellules de l'épithélium bronchique ainsi qu'une hypersécrétion de mucus.

Bénigne, elle guérit naturellement au bout de deux semaines.

4.1.2) Pneumonie bactérienne secondaire : (47), (48)

Cette complication a tendance à se manifester lors de la phase de rétablissement de l'infection grippale.

Streptococcus pneumoniae se présente comme l'agent responsable le plus impliqué dans cette complication. On peut également noter l'implication du *staphylocoque aureus* et d'*haemophilus influenza* mais dans une moindre mesure.

La mise en place de la pneumonie bactérienne post-grippale s'effectue par l'apparition de deux phénomènes : la perte de la fonction barrière de l'épithélium et un dysfonctionnement du système immunitaire pulmonaire.

➤ Perte de la fonction barrière de l'épithélium :

Le virus de la grippe entraîne des dommages de l'épithélium des voies respiratoires ce qui augmente le site de fixation des bactéries.

De surcroît la neuraminidase, par son action de sialidase, facilite cette adhérence bactérienne puisque les mucines sialylées des voies respiratoires se présentent comme des récepteurs leurres pour les bactéries.

➤ **Dysfonctionnement du système immunitaire : (49)**

Les lymphocytes T CD4 et CD8 recrutés pour lutter contre l'infection grippale produisent des interférons gamma. Ces interférons ont la capacité de se lier aux macrophages et d'entraîner une inhibition de leurs récepteurs MARCO (Macrophage receptor with collagenous structure) requis pour la reconnaissance bactérienne. Une diminution de la phagocytose bactérienne s'observe alors.

De plus, les interférons alpha et bêta conçus par les cellules infectées inhibent l'action de l'interleukine 17. Cette cytokine participe aux défenses contre les infections bactériennes et fongiques par le recrutement des neutrophiles et donc par la phagocytose de ces agents pathogènes.

On peut ainsi affirmer que l'augmentation de l'immunité antivirale altère les défenses antibactériennes.

4.2) Décompensation d'une affection sous-jacente :

4.2.1) Décompensation de l'asthme : (50), (51), (52)

Les infections virales représentent 80% des causes d'exacerbations de l'asthme. L'exacerbation se définit comme une aggravation des symptômes respiratoires.

Les molécules pro-inflammatoires citées précédemment entraînent une aggravation de l'asthme par :

- Le recrutement des cellules inflammatoires entraînant une inflammation accrue des voies respiratoires déjà présente dans la pathologie de l'asthme.

- Une activation des neutrophiles se traduisant par l'augmentation de la sécrétion de mucines. Effectivement, il a été montré que ces cellules possèdent de l'élastase, protéase impliquée dans la sécrétion de ces mucines (53).
- Une hyperréactivité des voies respiratoires.

De plus, l'obstruction bronchique déjà présente est aggravée par les dommages épithéliaux induits par le virus.

4.2.2) Décompensation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : (54)

Les mécanismes précédents s'opèrent également dans le cadre de la BPCO, pathologie se résumant en une inflammation chronique des bronches et en une obstruction permanente des voies respiratoires.

Les exacerbations sont à l'origine d'une très grande partie de la mortalité/morbidité de cette pathologie. A savoir que celles-ci sont causées à 40-60% par des virus. Différents rapports suggèrent que l'infection grippale y est en cause à 25% (55), (56).

4.2.3) Décompensation du diabète : (57), (58), (59), (60).

La grippe a le pouvoir d'entraîner une insulino-résistance induisant alors un déséquilibre du diabète par une hyperglycémie prolongée. Celle-ci peut devenir menaçante si elle n'est pas suffisamment contrôlée.

Chez les diabétiques de type 1, ceci peut se traduire par l'apparition d'une acidocétose (accumulation nettement trop importante de corps cétoniques dans le sang) (61).

Chez les diabétiques de type 2, ceci peut se manifester par un état d'hyperglycémie hyperosmolaire (hyperglycémie trop prononcée associée à un état de déshydratation) (61). Ces deux manifestations peuvent entraîner des conséquences graves, telles le coma ou le décès de la personne.

En plus de cela, les sujets diabétiques ont un risque d'accroître la gravité de l'infection grippale.

Effectivement, l'hyperglycémie participe au dérèglement du système immunitaire en altérant la phagocytose et la dégranulation des neutrophiles. De plus, elle a le pouvoir d'augmenter la réplication d'agents bactériens respiratoires.

L'organisme a donc plus de mal à lutter contre l'infection virale et donc plus de risques de contracter des complications grippales.

4.2.4) Décompensation de l'insuffisance cardiaque : (62)

Dans le passé, il a été montré un lien de causalité entre l'infection grippale et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque stable sous-jacente. Cependant, les mécanismes en cause ne sont pas totalement élucidés à ce jour.

L'inflammation causée par le virus semblerait être l'une des causes. De plus, le virus grippal entraînerait une poussée adrénargique et une augmentation de la demande métabolique, phénomènes non compatibles avec une activité cardiaque insuffisante.

Il faut savoir que ces patients sont également à risque de contracter une pneumonie secondaire à l'infection grippale. Une étude de 2017 basée sur 1939 patients admis pour décompensation cardiaque a conforté cette idée, puisqu'un taux non négligeable de pneumonie concomitante a été rapporté. Effectivement, 21,2% de ces patients présentaient une pneumonie concomitante (63).

En plus de cela, cette pneumonie est à même d'aggraver ce problème cardiaque.

4.3) Complications extra-respiratoires liées à l'infection virale :

4.3.1) Complications neurologiques :

4.3.1.1) Encéphalopathie associée à influenza : (64), (65)

Ce trouble rare et grave touche en particulier les jeunes enfants, notamment les moins de cinq ans. Il est associé à une mortalité relativement élevée et à une détérioration neurologique.

Les personnes atteintes souffrent de troubles de la conscience, de convulsions ou de coma dans les quelques jours suivant l'apparition des symptômes grippaux.

Dans la majorité des cas est retrouvé un œdème cérébral. Cependant, une nécrose cérébrale peut être présente donnant lieu à l'encéphalopathie nécrosante aigüe, forme la plus grave de l'encéphalopathie. Il a été estimé qu'elle se retrouve chez 1/5^{ème} des enfants atteints de l'encéphalopathie.

A ce jour, la pathogénicité n'est pas encore entièrement comprise.

Mais plusieurs hypothèses sont énoncées à la suite d'études portant sur les différents cas.

Celles-ci ont suggéré une invasion directe du virus dans le tissu cérébral et le liquide céphalo rachidien (LCR) puisqu'elles ont détecté la présence d'ARN viral dans ces structures par RT-PCR.

Elles ont également détecté un taux relativement élevé de cytokines dans le LCR et le plasma. Il en résulte une inflammation vasculaire et une modification de l'intégrité des vaisseaux cérébro-vasculaires. Le plasma s'infiltré alors dans le parenchyme cérébral et provoque un œdème cérébral, voire une nécrose des cellules cérébrales.

4.3.1.2) Syndrome de Guillain-Barré : SGB

Ce syndrome est caractérisé par une parésie des muscles, cela se traduisant par une perte partielle des capacités motrices de différentes parties du corps humain.

Il serait largement précédé par une infection. Il semblerait que les cytomégalovirus, le virus d'Epstein Barr et la bactérie *Campylobacter pylori* soient les agents les plus souvent en cause.

Pour les cas de SGB sans cause identifiée, différentes études ont émis un possible lien de causalité entre cette pathologie et l'infection grippale.

C'est le cas de l'investigation réalisée par Siwadon-Tardy et ses collaborateurs en France. Elle a exposé une corrélation croisée entre la date d'apparition de l'infection grippale et du SGB ainsi qu'une preuve sérologique de l'infection par le virus influenza chez les personnes atteintes de SGB à cause non identifiée au préalable. Cependant, leurs résultats montrent que c'est le cas chez seulement 3,5% de la population étudiée. L'infection grippale apparaît

avec cette étude comme une cause rare de ce syndrome (66).

L'enquête anglaise de Tam et de ses collaborateurs conclut en une augmentation de l'incidence relative du SGB dans les 60 jours suivant un syndrome grippal. Néanmoins, cela ne repose que sur des dates d'apparition rapprochées (67). De plus, lors des saisons hivernales les virus grippaux ne sont pas les seuls à circuler et à entraîner un syndrome grippal. Des preuves sérologiques confortant une infection aux virus influenza auraient semblé nécessaires afin de réellement démontrer ce lien de causalité.

La 3^{ème} étude de Verity et de ses coopérateurs conforte les conclusions précédentes (68).

Davantage de précisions concernant ces études sont présentes dans l'annexe 2.

A ce jour, il n'existe pas suffisamment d'études permettant d'affirmer de manière certaine ce lien de causalité. Cela revient à dire que l'infection grippale pourrait être une étiologie possible du SGB.

4.3.2) Complications cardio-vasculaires :

4.3.2.1) Myocardite : (69)

La gravité de cette complication va d'une myocardite asymptomatique bénigne à une myocardite fulminante pouvant être mortelle, mais rare.

Une étude a travaillé sur la pathogénicité de la myocardite associée au virus grippal. Selon leurs conclusions, elle serait liée à une évolution à la hausse de la trypsine, protéase participant au clivage de l'hémagglutinine. Celle-ci entraînant l'activation des métalloprotéinases et la libération de cytokines.

Cette investigation a également permis d'affirmer que l'inhibition de la trypsine et donc des mécanismes qui s'ensuivent améliorerait de façon respectable la fonction cardiaque de souris infectées par le virus (70).

5) Population particulière à risque : (71)

➤ **Nourrissons de moins de 6 mois :**

Des enquêtes réalisées aux Etats-Unis ont révélé que les taux d'hospitalisations causés par la grippe varient de 1,8 à 7,2 cas pour 1000 nourrissons. Ces taux sont nettement plus élevés par rapport à des nourrissons et enfants plus âgés (72).

D'autres études ont confirmé ces résultats, permettant de conclure que cette population se présente comme très vulnérable à une grippe grave (73).

Pour les protéger, la vaccination de leur entourage est recommandée.

➤ **Personnes âgées de 65 ans et plus :**

Le système immunitaire décline avec l'âge. De surcroît, ces personnes possèdent généralement des affections chroniques augmentant le risque de contracter des complications.

➤ **Patients ayant une pathologie sous-jacente :**

Comme vu précédemment, l'infection grippale peut entraîner une décompensation de différentes pathologies (respiratoires, cardiaques, rénales, métaboliques).

➤ **Immunodéprimés :**

Leur dysfonctionnement immunitaire est susceptible d'augmenter le risque de complications.

➤ **Femmes enceintes : (73)**

La grossesse entraîne des altérations immunologiques et physiologiques au niveau :

- Cardiaque : augmentation de la fréquence cardiaque.
- Pulmonaire : diminution de la capacité pulmonaire.
- D'autres organes.

Ces altérations ont pour conséquence d'augmenter le risque de complications.

Une investigation réalisée en Nouvelle-Ecosse a constaté l'augmentation de ce risque. Comparativement à l'année précédant la grossesse, les femmes enceintes non atteintes de comorbidités étaient de 1,7, 2,1 et 5,1 fois plus susceptibles d'être hospitalisées pour une maladie respiratoire pendant la saison grippale aux premier, deuxième et troisième trimestre, respectivement (74).

➤ **Personnes obèses avec un IMC \geq 40kg/m² : (75)**

L'inflammation chronique présente chez ces personnes entraîne une réponse immunitaire atténuée et retardée.

Des expériences chez des rongeurs obèses ont été réalisées (76). Elles ont premièrement mis en évidence une réduction de l'activation des macrophages et une expression retardée des cytokines pro-inflammatoires. Puis, elles ont fait remarquer une altération de la présentation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), entraînant une diminution de la réponse des lymphocytes T.

6) Epidémiologie des épidémies saisonnières en France :

6.1) Incidence :

Il est estimé de 2 à 6 millions de personnes touchées par la grippe chaque année en France (71).

6.2) Taux de mortalité :

D'après les estimations effectuées entre les années 2000 et 2018, il est observé une moyenne de 10 000 décès par an.

A savoir que plus de 90% de ces décès concernent les personnes âgées de 65 ans et plus (71).

6.3) Bilan de l'épidémie 2018-2019 : (77)

➤ 1,8 millions de consultations pour syndrome grippal :

Il a été observé un taux d'incidence variable de ces consultations selon les différentes tranches d'âges :

- Enfants < 5 ans : 6 616/100 000.
- Enfants entre 5-14 ans : 5 021/100 000.
- Personnes entre 15-64 ans : 2 536/100 000.
- Personnes ≥ 65 ans : 859 / 100 000.

Cette épidémie présente un des plus hauts taux de consultation, derrière l'épidémie de 2014-2015 (Annexe 3).

➤ Environ 11 000 hospitalisations :

La grippe a entraîné 36/1000 hospitalisations toutes causes confondues.

Cela montre un impact très important à l'hôpital par rapport aux épidémies précédentes (Annexe 4).

Toutes les classes d'âges sont concernées par ces hospitalisations, mais l'incidence est plus élevée chez les enfants de moins de cinq ans et les personnes âgées de plus de 65 ans (Annexe 5).

➤ **1877 cas graves de grippe admis en réanimation :**

Elle a engendré un des plus hauts taux de cas de réanimations, derrière l'épidémie de 2017-2018 (Annexe 4). L'âge moyen des personnes admises en réanimation étant de 60 ans. 86% d'entre elles présentaient des facteurs de risques et 36% d'entre elles étaient vaccinées contre la grippe.

Au total, 289 de ces personnes sont décédées et 64% étaient des personnes de plus de 65 ans.

➤ **9900 décès :**

Il faut savoir que 87% de ces décès concernent les personnes de plus de 75 ans.

L'épidémie de 2018-2019 présente une mortalité plus faible par rapport aux années précédentes. Effectivement, 13000 décès ont été recensés lors de la saison 2017-2018 et 14400 décès ont été recensés en 2016-2017.

Cependant, cette mortalité reste relativement importante du fait d'une épidémie de plus courte durée.

➤ **8 semaines d'épidémies :**

Elle a été de plus courte durée que les épidémies précédentes, ayant persisté en moyenne 11 semaines.

C) Diagnostic et traitements :

1) Diagnostic : (78), (79)

Le diagnostic est généralement clinique lors des épidémies saisonnières.

Cependant, un diagnostic biologique est : (80)

- Indispensable en amont de la mise en place d'un traitement antiviral préventif large dans une collectivité.
- Recommandé en amont de la mise en place d'un traitement individuel préventif ou curatif.
- Recommandé lors de la présence de manifestations respiratoires, extra-respiratoires avec hospitalisation.
- Recommandé dans les formes sporadiques en dehors du contexte épidémique.

Il existe un large panel de techniques pour mettre en évidence le virus influenza, comme explicité ci-dessous.

1.1) Prélèvement :

Choisi en fonction de la technique de diagnostic utilisée, celui-ci peut se faire par écouvillonnage nasal, rhino-pharyngé ou par aspiration nasale.

Le prélèvement doit être réalisé le plus précocement possible (moins de trois à quatre jours après le début de l'infection).

1.2) Culture virale :

L'échantillon infectieux est mis en culture avec des cellules permissives (cellules MDCK par exemple) ou des œufs embryonnés afin de surveiller l'apparition d'un effet cytopathique.

La confirmation de l'infection s'effectue par la coloration d'anticorps spécifiques ou par microscopie à fluorescence.

Etant une procédure relativement longue (trois à dix jours), une autre approche par culture virale a été élaborée : la culture virale en flacon coquille.

Cette technique correspond à une culture cellulaire modifiée, où l'échantillon est centrifugé sur la monocouche cellulaire avant la mise en incubation (81). Elle permet ainsi une détection virale en 24 à 48 heures.

1.3) Test d'anticorps fluorescents direct : immunofluorescence

Dans un premier temps, des anticorps spécifiques du virus influenza sont conjugués à un fluorochrome. Ils sont ensuite complexés à l'échantillon contenant ou non les antigènes viraux.

De surcroît, le microscope à fluorescence permet de révéler le complexe antigène-anticorps. C'est un test rapide (une à quatre heures), à sensibilité moyenne et spécificité élevée.

1.4) Tests basés sur les acides nucléiques :

Il s'agit notamment de la RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction. Considéré comme le test de référence, il est extrêmement sensible et spécifique. Il possède l'avantage de détecter le génome viral en quelques heures.

Les différents gènes recherchés par cette méthode sont : (82)

- Le gène de la matrice du virus de type A.
- Le gène de l'HA spécifique des sous-types A : virus A(H1N1) pdm09, A(H3N2).
- Le gène de la matrice du virus de type B ou les gènes NP ou NS.
- Le gène de l'HA spécifique du virus de type B.

Cette technique de diagnostic se déroule en trois étapes :

- Extraction de l'ARN viral de l'échantillon.
- Transcription de l'ARN en Acide Désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) par la transcriptase inverse.
- Amplification du produit de PCR.

1.5) Tests de diagnostic rapide : TROD (83)

Les TROD sont des tests permettant de détecter qualitativement la nucléoprotéine virale par immunochromatographie, via l'intermédiaire d'anticorps spécifiques fixés sur un support type bandelette.

Le prélèvement peut être réalisé par écouvillonnage nasal, aspiration nasale ou lavage rhinopharyngé. La révélation du complexe antigène-anticorps se traduit par la présence d'une réaction colorée.

Ces tests détectent seulement les types grippaux et non les sous-types.

Ils ont l'avantage d'être très rapides (moins de trente minutes) et spécifiques, mais possèdent une sensibilité assez faible et nettement inférieure aux autres méthodes de diagnostic existantes. C'est pourquoi, le centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires a réalisé une évaluation de la sensibilité des 24 TROD disponibles en France. Il recommande alors d'utiliser un des dix meilleurs tests existants (84).

Le risque de faux négatifs pendant le pic d'activité grippale est alors à prendre en compte et nécessite une confirmation par une autre technique.

Ces TROD peuvent être proposés aux personnes présentant des symptômes grippaux apparus depuis moins de 48 heures puisqu'au-delà la sensibilité de ces tests est beaucoup trop faible (37).

2) Traitements :

2.1) Traitement symptomatique : (85), (86)

Il comporte 3 mesures :

- Le repos.
- La réhydratation.
- L'utilisation d'antipyrétique en cas de fièvre non tolérée.

Chez l'adulte, le paracétamol est à utiliser en première intention.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont à utiliser en cas de contre-indication au paracétamol.

Il est recommandé de n'utiliser qu'un seul médicament à la fois. Effectivement, aucune étude ne prouve qu'il est plus efficace d'utiliser en alternance ou en association deux médicaments.

Si la prise d'AINS est nécessaire, sa durée doit être la plus courte possible (moins de trois jours) et sa dose doit être minimale. En effet, des complications infectieuses graves type ORL, cutanées et pulmonaires ont été mises en évidence après l'utilisation de courte durée.

Aussi, une prescription immédiate d'antibiotique n'est pas justifiée. Aucune étude ne montre que leur utilisation au début de l'infection prévient la survenue de complications bactériennes.

Chez l'enfant, le paracétamol est également à utiliser en première intention (60mg/kg/jour en quatre prises toutes les six heures).

L'utilisation de l'ibuprofène est justifiée en cas de contre-indication au paracétamol et à partir de trois mois (maximum 20-30mg/kg/jour en trois ou quatre prises). A partir de six mois, le kétoprofène peut remplacer l'ibuprofène (maximum 2 mg/kg/jour en quatre prises). Comme pour les adultes, les AINS sont à utiliser à dose minimale et pendant une durée minimale.

A noter que la prise d'aspirine sans avis médical n'est pas recommandée, du fait d'un risque d'apparition du syndrome de Reye, maladie rare mais grave.

2.2) Traitements antiviraux :

2.2.1) Inhibiteurs de la neuraminidase : (87)

Les deux molécules de cette classe thérapeutique sont l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relanza®). A noter que le Relanza® n'est plus commercialisé en France à ce jour.

Toutes les deux sont actives sur les virus du groupe A et du groupe B.

Ces molécules ont la capacité de se lier au site actif de la neuraminidase, ce qui entrave ses différents rôles vus précédemment (cf. A.1.2.2).

Il en résulte que les particules virales ne sont pas libérées de la cellule hôte, mais agglutinées à la surface de celle-ci. Le pouvoir infectant des virions est ainsi diminué (Figure 17 ci-dessous).

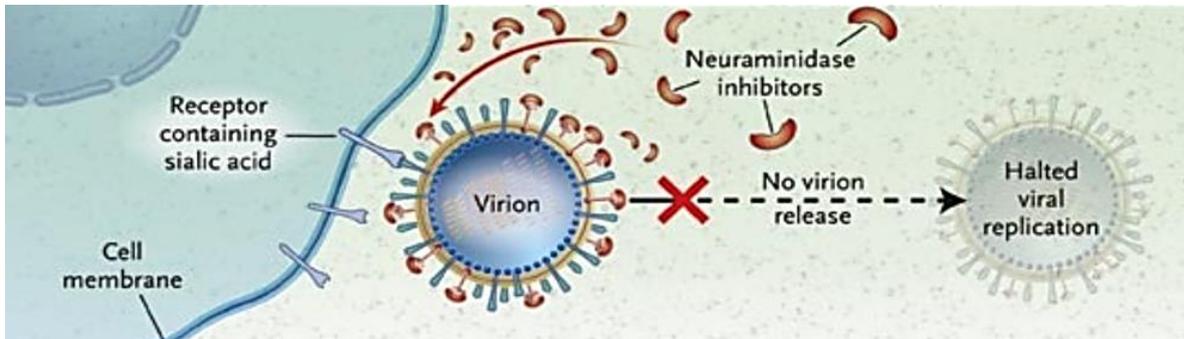


Figure 17 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la neuraminidase (87)

2.2.1.1) Indications :

Elles sont indiquées en traitement préventif et curatif.

➤ Traitement préventif :

- Personne asymptomatique à risque de complications, notamment si elle vit en collectivité, ou si elle a été en contact étroit avec une personne grippée et cela datant de moins de 48 heures.

L'oseltamivir est utilisable à partir d'un an en préventif et le zanamivir à partir de cinq ans.

➤ Traitement curatif :

- Personne symptomatique avec grippe grave d'emblée ou grippe compliquée d'aggravation rapide.
- Personne symptomatique dont l'hospitalisation s'impose.
- Personne symptomatique à risque de complications, âgée \geq un an y compris les femmes enceintes.

L'Oseltamivir est indiqué chez les adultes et les enfants, nouveau-né compris. Le Zanamivir quant à lui était indiqué à partir de cinq ans.

Tableau 1 : Posologies des inhibiteurs de la neuraminidase (86)

a : Posologies indiquées pour des patients ne présentant pas d'insuffisance rénale.

b : Le Zanamivir n'est plus commercialisé en France à ce jour.

	<i>Chez l'adulte</i>		<i>Chez l'enfant</i>	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir^a	<i>Voie orale</i> pendant 5 jours 75 mg x 2/jour	<i>Voie orale</i> pendant 10 jours 75 mg/jour	<i>Voie orale</i> pendant 5 jours <i>13 ans et plus</i> : 75 mg x 2/jour <i>1-12 ans</i> : 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j > 40 kg : 75 mg x 2/j	<i>Voie orale</i> pendant 10 jours <i>13 ans et plus</i> : 75 mg x 1/jour <i>1-12 ans</i> : 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg : 75 mg x 1/j
			Nourrissons de 0 à 12 mois: pendant 5 jours 3mg/kg x 2/j	
Zanamivir^b	<i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour

2.2.1.2) Posologie et effets indésirables :

Les posologies de ces deux molécules sont référées dans le tableau 1 ci-contre.

Leurs effets indésirables sont de type nausées et vomissements et régressent généralement en un à deux jours.

2.2.1.3) Efficacité :

Ces traitements sont efficaces seulement s'ils sont pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

Une synthèse de différentes études réalisées entre 1995 et 2015 a été publiée en 2017.

Elle permet de dénombrer plusieurs résultats concernant l'efficacité de ces traitements : (88)

- Diminution de la mortalité chez les patients hospitalisés.
- Diminution de la durée des symptômes de 0,5 à 1 jour.
- Données fluctuantes concernant l'impact de ces molécules sur la pneumonie et l'hospitalisation.
L'oseltamivir aurait diminué le risque de pneumonie.
- Diminution du taux de transmission secondaire de la grippe symptomatique quand un traitement prophylactique a été mis en place.

Le niveau de preuve de ces études est relativement faible, mais suffisant pour justifier leurs utilisations d'après le rapport du haut conseil de santé publique (HCSP) de 2018 (89).

2.2.1.4) Résistance : (90), (91)

L'apparition de virus résistants à ces molécules se faisait rare jusqu'en 2007.

C'est à cette période que l'on a constaté l'émergence de virus A(H1N1) résistants à l'oseltamivir, avec une augmentation significative de 7%. Ce taux a pu atteindre 100% des cas dans certains pays en 2008-2009.

C'est la mutation H274Y de la neuraminidase N1 qui a entraîné cette résistance.

Lors de la pandémie de 2009, les virus A(H1N1) étaient naturellement sensibles à ces molécules. Les rares virus résistants ont été isolés chez les personnes immunodéprimées ayant été traitées de manière séquentielle.

La surveillance de l'évolution des souches résistantes reste alors importante afin de permettre une bonne prise en charge médicale.

2.2.2) Inhibiteurs de la protéine M2 : (92), (93)

La rimantadine et l'amantadine sont les premières molécules à avoir été utilisées contre les virus du groupe A en curatif ainsi qu'en prophylaxie.

Aujourd'hui en France, la rimantadine ne possède pas d'AMM et l'amantadine est non recommandée (87).

Cela s'explique par la présence d'un fort taux de résistance virale à leurs égards.

C'est par une utilisation massive, notamment en prophylaxie, que cette forte résistance est apparue.

L26F, V27A, A30T, S31N, G34E et L38F sont les mutations de la protéine M2 qui ont été recensées. Il est à noter que 95% des résistances sont dûes à la mutation S31N.

3) Prévention antigrippale :

Pour limiter la propagation du virus et le risque d'infection, chacun doit adopter un ensemble de mesures simples de prévention.

3.1) Gestes barrières : (37), (94)

3.1.1) L'hygiène des mains :

L'hygiène des mains est l'une des mesures importantes à mettre en œuvre.

Celle-ci passe par le lavage des mains avec de l'eau et du savon pendant trente secondes plusieurs fois par jour, et cela plus particulièrement après mouchage, éternuements...

Une friction hydroalcoolique peut être proposée en cas d'indisponibilité d'un point d'eau. Cette friction paraît essentielle en milieu de soins.

3.1.2) L'hygiène respiratoire :

Comme l'hygiène des mains, l'hygiène respiratoire est primordiale pour limiter la propagation virale.

Cela passe par la recommandation de se moucher avec des mouchoirs en papier à usage unique et de les jeter à la poubelle directement après usage.

De plus, il est préférable de tousser dans un mouchoir en papier à usage unique, le cas échéant dans le creux du coude.

Le port du masque chirurgical est essentiel en milieu de soin.

3.2) Mesures barrières :

Des mesures barrières sont également à mettre en place pour limiter la propagation virale et protéger au mieux les personnes les plus fragiles.

Des mesures d'éloignement paraissent importantes. Il est alors préférable au malade d'éviter la fréquentation des espaces public, transports en commun...

Il faut également veiller à ne pas partager les objets utilisés, potentiellement infectés. Une aération du logement chaque jour pendant au moins dix minutes permet de renouveler l'air.

—————> Ces différentes mesures sont complémentaires à la vaccination.

3.3) La vaccination antigrippale : (95)

La vaccination est le premier geste à adopter, et le plus efficace pour se protéger soi-même, et protéger les autres de la grippe.

En effet, elle réduit de façon non négligeable le nombre de complications graves et permet d'éviter environ 2000 décès chaque année chez les personnes âgées.

*

PARTIE II :

LA VACCINATION ANTIGRIPPALE

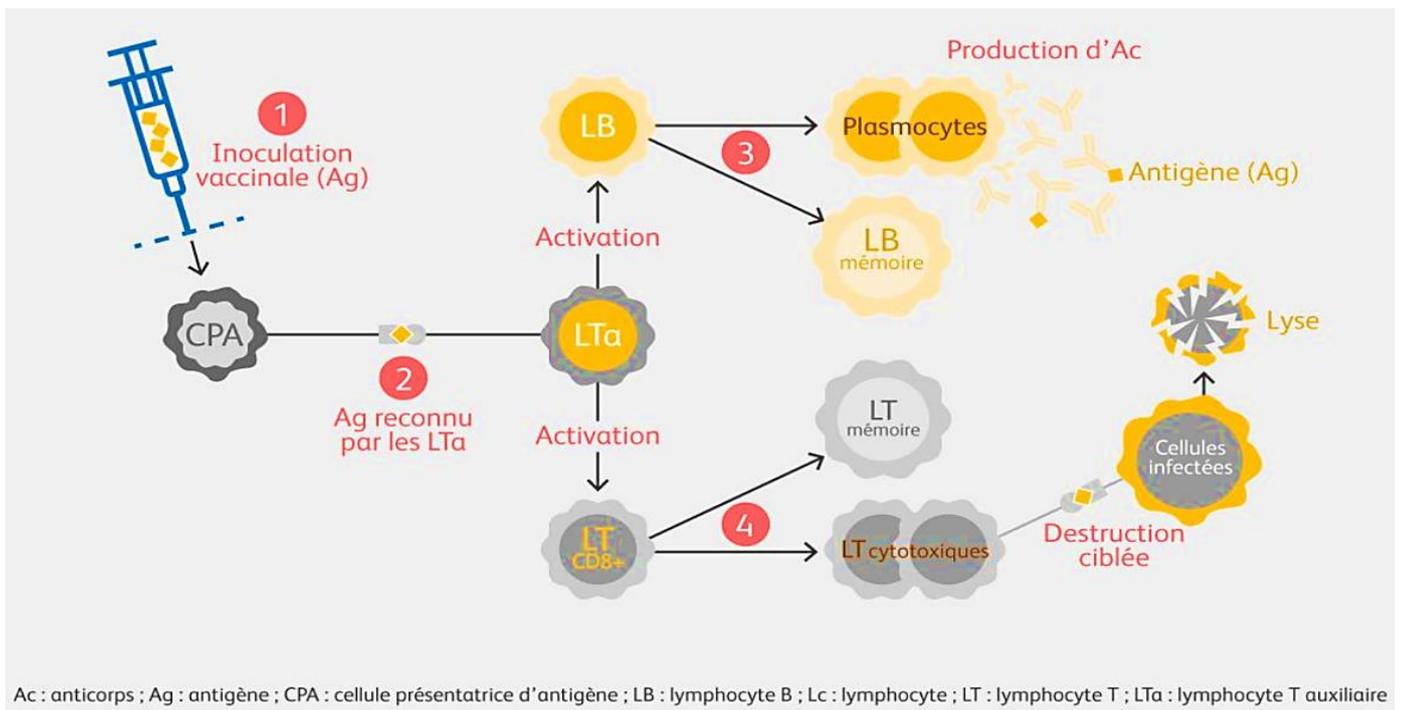


Figure 18 : Principes de la vaccination (96)

Après reconnaissance des antigènes viraux contenus dans le vaccin par la CPA, les LT CD4 + s'activent et se différencient en LB et en LT par le biais d'interleukines. Une partie de ceux-ci se différencie en LT CD8 + et en plasmocytes. Une autre partie quant à elle se différencie en LT et LB mémoire permettant une réaction immunitaire future nettement plus rapide.

A) Principes de la vaccination : (97), (98), (99)

Un vaccin se définit comme une préparation antigénique spécifique du pathogène permettant de protéger les individus d'une maladie en stimulant leur système immunitaire (100).

Effectivement, il permet d'induire les mêmes défenses immunitaires que l'infection naturelle produite par le virus. La formulation vaccinale influence donc la qualité de la réponse vaccinale.

Comme dit précédemment, cette protection permet de diminuer les risques de complications et de mortalité par la mise en place de différents processus immunologiques (Figure 18 ci-contre).

L'injection de la préparation vaccinale active tout d'abord les CPA ubiquitaires dans les tissus.

Celles-ci vont premièrement capter les antigènes viraux grâce à leurs récepteurs, les TLR. Elles vont après les présenter à leurs surfaces via le complexe majeur d'histocompatibilité (CHM) de classe 2.

Par la suite, les antigènes viraux sont reconnus par les lymphocytes T CD4 + via leurs récepteurs.

Il s'ensuit différentes voies immunologiques :

- La production d'anticorps.
- Les réactions cellulaires.
- La mémoire immunitaire.

1) Production d'anticorps :

Les lymphocytes T CD4 + via l'interleukine 4 sécrétée par la CPA se différencient en lymphocytes T helper de type 2 afin d'activer les lymphocytes B.

Après multiplication, ces lymphocytes B se différencient en plasmocytes, cellules sécrétant les anticorps.

Les anticorps sont des glycoprotéines appartenant aux immunoglobulines qui circulent dans le plasma, les liquides biologiques et les muqueuses.

Deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures les composent. Ils sont de plus dotés de domaines constants et de domaines variables. Ces derniers constituent le paratope de l'anticorps reconnaissant l'épitope de l'antigène.

Les premiers anticorps à être sécrétés sont les immunoglobulines M (IgM) de faible affinité. Après une étape de maturation d'affinité, des immunoglobulines de forte affinité sont produites. On les appelle les immunoglobulines G (IgG) et les immunoglobulines A (IgA).

Il est important de préciser le délai de production non négligeable de ces anticorps. Les IgM apparaissent au bout d'une semaine environ. Alors que ceux de forte affinité nécessitent un délai un peu plus long.

2) Réactions cellulaires :

Par le biais de l'interleukine 12, les lymphocytes T CD4 + se différencient en lymphocytes T helper de type 1. Ceux-ci entraînent une réponse cellulaire en activant les lymphocytes T CD8 + et les macrophages.

Les LT CD8 + reconnaissent les antigènes présentés par le CMH 1 des cellules infectées. Ils permettent ainsi la lyse de ces dernières.

Pareillement, ces cellules effectrices apparaissent en quelques jours.

—————> Etant donné le délai relativement long de la mise en place de cette réponse primaire, la vaccination est une étape clé dans la prévention antigrippale pour produire une réponse nettement plus rapide et efficace lors de l'exposition future au virus. Cela passe par la mémoire immunologique, base de la vaccination.

3) Mémoire immunitaire :

Une partie des lymphocytes B et T précédemment activée se différencie en lymphocytes B et lymphocytes T mémoires. Leur nombre est maximal en quelques semaines et diminue de façon lente.

Lors du second contact avec le virus, les mêmes antigènes viraux activent directement les lymphocytes B et T mémoires et non les lymphocytes T CD4 +.

Les cellules B mémoires se différencient en plasmocytes qui vont à leur tour sécréter des anticorps de haute affinité de façon très rapide.

La réponse immunitaire est alors immédiate et plus efficace, diminuant largement le pouvoir pathogène du virus. Les anticorps persistent dans l'organisme pendant six à neuf mois (37).

B) Sélection et préparation des souches vaccinales :

1) Sélection des souches vaccinales : (101), (102)

L'évolution des virus influenza est un problème majeur. Elle nécessite donc une surveillance annuelle des souches circulantes afin de définir la nouvelle composition vaccinale.

De plus, en raison du long délai de fabrication des vaccins antigrippaux (six mois) ces virus ont le temps de muter et de diminuer l'efficacité vaccinale.

Cette surveillance des souches virales en circulation est possible par l'existence de plus de cent centres nationaux de la grippe dans plus de cent pays.

Ces centres nationaux ont pour rôle de recevoir et de tester des milliers d'échantillons de virus grippaux provenant de différents patients.

Ils vont ainsi créer une base de données comprenant le nombre d'échantillons hebdomadaires testés, le nombre de tests positifs à influenza et le nombre positif à tels types et sous types de virus.

En communication directe avec les cinq centres collaborateurs de référence et de recherche de l'influenza de l'OMS, ils leur transmettent leurs données.

La figure 19 ci-dessous montre le résultat des données récoltées lors de l'année 2018-2019 aux Etats-Unis.

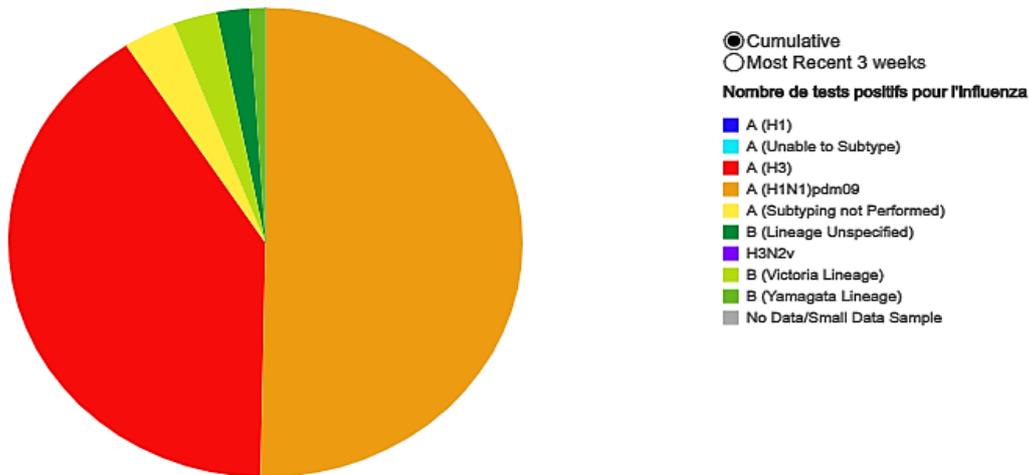


Figure 19 : Synthèse des données de détection de l'influenza aux Etats-Unis en 2018-2019 (103)

En France, c'est la collaboration du réseau sentinelle avec l'agence de santé publique et le centre national de référence de la grippe (CNR) qui aboutit à la création d'une base de données transmise aux centres collaborateurs.

Le réseau sentinelle a pour rôle de collecter les prélèvements de patients et de les envoyer au CNR. Ce dernier définit à quel type/sous type et lignée appartiennent ces prélèvements. (104).

Les directeurs des centres collaborateurs et des laboratoires se consultent deux fois par an. Cela se déroule en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud. Cette consultation a pour finalité d'examiner les résultats des études de surveillance et de ce fait de fixer les recommandations concernant la composition vaccinale.

2) Préparation des souches vaccinales :

Les centres collaborateurs doivent ensuite préparer les virus vaccinaux avant de les envoyer aux fabricants (102).

La complexité de cette étape réside dans le fait qu'ils doivent être similaires aux virus qui seront normalement en circulation pour induire une bonne efficacité vaccinale.

La caractérisation antigénique permet de connaître la similarité antigénique entre les virus vaccinaux et les virus circulants.

Cette méthode passe par le test d'inhibition de l'hémagglutinine (IH) (105).

Ce test nécessite une plaque de micro-titration composée de différents puits aux multiples dilutions avec les éléments suivants : des anticorps spécifiques du virus vaccinal, un virus grippal en circulation et des globules rouges.

Généralement pour ce test est utilisé un furet qui n'a jamais été en contact avec un virus de la grippe ou avec un vaccin antigrippal. Le virus vaccinal lui est injecté et les anticorps spécifiques du virus vaccinal produits sont récupérés et mélangés dans les puits avec les autres composants cités précédemment.

Lorsqu'une interaction antigène-anticorps se produit, l'hémagglutinine du virus ne se lie plus aux globules rouges, d'où le nom de ce test.

Le titre d'IH du virus est considéré comme la dilution la plus importante d'anticorps entraînant cette IH et donc l'interaction antigène-anticorps.

Il a été considéré que deux virus sont antigéniquement similaires lorsque leurs titres d'IH diffèrent de deux dilutions ou moins.

La figure 20 ci-dessous montre que le virus 1 est antigéniquement similaire au virus vaccinal, contrairement au virus 2.

Effectivement, le titre d'IH du virus vaccinal (A) correspond à la dilution 1280.

Celui du virus 1 (B) correspond à la dilution 640 et celui du virus 2 (C) à la dilution 40.

Le titre d'IH du virus vaccinal (A) et du virus 1 (B) diffère d'une seule dilution.

A contrario de celui du virus vaccinal (A) et du virus 2 (C) qui diffère de cinq dilutions.

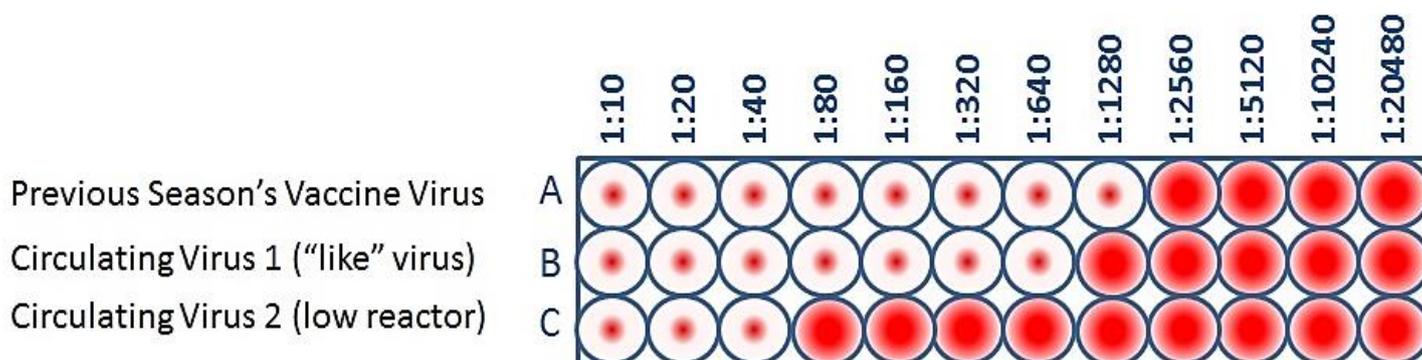


Figure 20 : Essai de caractérisation antigénique avec le test d'IH (105)

Les virus vaccinaux sont ensuite envoyés aux fabricants pour lancer le processus de fabrication.

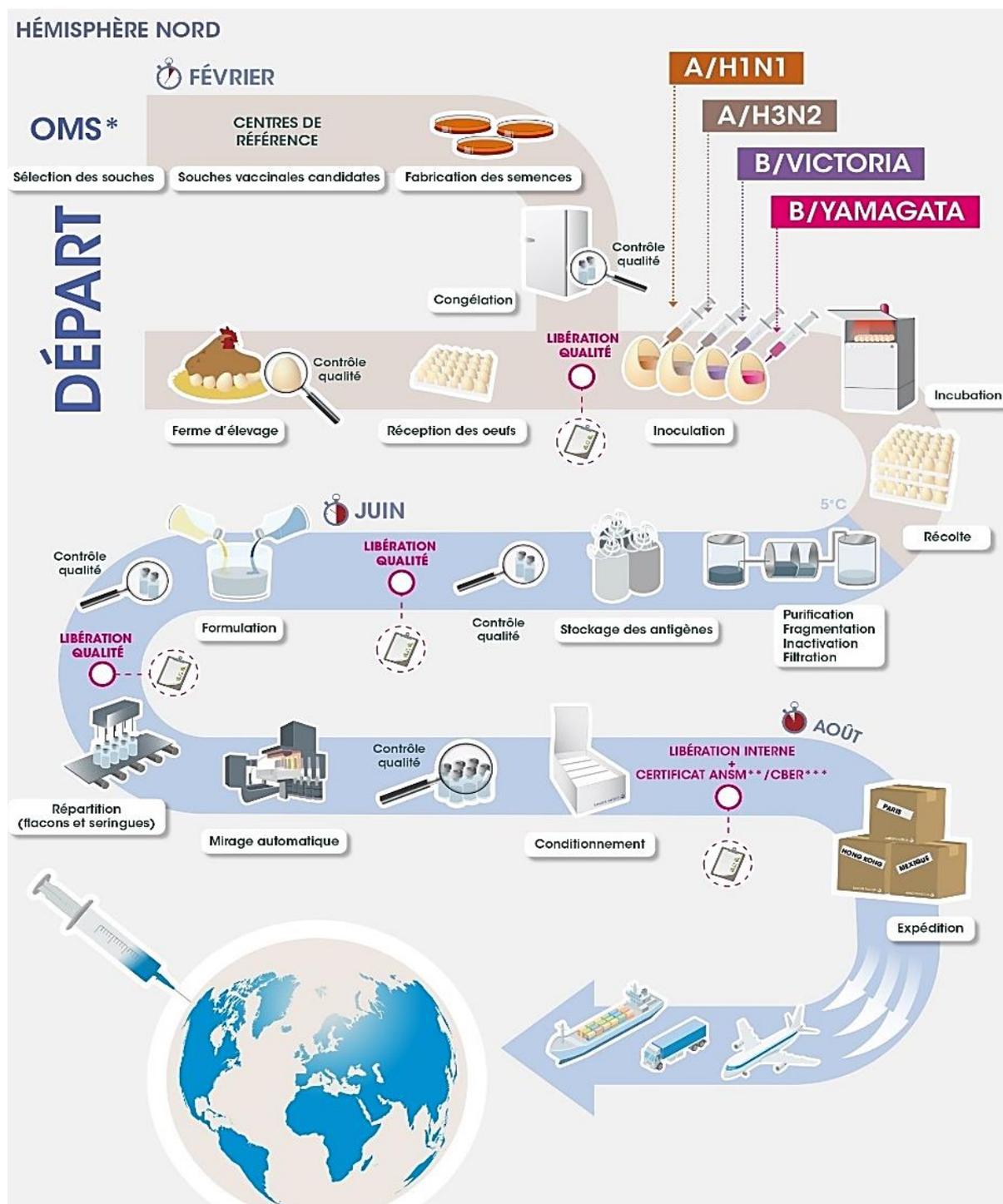


Figure 21 : Procédé de fabrication des vaccins sur œufs embryonnés de poule (106)
 Après réception des virus vaccinaux, les fabricants reçoivent les œuf de poules embryonnés exempts d'agents pathogènes qu'ils ont commandés pour la fabrication. Ils vont ensuite les inoculer avec les différentes souches vaccinales pour permettre la multiplication de ces dernières. Après un certain temps d'incubation, les virus sont récoltés, purifiés, inactivés et fragmentés pour n'obtenir que les antigènes viraux. Ces derniers seront stockés et formulés ensemble quand les quantités récoltées seront suffisantes. Des contrôles qualités ont lieu à chaque étape de la fabrication et donnent lieu à la répartition en flacons et en seringues.

C) Divers procédés de fabrication :

1) Vaccins antigrippaux cultivés sur des œufs de poule embryonnés :

1.1) Fabrication : (107), (108)

Cette méthode utilisée depuis les années 1940 est la plus largement employée pour produire la majorité des vaccins antigrippaux. Et cela pour le faible coût de production et la facilité de procuration des œufs.

Les œufs de poule embryonnés sont ici utilisés pour la réplication virale.

Après réception des virus vaccinaux, diverses étapes se mettent alors en place (Figure 21 ci-contre).

➤ **Optimisation des conditions de culture des virus :**

Les fabricants testent la multiplication de ces virus dans les œufs de poule selon diverses conditions, le but étant de déterminer les conditions optimales de multiplication. Cette étape dure un peu moins d'un mois.

➤ **Réception des œufs de poule embryonnés :**

Ils reçoivent ensuite par leurs fournisseurs des œufs de poule fécondée d'il y a 9 à 12 jours. La qualité de ces œufs influence la qualité du vaccin. De ce fait, ceux-ci proviennent d'élevages spécifiques à contrôle sanitaire strict pour que ces derniers soient exempts d'agents pathogènes (109).

➤ **Inoculation de la préparation virale :**

Chaque préparation virale est injectée dans la cavité allantoïque de plusieurs milliers d'œufs fertilisés.

➤ **Incubation :**

Les œufs sont ensuite mis à incuber à des niveaux de température et d'humidité spécifiques pendant quelques jours.

Les virus du groupe A nécessitent 48 heures d'incubation. A l'inverse, les virus du groupe B doivent être incubés pendant 72 heures.

Lors de cette étape les virus se répliquent dans les cellules de la membrane chorioallantoïque. Après bourgeonnement les virions sont libérés dans le liquide allantoïdien.

➤ **Récolte du virus :**

Le liquide allantoïdien est alors récupéré. Il est soumis à des étapes de centrifugation pour séparer le virus du reste des protéines de l'œuf.

➤ **Purification-Fragmentation-Inactivation-Filtration :**

Le virus récolté est à posteriori tué et rendu inactivé à l'aide de produits chimiques tels que le formaldéhyde par exemple. L'inactivation a pour but de déclencher une réaction immunitaire sans pour autant déclencher la maladie puisque le pouvoir pathogène est supprimé.

Des phases de purification se mettent naturellement en place pour éliminer les impuretés résiduelles. D'infimes traces d'œufs peuvent cependant persister.

L'étape de fragmentation permet de recueillir les antigènes viraux.

➤ **Stockage des antigènes viraux :**

Les antigènes viraux sont par la suite stockés le temps de produire les quantités requises.

A savoir qu'il faut environ deux semaines pour produire chaque lot d'antigène. Et cela avec autant de lots que nécessaire.

Des contrôles qualité sont effectués pour s'assurer de la stérilité de ces lots avant de procéder à la formulation. Ces contrôles prennent environ deux semaines.

➤ **Formulation :**

Les différents lots sont par la suite dilués afin d'obtenir la bonne concentration en antigène puis formulés entre eux.

Un nouveau contrôle qualité de même durée s'effectue pour vérifier la stérilité, la bonne concentration en antigène et l'innocuité.

➤ **Répartition et conditionnement :**

➤ **Règlementation européenne :**

L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) contrôle la qualité des vaccins par la procédure de libération de lots. Une qualité conforme permet la délivrance d'un certificat de libération de lot pour sa circulation sur l'ensemble du marché européen (110).

1.2) Avantages et inconvénients : (111)

Le tableau 2 ci-dessous recueille les différents avantages et inconvénients de cette méthode de fabrication.

Tableau 2 : Avantages et inconvénients de la fabrication des vaccins antigrippaux à base d'œufs

Avantages	Inconvénients
Faible coût de production	Dépendance vis-à-vis des œufs (Un à deux œufs sont nécessaires pour produire chaque dose)
Milieu propice à la multiplication virale	La souche A(H3N2) ne se développe pas bien sur les œufs
Facilité de procuration des œufs	Les virus peuvent développer des mutations adaptatives pour s'adapter aux récepteurs alpha 2-3 de type aviaire ⁽¹⁾
Méthode connue et approuvée depuis des années	Malgré le processus de purification il réside une allergénicité aux protéines de l'œuf
	Méthode de fabrication longue (six mois) Le virus a le temps de muter entre temps
	Méthode non appropriée en cas de pandémie grippale

⁽¹⁾ Les cellules hôtes naturelles de ces virus possèdent des récepteurs alpha 2-6 tandis que les récepteurs aviaires sont de nature alpha 2-3.

Des mutations de l'hémagglutinine peuvent ainsi s'opérer pour effectuer la répllication virale. Plusieurs ont été recensées et certaines d'entre elles induisent une modification de l'antigénicité. Il s'agit par exemple des mutations L194P, H156Q et T160K.

La conséquence de ces mutations se traduit en une diminution de l'efficacité vaccinale (112).

—————➔ Du fait de ces nombreux inconvénients, d'autres techniques de fabrication ont été élaborées pour les contourner.

2) Vaccins antigrippaux à base cellulaire : (111), (113)

C'est en 1995 que l'OMS recommande l'utilisation de cette méthode de fabrication au vu de la planification nécessaire pour la procuration des œufs, non en raccord lors d'une pandémie grippale (114).

Méthode prometteuse, celle-ci n'est pourtant que très peu développée.

Ici les œufs de poule sont remplacés par des cellules de mammifères (Figure 22 ci-dessous). Ces cellules sont mises à fermenter avec un milieu nutritif pour obtenir un grand nombre de cellules.

Le virus vaccinal y est ensuite introduit afin d'effectuer sa réplication pendant quelques jours. Les étapes suivantes sont identiques à la fabrication sur les œufs de poule embryonnés.

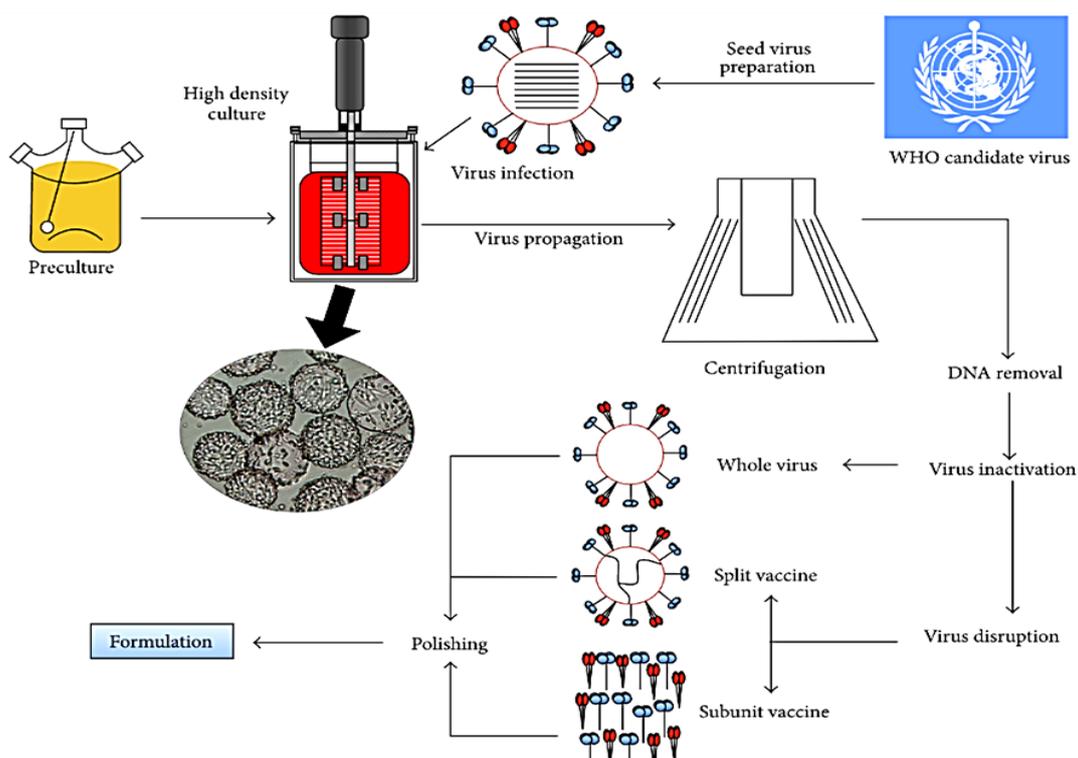


Figure 22 : Méthode de production des vaccins antigrippaux à base cellulaire (115)

Chaque virus vaccinal est introduit dans des cellules de mammifères pour commencer leur réplication. Après récolte, ils sont centrifugés, purifiés, inactivés et fragmentés pour obtenir les antigènes viraux.

Les lignées cellulaires pouvant être utilisées sont de deux types :

- Cellules rénales canines Madin Darby (MDCK).
- Cellules épithéliales de rein d'un singe d'Afrique (Véro).

Les cellules MDCK présentent l'avantage d'offrir une meilleure réplication virale.

2.1) Avantages et inconvénients :

Le tableau 3 ci-dessous recueille les différents avantages et inconvénients de cette méthode de fabrication.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des vaccins antigrippaux à base cellulaire

Avantages	Inconvénients
Pas de dépendance vis-à-vis des œufs	Méthode plus coûteuse
Certains virus s'y développent mieux	Modification des infrastructures existantes (116)
Allergie aux œufs évitée	Les cellules doivent être exemptes d'agents infectieux (115)
Evite les mutations adaptatives aux œufs	Inactivation virale par des procédés chimiques toujours présente
Stockage des cellules possible	
Méthode de fabrication plus rapide	
Méthode appropriée en cas de pandémie grippale	
Plus efficace que les vaccins à base d'œufs (1)	

(1) Sequirus, une industrie produisant un vaccin cellulaire a récolté des données sur la différence d'efficacité par rapport aux vaccins issus des œufs de poule (117).

L'analyse s'est portée sur 1 348 175 personnes : 92 192 d'entre elles d'âge médian de 59 ans ont reçu le vaccin cellulaire tandis que 1 255 983 d'âge médian de 41 ans ont reçu celui à base d'œufs de poule.

Les conclusions de cette analyse rapportent que le vaccin cellulaire est 36,2% plus efficace que celui à base d'œufs. Les personnes vaccinées par celui-ci présentent alors environ 36% moins de chance de contracter une infection grippale

2.2) Place des vaccins antigrippaux cellulaires sur le marché français :

Aucun vaccin antigrippal issu de ce procédé de fabrication n'a été commercialisé en France jusqu'à présent.

Cela est sur le point de changer suite à l'accord signé entre l'industrie Sequirus et le laboratoire Arrow pour la distribution d'un vaccin issu de culture cellulaire (118).

C'est le vaccin quadrivalent inactivé Flucelvax® Tetra, qui d'après la haute autorité de santé (HAS), sera disponible sur le marché français lors de la saison 2020-2021.

3) Vaccins antigrippaux recombinants : (119)

Méthode de fabrication plus innovante et plus récente, elle présente aussi l'avantage de ne pas avoir recours aux œufs de poule embryonnés.

Ici c'est le gène de l'hémagglutinine du virus vaccinal qui est utilisé et non le virus (Figure 23 ci-dessous).

Une étape de clonage de ce gène est nécessaire. Il est ensuite introduit dans un vecteur qui correspond à un baculovirus. Ce complexe est alors mis en culture avec des cellules d'insectes puisque le baculovirus a pour avantage de bien se développer dans ces dernières. Les antigènes produits sont ensuite extraits, purifiés et formulés dans le vaccin.

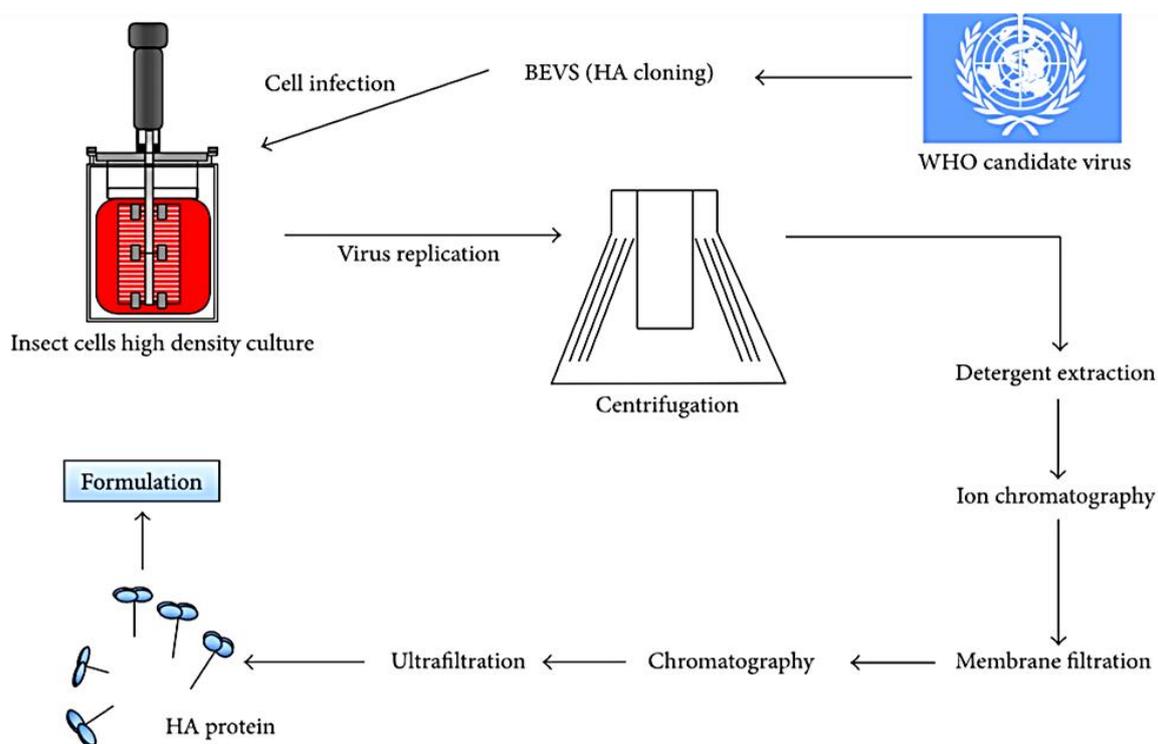


Figure 23 : Méthode de production des vaccins antigrippaux recombinants (115)

Dans cette technique est utilisé le gène de l'HA. Après une étape de clonage, un gène HA est incorporé dans un baculovirus, vecteur qui présente un très bon développement dans les cellules d'insectes. Après un certain temps, la protéine recombinante est récoltée et purifiée pour engager la formulation du vaccin.

Aucun vaccin antigrippal issu de ce procédé n'est commercialisé en France.

Flublok® est le seul vaccin antigrippal recombinant à avoir été produit puis commercialisé aux USA pour les personnes majeures (115).

3.1) Avantages et inconvénients :

Le tableau 4 ci-dessous énumère les différents avantages et inconvénients de cette méthode de fabrication.

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des vaccins antigrippaux recombinants

Avantages	Inconvénients
Pas de dépendance vis-à-vis des œufs	Dose efficace = trois fois la dose d'HA contenue dans les vaccins actuels (120)
Allergie aux œufs évitée	Modification des infrastructures existantes
Evite les mutations adaptatives aux œufs	Méthode plus coûteuse
Méthode de fabrication plus rapide	
Méthode appropriée en cas de pandémie grippale	
Pas d'installation de confinement biologique	
Pas d'étape d'inactivation du virus	
Plus efficace que les vaccins à base d'œufs ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Sanofi pasteur a communiqué les résultats d'une enquête réalisée chez plus de 9000 personnes de plus de 50 ans recevant le vaccin recombinant Flublok® (121). Ce dernier permettrait d'obtenir une meilleure protection contre la grippe de 30% par rapport à un vaccin traditionnel quadrivalent à base d'œufs.

D) Différents types de vaccins antigrippaux :

1) Vaccins antigrippaux trivalents et quadrivalents : (122), (123)

Avant 2018, les vaccins antigrippaux disponibles en France se présentaient exclusivement sous forme trivalents (124). Ils permettaient ainsi une protection contre deux sous types de virus de type A et contre une seule lignée B.

Leur efficacité fut alors diminuée lorsque :

- Les virus appartenant aux deux lignées B co-circulaient.
- Le virus B dominant en circulation n'appartenait pas à la lignée B ciblée par le vaccin.

Selon le rapport de la HAS de 2017, cette inadéquation s'est observée pour quatre des huit saisons où la lignée B circulait, et tout particulièrement lors de l'épidémie de 2015-2016 (Figure 24 ci-dessous).

En effet, la lignée B a dominé cette saison-ci et plus de 90% des virus de type B appartenaient à la lignée Victoria, lignée non incluse dans le vaccin.

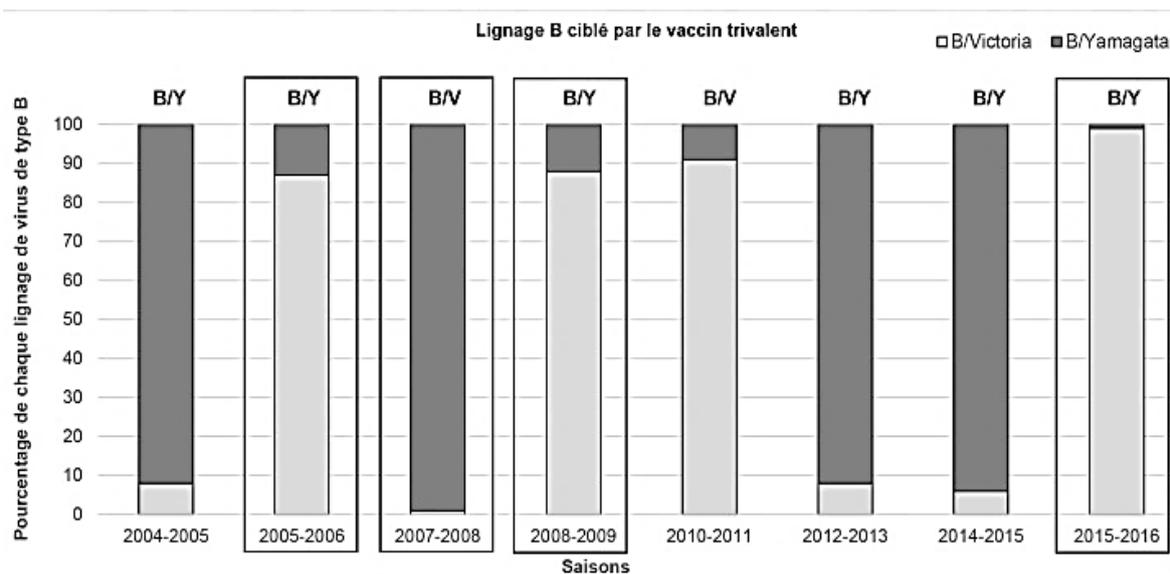


Figure 24 : Différence entre la lignée B incluse dans le vaccin et la lignée B circulante (123)
 Pourcentage de chaque lignée B circulante en fonction des saisons : les 4 encadrés schématisent la non-concordance entre la lignée B circulante et celle incluse dans le vaccin trivalent selon les saisons.

La lignée B n'a pas circulé lors de cinq saisons et a dominé lors de trois saisons depuis 2003.

N'existant plus aujourd'hui de réactivité croisée entre les deux lignées, les autorités sanitaires soulignent le besoin de posséder des vaccins quadrivalents pour la prévention des formes graves et des décès liés à la grippe (125).

2) Vaccins antigrippaux inactivés et vaccins antigrippaux vivants atténués :

2.1) Vaccins antigrippaux inactivés : (126)

Indiqués à partir de 6 mois et administrés par voie parentérale, ils représentent le type de vaccin le plus fréquemment utilisé. Ils sont constitués par les antigènes de surface des virus influenza et ont perdu leur pouvoir infectant par inactivation chimique.

Ils entraînent une réponse immunitaire via un taux élevé d'anticorps IgG sériques.

2.2) Vaccins antigrippaux vivants atténués : (126), (127)

Avec ce type de vaccin, le virus est affaibli par des passages successifs sur cultures cellulaires avec une diminution de température dans le but de ne pas causer de maladie grippale. C'est par voie intranasale que ces vaccins sont administrés.

Ils induisent une immunité locale par la production d'anticorps IgA muqueuses à la surface de l'arbre respiratoire supérieur ainsi qu'une immunité cellulaire.

La réponse en anticorps sériques est cependant plus faible qu'avec les vaccins inactivés.

En France cela correspondait au vaccin Fluenz Tetra® indiqué chez les enfants de 2 à 17 ans (128). Ce dernier n'est plus commercialisé à ce jour en France (129).

Certaines études démontrent une efficacité supérieure de ces vaccins chez les enfants (130).

E) Innocuité et efficacité des vaccins antigrippaux disponibles en France :

1) Innocuité :

Une partie de la population s'avère réfractaire à la vaccination par crainte d'effets indésirables. Pourtant ceux-ci font face à un contrôle strict de sécurité et présentent un bon profil d'innocuité. Il semble alors important de communiquer là-dessus pour évincer ces idées reçues.

De plus, une partie de ces craintes concerne les adjuvants vaccinaux. Même si à ce jour aucune étude ne met en doute leur danger, il est intéressant de noter qu'aucun adjuvant n'entre dans la composition des vaccins antigrippaux saisonniers.

Un large éventail d'études permet de conforter ce bon profil de sécurité, malgré le fait que les vaccins ne peuvent être sûrs à 100%.

Les différentes données cliniques portant sur la tolérance des vaccins antigrippaux tétravalents disponibles en France pour la saison 2019-2020 (Influvac Tetra et Vaxigrip Tetra) aboutissent à des conclusions assez semblables (131), (132), (133), (134).

Leur profil de tolérance semble équivalent aux vaccins trivalents disponibles les saisons précédentes.

Ces données cliniques rapportent des réactions bénignes, locales et systémiques apparues dans les trois jours post vaccination et qui se sont résolues dans les trois jours suivant leur apparition.

➤ Réactions locales :

La douleur au site d'injection apparaît comme la réaction locale la plus fréquemment observée avec ces deux vaccins.

En effet, celle-ci est retrouvée chez 63% des 3-17 ans et chez 16% des plus de 18 ans ayant reçu le vaccin Influvac Tetra lors des études cliniques.

Cette douleur semble plus importante avec le vaccin Vaxigrip Tetra, puisqu'elle est retrouvée chez 26,8% des 6 mois à 3 ans, chez 53% des 3-17 ans et chez 57% des plus de 18 ans.

➤ **Réactions systémiques :**

A l'inverse, les réactions systémiques les plus souvent rencontrées diffèrent entre ces deux vaccins tétravalents.

Concernant le vaccin Influvac Tetra, on note une fatigue et des céphalées, toutes deux présentes dans les deux catégories d'âge 3-17 ans et plus de 18 ans.

Tandis qu'avec le vaccin Vaxigrip Tetra, pour ces deux mêmes catégories d'âge, on observe des myalgies, malaises et céphalées. Une irritabilité ainsi qu'une perte d'appétit sont rencontrées chez les enfants de 6 mois à 3 ans.

➤ **Effets indésirables graves (EIG) :**

Lors des études cliniques du vaccin Influvac Tetra, aucun EIG type choc anaphylactique ou SGB n'est apparu.

Conclusion différente avec le vaccin Vaxigrip Tetra. Effectivement un EIG lié au vaccin est apparu pour les 1614 doses délivrées chez les 6 mois à 3 ans. Il s'agit d'un cas de convulsions fébriles.

Pour les 5745 doses délivrées chez les 3 ans à plus de 60 ans, un EIG lié au vaccin est apparu. Il s'agit ici d'un cas de thrombocytopenie.

Selon l'OMS, le risque de développer le SGB à la suite de la vaccination antigrippale serait d'une personne sur un million (135). Risque apparaissant comme beaucoup plus élevé à la suite d'une infection grippale.

La survenue d'un choc anaphylactique est possible de part notamment une allergie aux œufs. Aux Etats-Unis ce risque a été estimé sur deux années par des données de surveillance. Il serait alors apparu 2,89 cas pour un million de doses, avec 8,83 millions de doses administrées (136).

2) Efficacité :

2.1) Sources de variabilité :

L'efficacité du vaccin antigrippal est fonction de plusieurs paramètres :

➤ Composition :

Comme explicité précédemment, celle-ci se veut variable selon la concordance et la non-concordance entre la composition vaccinale et les souches virales circulantes.

➤ Délai d'efficacité :

Il est important de prendre en compte le délai écoulé entre la vaccination et la contamination par le virus puisque quinze jours sont nécessaires afin d'obtenir l'effet du vaccin.

➤ L'âge :

Ce paramètre apparaît comme non négligeable.

Effectivement, le vaccin se trouve moins efficace chez les personnes présentant une immunosénescence, notamment les personnes âgées (137). Effectivement, on constate chez ces dernières une diminution de la production des lymphocytes T par le vieillissement du thymus, lieu de maturation de ces lymphocytes. De même, les lymphocytes B sont présents en plus faible quantité.

Tableau 5 : Efficacité ajustée des vaccins antigrippaux en Europe de 2010-2017

Efficacité vaccinale en % (VE ajustée)	2016-2017	2015-2016	2014-2015	2013-2014	2012-2013	2011-2012	2010-2011
Virus A(H1N1) pdm09	/					/	
Population générale		32,9	54,2	47,5	50,4		55,5
0-14 ans		31,9	73,1	64,4	36,5		77,2
15-59 ans		41,4	59,7	38,8	55,6		27,2
≥60 ans		13,2	22,4	*Peu de données	*Peu de données		72,3
Population cible		33	53,6	51,5			58,9
Virus A(H3N2)		/					/
Population générale	38		14,4	30,2	42,2		
0-14 ans	44,1		20,7	*Peu de données	36,1		
15-59 ans	46,9		10,9	*Peu de données	43,6		
≥60 ans	23,4		15,8	*Peu de données	*Peu de données		
Population cible	25,7		26,2	*Peu de données		24,8	
Virus de la lignée B	/			/		/	
Population générale			48		49,3		49,8
0-14 ans		-47,6	62,1		22,3		62,9
15-59 ans		27,3	41,4		63,6		63,7
≥60 ans		*Peu de données	50,4		*Peu de données		55,5
Population cible			49,8				63,4

/ : taux de circulation très faible

* : peu de données pour établir une efficacité ajustée

2.2) Efficacité vaccinale :

➤ Prévention de l'infection grippale :

L'efficacité d'un vaccin antigrippal se définit comme sa capacité à prévenir l'infection grippale.

De part un faible nombre de données disponibles en France sur l'efficacité vaccinale, un tableau récapitulatif de cette dernière en Europe paraît intéressant (Tableau 5 ci-contre).

Ce tableau regroupe les données d'efficacité de 2010 à 2017 réalisées par le réseau I-Move, fondé par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et chargé de mesurer cette efficacité (138).

Ces études multicentriques cas-témoins ont été possibles par l'utilisation d'échantillons de patients consultant leurs médecins pour syndrome grippal et précédemment vaccinés dans différents pays européens. Le syndrome grippal est défini par l'Union Européenne tel que « apparition soudaine des symptômes et d'au moins l'un des symptômes systémiques suivants : fièvre, malaise, maux de tête, myalgie et au moins l'un des symptômes respiratoires suivants : toux, mal de gorge, essoufflement ».

Un cas de grippe confirmé se traduisait par un syndrome grippal suivi d'un test positif à l'influenza par RT-PCR. Les témoins eux, présentaient un syndrome grippal et un test négatif à l'influenza par RT-PCR. Une personne était considérée comme vaccinée si la dose de vaccin reçue datait d'au moins quinze jours avant l'apparition des symptômes.

Malgré peu de données selon les saisons grippales pour évaluer l'efficacité ajustée, cela permet tout de même d'apercevoir que celle-ci se veut variable d'une année à l'autre.

Elle paraît relativement moyenne et changeante selon la souche virale.

Effectivement, l'efficacité de ces vaccins est nettement plus faible contre les virus A(H3N2) par rapport aux autres virus.

L'OMS considère que la vaccination chez les personnes en bonne santé de 15 à 64 ans diminue de 60% le risque d'infection (139).

Même si le vaccin ne permet pas d'échapper à l'infection grippale dans 100% des cas, il réduit considérablement les complications sévères associées à cette dernière.

➤ **Prévention des complications grippales :**

Selon Infovac, la vaccination chez les personnes âgées permettrait d'empêcher 30% à 80% des complications graves dues à la grippe (140).

➤ **Prévention des hospitalisations :**

Il a été montré que la vaccination donne lieu à une réduction de l'incidence des hospitalisations. Chez les personnes âgées elle pourrait diminuer le nombre d'hospitalisations de 25 à 45% (141).

➤ **Prévention des décès liés à la grippe :**

Un rapport de l'institut de veille sanitaire (InVS) a estimé à 36% l'efficacité vaccinale pour éviter un décès attribuable à la grippe entre 2000 et 2009 (142).

Loin d'une efficacité à 100% et pourtant l'impact de ce moyen de prévention est notable. Cette même étude a conclu qu'environ 2500 décès chez les plus de 65 ans ont été évités avec la vaccination lors de cette même période pour une couverture vaccinale de 63%, dont presque 900 chez les 65-79 ans et plus de 1600 chez les plus de 80 ans (Annexe 6).

Avec une couverture vaccinale de 50%, taux proche du taux actuel, c'est 2000 décès qui seraient évités.

Si l'objectif de l'OMS de 75% était atteint, le nombre de décès écarté passerait à 3000.

Tableau 6 : Couverture vaccinale par saison et par groupe d'âge à risque (143)

Saison	08-09	09-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19
<65 ans à risque	39,4%	47,2%	37,2%	39,5%	39,1%	38,3%	37,5%	39,1%	28,7%	28,9%	29,7%
≥ 65 ans	64,8%	63,9%	56,2%	55,2%	53,1%	51,9%	48,5%	50,8%	50%	49,7%	51,0%
TOTAL	58,7%	60,2%	51,8%	51,7%	50,1%	48,9%	46,1%	48,3%	45,7%	45,6%	46,8%

F) Etat de la vaccination antigrippale en France :

1) Campagnes de vaccination : (143)

Tous les ans l'assurance maladie met en place une vaste campagne de vaccination contre la grippe. Dix millions de personnes à risques sont invitées à se faire vacciner chaque année. Cette campagne a pour objectif de mobiliser ces personnes et donc de diminuer l'incidence de la grippe chez celles-ci, au vu de l'état des diverses complications possibles.

Cela se met en place par :

- Un spot publicitaire visant à rappeler la dangerosité de la grippe.
- Des supports d'information destinés aux professionnels de santé.
- Une prise en charge à 100% du vaccin par l'assurance maladie.
- Une simplification du parcours vaccinal chez les personnes majeures éligibles, nouveauté de la campagne 2019-2020.

2) Couverture vaccinale : (144)

Malgré ces différentes campagnes de mobilisation, la couverture vaccinale se veut encore beaucoup trop faible aujourd'hui.

Depuis 2009, est mis en évidence une diminution nette et continue de cette protection vaccinale (Tableau 6 ci-contre).

Elle est passée d'un taux de 60,2%, personne tout âge confondu à risque, en 2009 à 46,8% en 2019. Chez les personnes de plus de 65 ans, ce taux est passé de 63,9% à 51% aux mêmes années.

Aujourd'hui, cela permet de déduire qu'une personne sur deux de plus de 65 ans ne se fait pas vacciner contre la grippe.

On est encore très loin de l'objectif de la politique vaccinale, qui est d'obtenir un taux de protection d'au moins 75% dans tous les groupes à risques.

La gratuité de la vaccination ne suffit pas à les encourager à se faire vacciner.

L'étude des différents freins à la vaccination semble pertinente pour combattre les diverses idées reçues qui n'engagent pas à la vaccination

3) Connaissances de la grippe et freins à la vaccination : (145)

L'institut d'études BVA pour le compte de l'assurance maladie a effectué un sondage sur 2000 personnes en 2018 concernant les connaissances sur la grippe et la vaccination. La méthode des quotas permet à cet échantillon d'être représentatif de la population française.

Malgré une faible couverture vaccinale, les Français possèdent une bonne connaissance de cette pathologie ainsi que de la vaccination, comme en témoignent les chiffres ci-dessous :

- 84% ne confondent pas la grippe avec un bon rhume.
- 94% savent que la grippe peut entraîner un décès.
- 95% pensent que la grippe est une pathologie pouvant être grave.
- 90% savent qu'il est nécessaire de se faire vacciner tous les ans.
- 70% savent que c'est le premier geste de protection à adopter.
- 79% et 78% savent que c'est recommandé chez les plus de 65 ans premièrement et chez les personnes présentant une maladie chronique deuxièmement.
- 52% savent que les femmes enceintes doivent se faire vacciner.

Cependant d'autres chiffres se montrent inquiétants vis-à-vis de fausses idées reçues :

- 21% doutent de l'efficacité du vaccin.
- 53% pensent que le vaccin entraîne un risque pour la santé.
- 52% pensent que le vaccin peut provoquer la grippe.

Il semble alors important aux professionnels de santé de prendre en compte ces différentes craintes dans le cadre du parcours de vaccination simplifiée.

Comme dit précédemment, les vaccins antigrippaux possèdent un bon profil de sécurité. De plus, le vaccin contient un virus inactivé dénué de tout pouvoir infectant, de telle sorte qu'il est impossible de développer une grippe à la suite de la vaccination.

G) Vaccins antigrippaux disponibles pour l'année 2019-2020 :

1) Composition : (146)

Par le suivi des souches circulantes, l'OMS a défini la composition des vaccins pour l'année 2019-2020.

Ces vaccins sont composés des souches virales suivantes :

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm 09.
- A/Kansas/14/2017 (H3N2).
- B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria/2/87).
- B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88).

Les trois premières souches sont présentes dans le vaccin trivalent et la totalité des souches dans le vaccin tétravalent.

Les composants des deux lignées B et la souche A(H1N1) ont été choisis le 21 février 2019. Il a fallu attendre le 21 mars 2019 pour le choix de la souche A(H3N2) du fait d'une grande diversité antigénique et d'une circulation encore très élevée en février.

De septembre 2018 à février 2019, une co-circulation des virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2), et B s'est présentée dans le monde entier, comme le montre l'annexe 7.

On a noté une circulation beaucoup plus intense des virus de type A que des virus de type B. De plus, les virus A(H1N1)pdm 09 étaient majoritaires dans les pays d'Europe, en Amérique du Nord et en Asie Occidentale et Orientale.

Les virus A(H3N2) étaient prédominants en Afrique du Nord et dans quelques pays d'Asie et d'Europe, notamment en France (Annexe 8) et en Belgique.

1.1) Choix de la souche H1N1 : (147), (148)

Une très forte proportion des virus A(H1N1)pdm 09 circulant au niveau mondial renferme des séquences du gène de l'hémagglutinine appartenant au sous clade phylogénétique 6B.1A.

Dans ce sous clade existe une diversification des gènes de l'hémagglutinine.

Actuellement, les virus les plus courants présentent la mutation S183P sur HA1, mutation que possède A/Brisbane/02/2018.

Les tests d'inhibition de l'hémagglutinine (IH) réalisés sur des antisérums de furets ont montré que les virus A(H1N1)pdm 09 en circulation se voulaient la plupart du temps antigéniquement analogues au virus vaccinal A/Michigan/45/2015 présent dans le vaccin 2018-2019, que ce dernier soit propagé sur œufs ou sur cultures cellulaires.

Malgré tout, ces conclusions ne sont pas observées lors de l'utilisation de sérums humains d'enfants, d'adultes et de personnes âgées ayant reçu ce virus vaccinal.

C'est alors la souche A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm 09 qui a été sélectionnée.

1.2) Choix de la souche H3N2 : (147), (148), (149)

Les virus circulants en Europe appartenaient majoritairement au sous-groupe 3c2a1b. Cependant, il a été observé une circulation de virus du sous clade 3c3a en très nette progression depuis novembre 2018 dans le monde. Les deux virus étant antigéniquement distincts.

Les tests d'IH réalisés avec des antisérums de furets dirigés contre les virus de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (présent dans le vaccin 2018-2019) montrent plusieurs résultats :

- Les antisérums dirigés contre ces virus propagés sur cultures cellulaires inhibent les virus du sous clade 3c2a.
- Les antisérums dirigés contre ces virus propagés sur des œufs inhibent une plus faible proportion des virus du sous clade 3c2a1 et 3c2a2.
- Les antisérums dirigés contre ces virus propagés sur cultures cellulaires inhibent de façon faible les virus du sous clade 3c3a.

Néanmoins, les virus du sous clade 3c3a sont bien inhibés par des antisérums dirigés contre les virus de type A/Kansas/14/2017(H3N2) propagés sur œufs et cultures cellulaires, résultat opposé pour les virus du sous clade 3c2a1b.

La proportion de virus du sous clade 3c3a augmentant fortement, c'est la souche

A/Kansas/14/2017(H3N2) qui a été retenue.

1.3) Choix des souches des virus du groupe B : (147), (148)

Les virus détectés appartiennent aux lignées B/Victoria/2/87 et B/Yamagata/16/88.

Une grande partie des virus de la lignée Yamagata est inhibée par des antisérums de furets dirigés contre les virus B/Phuket/3073/2013 propagés sur œufs ou cultures cellulaires.

Les virus de la lignée Victoria en circulation appartiennent au clade 1A. Certains possédant zéro, deux ou trois mutations dans le gène de l'hémagglutinine.

Les tests d'IH montrent une bonne inhibition des virus à deux mutations avec des antisérums de furets dirigés contre B/Colorado/06/2017. Il est noté en revanche une faible inhibition des virus à zéro ou trois mutations.

Cependant, les tests d'IH réalisés avec des sérums humains après vaccination contre B/Colorado/06/2017 montrent une inhibition de ces différents virus.

2) Modifications par rapport à l'année précédente 2018-2019 : (150)

On note aucune modification concernant les souches des lignées B.

Les souches des virus de type A ont quant à elles été modifiées d'après les explications précédentes.

On est alors passé de A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 à A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 et de A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) à A/Kansas/14/2017 (H3N2).

3) Vaccins disponibles : (143)

Les différents vaccins disponibles en France sont représentés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Vaccins antigrippaux 2019-2020 disponibles en France (144)

Nom du vaccin	Type de vaccin	Population ciblée
VaxigripTetra (Sanofi pasteur)	Tétravalent (2 souches de virus type A et 2 souches de virus type B)	Enfants à partir de 6 mois et adultes
InfluvacTetra (Mylan)	Tétravalent (2 souches de virus type A et 2 souches de virus type B)	Enfants à partir de 3 ans et adultes
Influvac (Mylan)	Trivalent (2 souches de virus type A et 1 souche de virus type B)	Enfants à partir de 6 mois et adultes

H) Pratique vaccinale :

1) Modes d'administration : (37)

➤ Voie intramusculaire :

C'est la voie d'administration principale. Celle-ci se réalise au centre du muscle deltoïde, soit la largeur de deux ou trois doigts en dessous la proéminence osseuse de l'acromion. Pour se faire, l'aiguille est introduite perpendiculairement au plan cutané (Figure 25 ci-dessous).

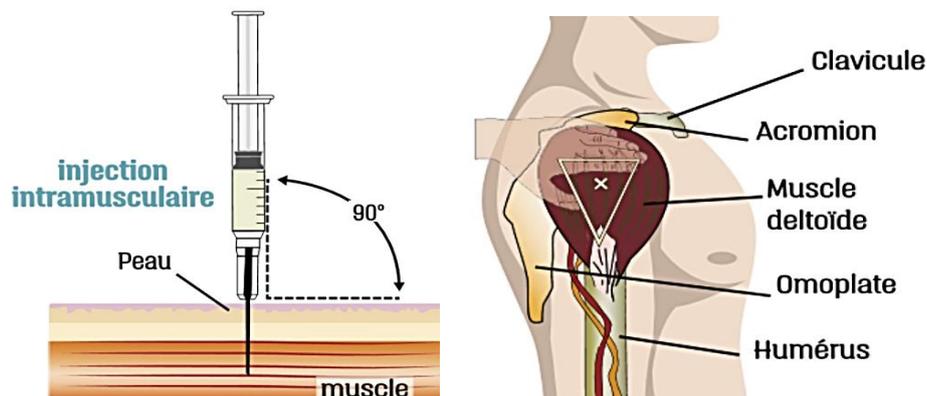


Figure 25 : Voie d'administration intramusculaire (37)

➤ Voie sous cutanée :

Pour les patients sous anticoagulants, hémophiles ou thrombocytopéniques, cette voie d'administration est à privilégier. En effet l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements.

L'aiguille est ici introduite à 45 degrés dans le pli cutané formé par le pouce et l'index (Figure 26 ci-dessous).

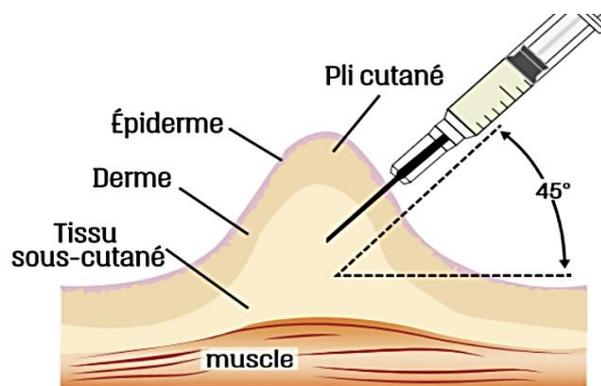


Figure 26 : Voie d'administration sous cutanée (37)

L'immunogénicité et donc l'efficacité vaccinale est diminuée en utilisant cette voie d'administration, ceci étant dû à une vascularisation moins importante.

Une étude menée par une équipe de l'Inserm a montré qu'une injection du vaccin à travers la peau (voie intradermique, voie transcutanée) augmenterait la réponse immunitaire (151). Les vaccins intramusculaires entraînent une forte réponse humorale et une faible réponse cellulaire.

A l'inverse, par voie cutanée, et selon les personnes, le vaccin entraîne une production bien meilleure en lymphocytes T tout en maintenant la réponse humorale. Cela s'explique par la présence de cellules de langerhans et de cellules dendritiques dermiques, impliquées dans la présentation des antigènes.

Une confirmation de cette étude reste nécessaire pour un jour peut être privilégier cette voie d'administration.

2) Schéma vaccinal : (37)

Jusqu'à huit ans inclus lors d'une primovaccination, deux doses de 0,5 ml sont à injecter à un mois d'intervalle. Ensuite, une dose annuelle de 0,5 ml est recommandée quel que soit l'âge.

Neuf ans est l'âge où une exposition préalable au virus permet des réponses suffisantes à une seule dose de vaccin.

3) Contre-indications et recommandations : (37)

➤ Le vaccin antigrippal ne doit pas être injecté lors :

- D'une allergie aux composants du vaccin.
- D'une allergie grave aux protéines de l'œuf.
- D'une réaction sévère à une vaccination antérieure.

➤ Il est recommandé de reporter la vaccination lors de :

- La présence de fièvre.
- La présence d'une infection aigue.

Cela passe par le fait que le vaccin peut s'avérer moins efficace puisque le système immunitaire est déjà occupé à lutter contre l'infection présente.

➤ **Il est recommandé de ne pas :**

- Vacciner dans un membre inflammé.
- Vacciner si existence d'une cicatrice sur le membre.
- Vacciner en présence d'une douleur ou d'une paralysie du membre.
- Vacciner lors de la présence de trouble lymphatique.
- Vacciner sur un tatouage, mais de vacciner sur une zone sans pigment.

4) Effets indésirables :

Comme mentionné au point 2.E.1, les vaccins antigrippaux entraînent le plus fréquemment des réactions locales et générales de type : douleur au point d'injection, céphalées, myalgies... Ces réactions bénignes sont spontanément résolutives.

Rarement ont été rapportés des effets indésirables sévères.

PARTIE III :

**ANALYSE QUANTITATIVE DU RETOUR
D'EXPERIENCE VECU PAR LES PHARMACIENS
D'OFFICINE DE BRETAGNE**

A) La vaccination antigrippale à l'officine : nouvelle mission du pharmacien

1) Contexte réglementaire :

1.1) Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2017 :

Etant donné la faible couverture vaccinale des personnes à risques en France, une phase d'expérimentation de la vaccination antigrippale à l'officine, émanant du ministère de la santé, a été menée sur une période allant de 2017 à 2019.

Elle a pour objectif d'augmenter cette couverture vaccinale et d'inciter les français à risques à se faire vacciner par une simplification du parcours de soin.

D'autant que dans les pays où cela est déjà en application (Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Suisse, Irlande...) une amélioration de cette couverture vaccinale a été observée.

Prenons l'exemple de l'Irlande où lors de la période 2014-2015, 23% des personnes qui se sont fait vacciner en pharmacie n'avaient jamais reçu le vaccin auparavant et 83% d'entre elles appartenaient à une catégorie à risque (152).

Pris en application de l'article 66 de la loi de financement de la sécurité sociale du 23 décembre 2016, le décret et l'arrêté entrés en vigueur le 12 mai 2017 précisent les modalités de mise en œuvre de cette expérimentation (153).

Les deux premières régions retenues pour démarrer cette mission dès 2017 furent l'Auvergne Rhône Alpes et la Nouvelle Aquitaine.

Les pharmaciens désirant y participer ont alors eu le droit de vacciner les personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales, à l'exception des primo-vaccinants, des femmes enceintes, des personnes sous anticoagulants, des immunodéprimés et des personnes ayant eu une réaction à une vaccination antérieure.

Par la suite, deux nouvelles régions furent désignées par l'arrêté du 8 juin 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pour étendre cette expérimentation sur le territoire français. Les pharmaciens d'Occitanie et des Hauts de France ont alors été autorisés à commencer cette pratique dès l'hiver 2018 (154).

A savoir que les modalités de vaccination ont été modifiées et élargies par l'arrêté du 25 septembre 2018. Celui-ci permet aux pharmaciens de vacciner les primo-vaccinants, femmes enceintes, immunodéprimés et personnes sous anticoagulants (155).

1.2) Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2019 :

Le bilan de l'expérimentation dans ces quatre régions s'est révélé très positif.

Lors de ces deux années d'expérience, c'est environ 1 million de Français à risques qui se sont fait vacciner dans les officines françaises : avec 743 000 personnes en 2018-2019 dont 23% de primo-vaccinants (156).

La couverture vaccinale en France de ces personnes à risques est ainsi passée de 45,7% en 2016-2017 à 46,8% en 2018-2019.

On note aussi une importante mobilisation des officines implantées dans les zones d'expérimentation. En effet, 13 064 pharmaciens ont été autorisés à vacciner durant ces deux années d'expérimentation. Ce fut le cas de 5056 pharmaciens en 2017-2018 (157).

Cette expérimentation au bilan favorable et à sa mobilisation conséquente a donc permis une généralisation de cette pratique à l'ensemble du territoire français pour l'année 2019-2020.

Cette généralisation constituait un objectif phare du projet interministériel du Plan Priorité Prévention de 2018. Ce plan de prévention est destiné à améliorer la santé de la population par la mise en place de plusieurs mesures puisqu'aujourd'hui en France la mortalité évitable est encore trop élevée (158).

C'est l'article 61 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 qui autorise cette généralisation sur l'ensemble du territoire Français.

1 décret et 3 arrêtés parus au Journal officiel le 25 avril 2019 précisent les modalités de sa mise en œuvre (159) :

- Décret n° 2019-357 du 23 avril 2019 relatif à la vaccination par les pharmaciens d'officine.
- Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste et les conditions des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer et donnant lieu à la tarification d'honoraire.
- Arrêté du 23 avril 2019 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine.

- Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique.

2) Modalités administratives : (160)

2.1) Qui peut vacciner ?

Seuls les pharmaciens titulaires ou adjoints, les pharmaciens gérants mutualistes et de secours miniers inscrits à l'Ordre des pharmaciens peuvent pratiquer cette mission.

Les étudiants en pharmacie, même formés n'ont pas le droit de pratiquer cet acte vaccinal.

La décision d'engager l'officine dans cette mission appartient au titulaire. Ainsi le pharmacien adjoint ne peut pas imposer à son titulaire son choix d'y participer.

Enfin, la participation étant une démarche volontaire et individuelle, le pharmacien titulaire ne peut pas davantage obliger son adjoint à y participer.

2.2) Quelles sont les conditions à remplir pour pouvoir vacciner ?

2.2.1) Formation du pharmacien :

Les pharmaciens doivent suivre une formation de développement professionnel continu (DPC) de six heures. Est incluse dans cette dernière une formation théorique pouvant être effectuée en e-learning ainsi qu'une formation pratique d'une durée de trois heures chacune.

La formation doit être conforme aux objectifs pédagogiques définis par l'arrêté du 23 avril 2019.

Ces objectifs sont organisés en 5 parties (161) :

- Partie 1 : Rappels sur les vaccinations pouvant être pratiquées par les pharmaciens d'officine.
- Partie 2 : Communication dans le cadre de la vaccination par le pharmacien.
- Partie 3 : Organiser la vaccination en pharmacie.
- Partie 4 : Accueil de la personne et administration des vaccins.

- Partie 5 : Evaluation des compétences.

Une fois l'enseignement effectué, l'organisme de formation remet une attestation au pharmacien.

Les pharmaciens ayant participé à l'expérimentation et à la formation sur les objectifs pédagogiques de l'expérimentation en sont dispensés. Il en est de même pour les pharmaciens ayant eu un enseignement sur la vaccination dans leur formation initiale.

Cette formation de DPC est financée par des organismes partenaires :

- L'agence nationale du DPC (ANDPC) effectue la prise en charge des actions de DPC pour les titulaires d'officine (162).
- Actalians effectue la prise en charge des actions de DPC pour les pharmaciens adjoints (163).

2.2.2) Conditions techniques de l'officine :

L'acte vaccinal doit s'effectuer dans un local adapté, confidentiel, sans accès possible aux médicaments. Ce local doit posséder un minimum requis tel une chaise, table ou bureau.

L'officine doit également disposer d'un point d'eau, d'une enceinte réfrigérée pour le stockage des vaccins, du matériel nécessaire pour l'injection ainsi que d'une trousse d'urgence. Celle-ci doit au moins contenir un antihistaminique H1 et deux stylos injecteurs d'adrénaline pour agir le plus rapidement lors d'un choc anaphylactique.

Le pharmacien se doit d'éliminer les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI).

- ◆ **Maladies respiratoires** : asthme, BPCO, insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives, malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, malformations pulmonaires ou de la cage thoracique, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique, dysplasies broncho-pulmonaires, mucoviscidose ;
- ◆ **Maladies cardiovasculaires** : cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une hypertension artérielle pulmonaire 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 ;
- ◆ **Maladies neurologiques ou neuromusculaires** : formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot), paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- ◆ **Maladies rénales** : néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques ;
- ◆ **Maladies hépatiques chroniques** avec ou sans cirrhose ;
- ◆ **Diabètes de type 1 et de type 2** ;
- ◆ **Drépanocytoses**, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- ◆ **Déficits immunitaires primitifs ou acquis** (à l'exception des personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines) : pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur, personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.

Figure 27 : Pathologies chroniques pour lesquelles la vaccination antigrippale est recommandée (164)

2.3) Dossier de déclaration à l'Agence Régionale de Santé (ARS) :

Le pharmacien titulaire ou le pharmacien gérant mutualiste ou de secours miniers doit adresser au directeur général de l'ARS un dossier de déclaration pour tous les membres de l'officine habilités à effectuer cette mission et cela par courrier recommandé avec accusé de réception. Dès confirmation de réception de ce dossier, l'officine peut commencer cette nouvelle mission.

Ce dossier de déclaration doit comporter :

- Le nom et l'adresse de la pharmacie ou de la pharmacie mutualiste ou de secours miniers.
- Le nom, prénom, identifiant personnel de chacun des pharmaciens exerçant au sein de la pharmacie ou de la pharmacie gérant mutualiste ou de secours minier qui peuvent effectuer les vaccinations.

Il doit aussi être accompagné :

- D'une attestation sur l'honneur de conformité au cahier des charges relatif aux conditions techniques.
- D'une attestation de formation validée conforme comme vu précédemment aux objectifs pédagogiques du cahier des charges.

A savoir que toute modification d'un ou de ces éléments doit faire l'objet d'une nouvelle déclaration à l'ARS.

Les pharmaciens ayant participé à l'expérimentation sont également dispensés de ce dossier excepté en cas de modification d'un ou plusieurs éléments.

2.4) Quelle population le pharmacien a-t-il le droit de vacciner ?

La vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens ne concerne que les personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales, primo-vaccinants ou non :

- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Personnes souffrant de certaines pathologies chroniques (Figure 27 ci-contre).
- Femmes enceintes.
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 40 kg/m².
- Entourage des immunodéprimés.

- Entourage des nourrissons âgés de moins de six mois présentant des facteurs de risques de grippe grave : prématurés, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou médico-social.
- Professionnel de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant des bateaux de croisières et avions.
- Personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs.

Les personnes présentant une allergie sévère à l'ovalbumine ou ayant présenté une réaction sévère à une vaccination antérieure n'entrent pas dans cette population cible.

2.5) Quelles sont les données transmises ?

2.5.1) Traçabilité de l'acte de vaccination dans l'officine :

Le pharmacien doit enregistrer le vaccin administré à l'ordonnancier informatique des substances vénéneuses, en y ajoutant les mentions relatives à la date d'administration et le numéro de lot.

Lorsque les logiciels d'aide à la dispensation ne le permettent pas encore, c'est sur un registre format papier présent en annexe 9 que le pharmacien y inscrit :

- Le numéro d'ordre.
- Nom et prénom du pharmacien ayant vacciné.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Nom et adresse du patient vacciné.
- Informations concernant le vaccin administré : dénomination, numéro de lot, date de délivrance, date d'administration.

Ce registre doit être conservé pendant dix ans.

2.5.2) Transmission de l'information pour le patient :

Le professionnel de santé se doit de noter l'acte vaccinal dans le carnet de santé, le carnet de vaccination ou le dossier médical partagé en y précisant son nom et prénom, la dénomination du vaccin, le numéro de lot et la date d'administration.

Dans le cas contraire, il délivre une attestation de vaccination au patient présente en annexe 10.

Il doit ensuite transmettre ces informations au médecin traitant par messagerie sécurisée après consentement du patient en l'absence de dossier médical partagé (DMP).

2.6) Quelle rémunération ? :

L'honoraire de vaccination fixé par l'avenant 16 de la convention pharmaceutique est : 6,30 € hors taxe pour l'acte vaccinal en France métropolitaine et 6,60 € hors taxe pour les départements et les collectivités d'Outre-mer.

3) Déroulement d'un acte vaccinal type en officine :

3.1) Accueil du patient se présentant avec le bon de prise en charge de l'Assurance maladie :

3.1.1) Questionner le patient afin de savoir par quel professionnel de santé celui-ci veut se faire vacciner :

Le choix du vaccinateur revient au patient. Ainsi, les pharmacies impliquées dans cette mission peuvent proposer systématiquement ou non la vaccination. En effet, les pharmaciens peuvent attendre que ce soit le patient qui réclame à se faire vacciner à l'officine.

3.1.2) Réaliser un entretien préalable :

L'étape d'interrogation du patient est primordiale et passe par la vérification de l'éligibilité et de la non-présence d'une contre-indication (Partie II.H.3). Cet entretien peut être réalisé par un pharmacien ou un préparateur.

Des documents rédigés par le comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (CESPHARM) permettent d'aider ces professionnels de santé dans cette étape (Annexe 11).

La personne réalisant l'entretien se doit également de prévenir le patient des éventuels effets indésirables du vaccin (Partie II.E.1) tout en précisant qu'il ne peut pas provoquer l'infection grippale.

3.2) Préparation à la vaccination :

Une fois l'interrogatoire effectué, le pharmacien ou le préparateur en pharmacie emmène le patient dans un espace de confidentialité afin de l'installer et lui demande de dégager le haut du bras désiré. Il faut privilégier une position confortable pour le patient afin d'obtenir une décontraction musculaire et une anxiolyse. A savoir que la position la plus confortable pour le patient est la position assise. De plus cette position limite le risque de blessure en cas de malaise. Il est aussi préférable d'éviter les chaises avec accoudoirs afin que le bras soit ballant et non contracté.

Le pharmacien va ensuite sortir le vaccin du réfrigérateur et contrôler sa date de péremption. De surcroît, il va repérer la zone d'injection et vérifier la non-présence d'une inflammation, de cicatrices ou de tatouages.

Les mesures d'hygiène se mettent ensuite en place. Un lavage des mains à l'eau et au savon est requis. L'utilisation de gants de soins est également recommandée. En effet cette mesure permet de prévenir les risques liés à un accident d'exposition au sang (AES). La conduite à tenir en cas d'AES est expliquée sur l'annexe 12.

Avant l'étape de désinfection du lieu d'injection à l'aide d'un antiseptique non coloré et d'une compresse stérile, une vérification de la limpidité du vaccin est essentielle.

3.3) Injection du vaccin :

Deux modes d'administration du vaccin, évoqués au point H.1 de la partie II, s'offrent au pharmacien selon que le patient est ou non sous anticoagulants, hémophile ou thrombocytopénique.

Une fois l'injection effectuée, le vaccin doit être jeté dans un collecteur DASRI afin d'éviter tout AES.

Par la suite, le pharmacien va comprimer la zone d'injection à l'aide d'une compresse et poser un pansement sur cette zone.

Il est préférable que le patient soit gardé quelques minutes sous surveillance (idéalement dix minutes) afin de notamment vérifier l'absence de réactions anaphylactiques, même si cela n'est pas obligatoire.

La conduite à tenir en cas de choc anaphylactique est la suivante (164) :

- Appeler le service d'aide médicale urgente (SAMU).
- Installer le patient dans une position adaptée selon les symptômes. Lors d'une hypotension il faut allonger le patient sur le dos et surélever ses jambes. Lorsqu'une dyspnée prédomine il faut adopter la position semi-assise.
- Administrer de l'adrénaline après décision du SAMU dans la face antérolatérale de la cuisse en intra-musculaire.
- Si aucune amélioration de l'état n'est constatée dans les cinq à quinze minutes le SAMU peut ordonner une nouvelle injection.
- En cas d'arrêt cardio-respiratoire il faut commencer un massage cardiaque.

3.4) Enregistrement de l'acte vaccinal :

La traçabilité de cet acte vaccinal est réglementaire comme mentionné au point A.2.5 de la partie III et effectuée sur l'ordonnancier informatique des substances vénéneuses ou sur un registre papier. S'ensuit l'inscription de cet acte vaccinal dans le DMP, le carnet de santé ou le carnet de vaccination du patient. Dans le cas contraire, il délivre une attestation de vaccination au patient.

3.5) Etape de facturation :

Le vaccin ainsi que l'acte de vaccination sont facturés. L'acte vaccinal est pris en charge à 60% par l'Assurance maladie et à 100% pour les patients en affection de longue durée (ALD).

Un schéma récapitulatif des modalités administratives et d'injections est présent en annexe 13.

B) Bilan 2020 de la mise en place de la vaccination antigrippale à l'officine dans un panel de pharmacies de Bretagne :

1) Présentation de l'étude :

1.1) Objectif et type de l'étude :

Le but de cette étude consiste à réaliser un bilan de la mise en place à l'officine de la vaccination antigrippale en Bretagne et ce dans un contexte de mise en route généralisée de cette mission sur le territoire français.

Pour cela, il était nécessaire de connaître la façon dont les pharmaciens ont mis en place cette nouvelle mission ainsi que d'évaluer leurs ressentis et motivations face à cette dernière. Afin d'effectuer cette évaluation, l'approche quantitative via un questionnaire semblait la méthode la plus appropriée et pertinente afin d'obtenir des résultats quantifiables et mesurables.

1.2) Justification du choix de la méthodologie d'étude :

L'approche quantitative a permis grâce à un questionnaire rapide à exécuter d'interroger à la fois un grand panel de pharmacies mais aussi de poser de nombreuses questions. Ceci n'aurait pas été possible en passant par une étude qualitative.

2) Méthodologie de l'étude :

2.1) Elaboration du questionnaire :

Le questionnaire a été élaboré à partir de sept différents axes pour évaluer cette mise en place et le ressenti des pharmaciens :

- La formation des pharmaciens.
- La communication auprès des patients et autres professionnels de santé.
- Les caractéristiques de l'officine dans laquelle se déroule la vaccination.
- L'organisation des actes vaccinaux.
- Les motivations des pharmaciens à réaliser cette mission.

- L'état d'esprit des pharmaciens face à cette pratique.
- Le bilan des actes vaccinaux dans l'officine.

Il était à la fois disponible sous format papier (présent en annexe 14) et sous la forme d'un questionnaire en ligne. Ce questionnaire comportait 60 questions, dont la majorité étaient des questions fermées afin de permettre une rapidité de réponse. Les questions ouvertes permettaient aux pharmaciens d'exprimer leurs ressentis face à certaines questions.

2.2) Population étudiée :

L'enquête concernait les pharmaciens de Bretagne ayant mis en place cette vaccination dans leurs officines.

2.3) Nombre de personnes interrogées :

98 pharmaciens ont répondu au questionnaire, cependant 5 questionnaires n'ont pas été récupérés à cause du confinement lié au coronavirus. Finalement, c'est donc 93 pharmaciens qui ont participé à l'étude, nombre permettant une réelle représentativité des résultats obtenus.

2.4) Récolte des données :

Les réponses obtenues via le questionnaire en ligne étaient directement collectées dans un tableur. La saisie manuelle des réponses des questionnaires papier sur le questionnaire en ligne a permis d'obtenir un tableur contenant l'ensemble des données recueillies.

2.5) Analyse des données :

Pour analyser les données, l'exportation du tableur généré dans le logiciel Excel fut nécessaire. C'est ensuite par la création de plusieurs tableaux croisés dynamiques que des

tendances et comparaisons de ces données ont été effectuées.

3) Déroulement de l'enquête :

3.1) Lieux de l'enquête :

Cette enquête s'est déroulée dans tous les divers types d'officines de Bretagne (Annexe 15). Que ces officines se situent en milieu urbain, rural, ou péri-urbain. Et que celles-ci soient petites, moyennes ou grandes.

3.2) Période de l'enquête :

Elle s'est étendue sur une période allant du 27 janvier 2020 au 17 mars 2020. Comme dit précédemment, il restait cinq questionnaires à récupérer après le 17 mars mais compte-tenu de l'actualité nationale, avec le coronavirus à ce moment-là, il a été décidé de clôturer l'étude à cette date.

3.3) Diffusion de l'enquête :

J'ai démarché moi-même une cinquantaine de pharmacies implantées en zones rurales, urbaines et péri-urbaines. De cette façon une quarantaine de réponses a été récoltée. Le démarchage d'un nombre non négligeable de pharmacies a permis de créer un échange interactif avec les pharmaciens ayant réalisé les vaccinations. L'avantage de ces échanges fut la collecte de plusieurs informations et précisions, non possible par la simple diffusion de mon questionnaire.

En parallèle, j'ai contacté le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) ainsi que la revue pharmaceutique « Le Moniteur des pharmacies » qui ont tous deux contribué à élargir la diffusion de mon questionnaire. Cela via les réseaux sociaux et l'envoi par mail de mon questionnaire aux pharmaciens de Bretagne.

Le nombre de réponses a ainsi doublé pour en recueillir 93 finalement, ce qui permet une meilleure représentativité de l'étude.

C) Données statistiques :

1) Profil des pharmacies incluses dans l'étude :

1.1) Milieu des pharmacies :

Un des objectifs de l'enquête était d'obtenir des réponses de divers profils de pharmacies afin de pouvoir tirer des conclusions significatives et une représentativité des différents types de pharmacies.

Ayant moi-même démarché une cinquantaine de pharmacies dans l'Ille et Vilaine, il est cohérent d'observer à plus forte échelle (62%) des pharmacies de ce département dans cette étude. Puis viennent les pharmacies des Côtes-D'armor (14%), du Finistère (13%) et du Morbihan (11%).

Après avoir récolté une majeure partie des réponses et en commençant à les analyser, j'ai remarqué que certains profils de pharmacies étaient moins représentés. Ce fut notamment le cas des pharmacies d'hypercentre et de grande surface. J'ai alors continué à démarcher ces types de pharmacies pour en obtenir plus de réponses. J'ai ainsi obtenu davantage de retours de ces dernières. Cependant, il me restait quelques questionnaires à aller récupérer après le 17 mars, date de début du confinement de la France en raison du coronavirus.

A la fin de l'enquête, il est observé une proportion plus élevée des pharmacies rurales (37%) et de quartier (34%) suivie des pharmacies d'hypercentre (18%) et de grande surface (11%).

1.2) Taille des pharmacies :

Les officines de taille moyenne apparaissent au premier plan dans l'étude avec un taux de 62%. Et cela devant les officines de petite taille et de grande taille représentées respectivement à hauteur de 25% et 13%.

Les officines de grande taille de l'étude correspondent le plus souvent aux officines de grande surface.

Celles de taille moyenne de l'étude sont le plus souvent des pharmacies d'hypercentre puis des pharmacies rurales.

Les officines de petite taille de l'étude correspondent le plus souvent à des pharmacies de quartier puis à des pharmacies rurales.

1.3) Effectif officinal :

En moyenne, $2,85 \pm 1,19$ pharmaciens travaillent dans les officines étudiées. Le plus petit effectif de pharmacien y exerçant est d'1 et le plus grand est de 8.

L'étude montre que le nombre moyen de pharmaciens réalisant les actes vaccinaux par officine est de $2,44 \pm 1,05$ avec un minimum d'1 pharmacien et un maximum de 8 pharmaciens les pratiquant.

Cela reflète que généralement tous les pharmaciens travaillant dans l'officine réalisent ces actes vaccinaux.

2) Motivations des pharmaciens de l'étude à réaliser cette mission :

Les deux principales motivations des pharmaciens de l'étude s'observent à un même taux de 95% (Annexe 16). Il s'agit de l'augmentation de la couverture vaccinale et de l'évolution du métier du pharmacien.

L'augmentation de la couverture vaccinale étant le but principal de cette mission, il semble cohérent de l'observer à 95%. Il est de plus intéressant de noter que l'évolution du métier du pharmacien apparaît à un taux similaire. Ces professionnels de santé sont satisfaits de pouvoir élargir leurs missions, leurs compétences et de montrer une autre image de leur profession à la clientèle.

La fidélisation de la clientèle semble être un point non négligeable puisque 62% des pharmaciens la soulignent. En effet, la mise en place de la vaccination dans les pharmacies est considérée comme un dispositif d'aide à la patientèle bien perçue par cette dernière. Le pharmacien n'est plus considéré par le patient comme un simple distributeur de médicaments mais comme un professionnel de santé à part entière avec des connaissances et des compétences à son service. Ce gain de confiance est un atout considérable qui permet d'améliorer la relation pharmacien-patient.

Les finalités financières (20%) et de concurrence vis-à-vis des autres pharmacies (16%)

s'observent quant à elles au dernier plan.

12% des pharmaciens de l'étude ont également mentionné d'autres motivations. 4% d'entre eux ont vraiment souligné le fait de pouvoir valoriser leurs compétences et 2% ont révélé une demande déjà présente de leurs patients à pouvoir se faire vacciner à l'officine.

3) Retours des pharmaciens de l'étude envers les différentes formations disponibles :

Les formations réalisées par différents organismes de formation devaient entre autres permettre aux pharmaciens d'acquérir et de maîtriser le geste vaccinal approprié à la vaccination antigrippale.

69% des professionnels de santé ne se sentaient pas aptes à vacciner avant de les entreprendre .

Elles semblent avoir été bénéfiques puisqu'après celles-ci, 86% des pharmaciens se sentaient capables de vacciner.

De surcroit, une réelle satisfaction des pharmaciens envers ces diverses formations a été observée, comme le montre le taux de satisfaction de 100%.

Cependant, 30% ont recensé des points à modifier et à améliorer dans celles-ci. Les raisons les plus rapportées sont les suivantes (Annexe 17) :

- 64% des pharmaciens ont rapporté le manque de pratique, point le plus abordé. En effet pour avoir échangé avec une bonne partie des pharmaciens lors des démarchages, ceux-ci m'ont rapporté que la partie théorique prenait trop le dessus sur la partie pratique. Par conséquent, il leur restait peu de temps pour réaliser la pratique. Par exemple, certains n'ont pu s'exercer qu'une seule fois à effectuer le geste vaccinal sur un bras en mousse. Il semble pourtant pertinent de laisser les pharmaciens s'entraîner le plus de fois possible afin qu'ils puissent maîtriser le geste et ainsi acquérir une certaine confiance en eux avant de réaliser cet acte sur leurs patients. On peut envisager que ce manque de pratique explique le fait que 14% des pharmaciens ne se sentaient pas capables de vacciner après leur formation.

- La généralisation de la formation semble également un point à modifier (11%). Effectivement, selon les différentes formations, les pratiques éduquées ne sont pas toujours les mêmes laissant les pharmaciens désemparés face à diverses informations, parfois contradictoires. Par exemple, cela a été le cas sur la question « Faut-il purger la bulle d'air du vaccin ? ».
- 11% des pharmaciens ont également mentionné une formation de durée trop longue, néanmoins ceux-ci se sentaient déjà capables de vacciner avant.
- Un manque de matériel de pratique a été abordé pour 7% des pharmaciens trouvant des points à améliorer dans la formation.
- 7% des pharmaciens n'ont pas mentionné de raisons.

4) Formation et implication des préparateurs dans cette mission :

4.1) Les pharmaciens de l'étude ont-ils formé leurs préparateurs ?

Au vu des résultats de l'enquête, une moitié des pharmaciens a formé leurs préparateurs. Ils les ont plus formés sur la partie théorique de la vaccination antigrippale (51%) que sur la maladie grippale (43%).

4.2) Les pharmaciens de l'étude ont-ils impliqué leurs préparateurs dans cette mission ?

Dans la majorité des officines de l'étude (75%), les préparateurs ont été mis à contribution dans diverses étapes de cette mission.

Ils ont surtout été chargés du recrutement des personnes éligibles (44%) (Annexe 18) ainsi que sur la partie sensibilisation et communication (39%) au comptoir sur les dangers de la grippe.

Ils ont également été impliqués dans l'étape de facturation à 29%.

A plus faible échelle, 20% des préparateurs ont été réquisitionnés dans la réalisation du questionnaire afin de vérifier l'éligibilité et la non-contre-indication à la vaccination.

Les préparateurs semblent donc être un maillon important dans l'élaboration de ce dispositif.

5) Communication sur la vaccination antigrippale à l'officine :

5.1) Auprès des patients :

La communication auprès des patients s'est à 59% effectuée pendant la campagne de l'Assurance Maladie.

Dans les autres officines, elle commençait environ 15 jours à 1 mois avant la campagne afin d'informer les patients de la mise en place de cette pratique (Annexe 19).

Différents outils de communication ont été utilisés à des degrés différents (Annexe 20) :

- Communication orale directe avec les patients au comptoir (85%).
- Affiches apposées dans la pharmacie (46%).
- Mise en place d'une vitrine dédiée à la vaccination (18%).
- Leaflets apposés dans la pharmacie (10%).
- Usage des réseaux sociaux (2%).

6% des pharmaciens m'ont fait part de leur volonté de ne pas partager là-dessus afin de ne pas être en porte-à faux vis-à-vis des infirmiers et médecins installés à proximité.

5.2) Auprès des autres professionnels de santé (médecins et infirmiers) :

Une petite moitié des professionnels de santé (47%) n'a pas mis en place d'échange inter professionnel afin d'avertir les médecins et infirmiers des alentours de la mise en place de cette vaccination.

A l'inverse quand une communication fut établie, celle-ci s'est largement effectuée au comptoir (47%). Les réunions, appels téléphoniques, courriers et mails sont d'autres moyens de communication à avoir été utilisés par les officines. (Annexe 21).

6) Organisation des actes vaccinaux :

6.1) Avec ou sans rendez-vous ?

Le côté pratique et attrayant de cette nouvelle mission réside dans le fait que les patients

peuvent directement venir chercher le vaccin à la pharmacie et se faire vacciner en même temps à n'importe quel moment de la journée, sans prise de rendez-vous. Cela évite à ces patients de prendre rendez-vous pour l'injection avec le médecin ou l'infirmier après la délivrance du vaccin. Les statistiques montrent d'ailleurs que 81% des pharmacies acceptaient de vacciner les patients directement sans prise de rendez-vous préalable.

Cependant, cela ne fut pas réalisable dans toutes les pharmacies d'un point de vue organisationnel (Annexe 22).

Premièrement, certaines d'entre elles possèdent une équipe officinale de plus petite taille ou un effectif réduit (61%) à certains moments de la journée nécessitant une prise de rendez-vous ou un report de la vaccination.

Deuxièmement, il n'était pas possible pour 28% d'entre elles lors des pics d'affluence de conjuguer à la fois la pratique vaccinale et l'exercice au comptoir et cela dans le souci de répondre aux besoins de la patientèle.

Puis, 22% des pharmaciens ont préféré mettre en place un planning pour préserver l'organisation interne de leur pharmacie.

Pour finir, le local adapté sert également de salle repas dans 11% de ces pharmacies, ne permettant pas une vaccination à toute heure.

Pour ces motifs, 39% d'entre elles ont alors mis en place un planning de rendez-vous.

Les autres pharmacies proposaient à leurs patients de revenir un autre jour ou à un autre créneau horaire sans fixer de rendez-vous.

6.2) Présence d'un local adapté ?

Un local adapté était déjà d'actualité avant la mise en place de cette mission dans 83% des officines. Celui-ci servant entre-autre pour des entretiens pharmaceutiques, l'orthopédie ou comme de salle repas.

88% des pharmaciens n'ayant pas de local adapté en ont aménagé un pour cette mission. Les pharmacies n'ayant pas réalisé d'aménagement de local ont évoqué des raisons de transfert et la nécessité d'effectuer des travaux.

6.3) Démarche adoptée devant les personnes éligibles présentant le bon de l'Assurance maladie :

Au total devant la présentation du bon, 66% des pharmaciens ne proposaient pas systématiquement la vaccination à l'officine.

Cela s'est notamment observé pour les pharmacies rurales (79%) (Annexe 23). Les pharmacies rurales entretiennent une relation souvent importante et intime avec les médecins généralistes et les infirmiers libéraux installés à leurs alentours. On peut émettre l'hypothèse qu'elles aient été davantage freinées à proposer systématiquement la vaccination par crainte d'entrer en désaccord avec ceux-ci. Cette hypothèse se confirme grâce à l'étude puisque les pharmacies rurales sont celles qui ont recensé le plus d'avis négatifs émanant des autres professionnels de santé (19%) (Annexe 24).

A l'inverse, les pharmacies se situant dans les grandes surfaces sont celles qui proposaient le plus systématiquement la vaccination (50%) et qui recevaient le moins d'avis négatifs émanant des autres professionnels de santé (3%).

Un certain nombre de pharmaciens attendaient donc que leurs patients les sollicitent, et ceci pour diverses raisons (Annexe 25).

La très grande majorité (70%) a exprimé le fait de ne pas vouloir froisser les infirmiers à proximité, voulant maintenir une bonne entente avec eux.

Un des autres motifs était de laisser libre choix aux patients (18%) afin de ne pas bousculer leurs habitudes passées.

3% ont jugé que cela restait prioritairement le métier des infirmiers et des médecins et 5% ont avancé la proposition non systématique par manque de temps.

4% des pharmaciens n'ont pas mentionné de raisons.

6.4) Démarche adoptée devant les personnes éligibles ne présentant pas le bon de l'Assurance maladie :

Lorsque des personnes éligibles (chroniques, femmes enceintes) encore non vaccinées, venaient à la pharmacie lors de la campagne de vaccination sans présenter le bon de l'Assurance maladie, la plupart des équipes officinales les sensibilisaient à la vaccination.

Cette sensibilisation est en effet facilitée par les logiciels d'aide à la dispensation qui envoient une alerte sur l'ordinateur pendant la campagne de vaccination lorsqu'il n'y a pas eu de délivrance de vaccin antigrippal à la personne éligible.

66% des équipes officinales ont interpellé les personnes chroniques éligibles non encore vaccinées se présentant à la pharmacie. Elles les ont ainsi sensibilisées mais sans pour autant proposer systématiquement de les vacciner.

80% des équipes officinales ont interrogé les femmes enceintes se présentant à la pharmacie, ces dernières n'ayant pas forcément reçu le bon de l'Assurance maladie.

Ces démarches se sont majoritairement effectuées lors d'un renouvellement d'ordonnance pour l'ensemble de ces personnes. Pour les femmes enceintes, elles se sont également réalisées lors d'une vente liée à la grossesse.

Les équipes officinales ont alors imprimé le bon dans 97% des cas afin que le vaccin ou l'acte vaccinal soit pris en charge par l'Assurance maladie.

6.5) Réalisation du questionnaire vérifiant l'éligibilité et la non-contre-indication à la vaccination :

Le questionnaire, élément fondamental pour la vaccination par le professionnel de santé ainsi que pour la sécurité du patient, a été effectué dans 98% des cas. Cela montre le côté professionnel des pharmaciens. Il s'est très généralement effectué à l'oral (91%).

Comme vu précédemment, ce questionnaire n'a pas toujours été exécuté par un pharmacien puisque 23% d'entre eux ont confié cette mission aux préparateurs.

Dans les pharmacies où un rendez-vous était nécessaire, le questionnaire était à 50% effectué en amont pour permettre un rendez-vous de plus courte durée.

6.6) Surveillance du patient après l'injection ?

Au départ réglementaire, cette surveillance post-vaccination a finalement été jugée comme non obligatoire. Elle s'est quand même effectuée dans 66 % des cas.

Les pharmaciens m'ont rapporté qu'elle se déroulait notamment au moment de la facturation.

7) Mise en place d'une procédure qualité dans les pharmacies de l'étude ?

La vaccination étant une opportunité pour l'évolution du métier du pharmacien mais aussi un risque, une procédure qualité pouvait être mise en place par les pharmaciens pour assurer des critères de qualité et de sécurité. On note que 44% des pharmacies en ont élaboré une.

8) Etat d'esprit des pharmaciens de l'étude :

8.1) Craintes des pharmaciens lors des premières injections :

Malgré le fait que 86% de ces professionnels de santé se sentaient aptes à vacciner après la formation, 56% présentaient des craintes lors des premières injections. Effectivement, l'acte de vacciner étant une nouvelle compétence à acquérir pour les pharmaciens, cela a pu générer des appréhensions.

Celles observées étaient une peur d'entraîner une douleur pour le patient (58%), une peur de mal réaliser le geste (44%) ainsi qu'une crainte de voir apparaître une réaction à l'injection (10%) (Annexe 26).

96% des pharmaciens ont mentionné que ces différentes craintes ont disparu au fil des actes vaccinaux, notamment grâce à une prise de confiance en constatant que tout se déroulait positivement.

8.2) Satisfaction personnelle des pharmaciens :

L'apprentissage et l'accomplissement de cette nouvelle pratique par les pharmaciens, avec de très bons retours de leurs patients, a entraîné pour 94% de ces professionnels une valorisation personnelle.

9) Bilan des actes dans les pharmacies de l'étude :

9.1) Nombre de vaccins antigrippaux délivrés :

En moyenne c'est 690 vaccins qui ont été délivrés par pharmacie (vaccins prescrits sur ordonnance inclus).

153 vaccins ont été délivrés au minimum et 2000 au maximum.

Le tableau 8 ci-dessous regroupe les moyennes du nombre de vaccins délivrés par type d'implantation de l'officine. Les pharmacies de grande surface de l'étude semblent être celles qui ont délivré le plus de vaccins, à l'inverse des pharmacies d'hypercentre.

Tableau 8 : Moyennes du nombre de vaccins délivrés selon l'implantation de l'officine

Implantation des pharmacies	Moyenne du nombre de vaccins délivrés
Grande surface	999±383
Rural	708±312
Quartier	632±285
Hypercentre	583±310

La dispersion des données recueillies autour des différentes moyennes semble intéressante à mentionner. Cette indication de dispersion est rendue possible par le calcul de l'écart type. Les écarts types calculés selon l'implantation de l'officine sont mentionnés dans le tableau ci-dessus.

Un écart type supérieur à 0,5 moyenne conclut en une forte variation des données. C'est notamment le cas ici pour les pharmacies d'hypercentre. Les autres types d'implantation possèdent un écart type inférieur à 0,5 moyenne mais non très loin de cette limite. Il existe alors une certaine fluctuation des données recueillies mais dans une moindre mesure.

Le tableau 9 ci-après regroupe les moyennes du nombre de vaccins délivrés selon la taille de l'officine. Les pharmacies de grande taille de l'étude semblent être celles qui ont délivré le plus de vaccins, à l'inverse des pharmacies de petite taille.

Tableau 9 : Moyennes du nombre de vaccins délivrés selon la taille de l'officine

Taille des pharmacies	Moyenne du nombre de vaccins délivrés
Grande	1085±476
Moyenne	708±231
Petite	440±214

Comme précédemment, la notion d'écart type est intéressante à évoquer. Les résultats obtenus, sont mentionnés dans le tableau ci-dessus. Les écarts types sont inférieurs à 0,5 moyenne, mais non très loin de cette limite. Il existe alors une certaine fluctuation des données recueillies.

Avant d'émettre des hypothèses concernant l'impact de la taille et de l'emplacement de l'officine sur le nombre de vaccins délivrés, il fut important de calculer le test statistique de la p-value afin d'appuyer ces suppositions. Le calcul de la p-value permet en effet de rejeter ou non une hypothèse nulle avec un niveau de significativité de 5%. Si la p-value est inférieure à 5%, les données recueillies sont considérées comme significatives et permettent donc de rejeter l'hypothèse nulle. Cette dernière étant ici l'absence de différence concernant la moyenne du nombre de vaccins délivrés entre deux officines de taille ou d'implantation différente.

Après analyse des différentes p-value, le premier constat fut que la taille de l'officine possède un impact significatif sur la moyenne du nombre de vaccins délivrés. En effet, elle diffère significativement entre les pharmacies de grande taille et de petite taille ($p=0,0006$), mais également entre celles de grande taille et de moyenne taille ($p=0,02$), et aussi entre celles de moyenne taille et de petite taille ($p=0,00001$). De plus, elle diffère significativement entre d'un côté les pharmacies de grande surface, et de l'autre les pharmacies de quartier ($p=0,028$), rurales ($p=0,047$) et d'hypercentre ($p=0,010$).

9.2) Nombre d'actes vaccinaux pratiqués :

En moyenne c'est 165 actes vaccinaux qui ont été réalisés par pharmacie.

20 actes vaccinaux ont été réalisés au minimum et 450 actes vaccinaux ont été réalisés au maximum.

Le tableau 10 ci-après regroupe les moyennes du nombre d'actes vaccinaux réalisés par type d'implantation de l'officine.

Tableau 10 : Moyennes du nombre d'actes vaccinaux réalisés par type d'implantation

Implantation des pharmacies	Moyenne du nombre d'actes vaccinaux réalisés	Ratio du nombre d'actes vaccinaux réalisés par rapport au nombre de vaccins délivrés
Grande surface	234	23,4%
Rural	140	19,8%
Quartier	177	28%
Hypercentre	150	25,7%

Les pharmacies rurales sont celles qui ont le moins réalisé d'injections en nombre. Cela est en accord avec le fait que ces dernières étaient celles qui proposaient le moins systématiquement la vaccination à l'officine.

A l'inverse, les pharmacies de grande surface qui proposaient le plus systématiquement la vaccination sont celles qui ont réalisé le plus d'actes vaccinaux en nombre.

Néanmoins, si on regarde les ratios du nombre d'actes réalisés par rapport au nombre de vaccins délivrés, on constate que les actes vaccinaux des pharmacies de grande surface représentent 23,4% des vaccins délivrés, derrière les pharmacies d'hypercentre (25,7%) et de quartier (28%).

Le tableau 11 ci-dessous regroupe les moyennes du nombre d'actes vaccinaux selon la taille de l'officine.

Tableau 11 : Moyennes du nombre d'actes vaccinaux réalisés selon la taille de l'officine

Taille des pharmacies	Moyenne du nombre d'actes vaccinaux réalisés	Pourcentage du nombre d'actes vaccinaux réalisés par rapport au nombre de vaccins délivrés
Grande	257	23,6%
Moyenne	171	24,2%
Petite	99	22,5%

Les pharmacies de grande taille sont celles qui ont réalisé le plus d'injections en nombre, à l'inverse des pharmacies de petite taille.

Néanmoins, si on regarde les ratios du nombre d'actes réalisés par rapport au nombre de vaccins délivrés, on constate que les actes vaccinaux des pharmacies de taille moyenne représentent 24,2% des vaccins délivrés, et cela devant les pharmacies de grande (23,6%) et de petite taille (22,5%). Après analyse des différentes p-value, il a été constaté que la taille de l'officine joue également ici un rôle significatif sur le nombre d'actes réalisés. Effectivement, il diffère significativement entre les pharmacies de grande taille et de petite taille ($p=0,0008$), mais également entre celles de grande taille et de moyenne taille ($p=0,042$), et aussi entre celles de moyenne taille et de petite taille ($p=0,000008$). De plus, l'utilisation de ce test statistique permet de mettre en évidence une différence significative du nombre d'actes réalisés entre d'un côté les pharmacies de grande surface, et de l'autre les pharmacies rurales ($p=0,008$) et d'hypercentre ($p=0,031$).

9.3) Apparition d'effets indésirables sévères ?

Le questionnaire mentionnait comme question « Des effets indésirables sévères sont-ils survenus ? ». 3,3% des pharmaciens ont répondu « OUI » à cette question. Néanmoins s'agissant soit d'une allergie au point d'injection, d'une fièvre ou d'un syndrome pseudo-grippal, au final ce sont des réactions considérées comme bénignes et non sévères et susceptibles de survenir après toute injection de vaccin.

On peut alors observer qu'aucun effet indésirable grave type choc anaphylactique n'est apparu au cours de cette étude.

Cela reflète le professionnalisme des pharmaciens et préparateurs qui s'est traduit par l'élaboration du questionnaire préalable à la vaccination.

9.4) Satisfaction des pharmaciens envers cette nouvelle pratique ?

Celle-ci a fait l'unanimité auprès des pharmaciens puisque 99% d'entre eux en sont satisfaits.

Voici les différentes raisons de satisfaction que l'on peut citer :

- Amélioration de l'accès à la vaccination pour les patients et donc augmentation de la couverture vaccinale qui s'avérait encore trop basse.
- Elargissement du champ d'action des pharmaciens et valorisation de leurs compétences.
- Amélioration de la relation pharmacien-patient.

9.5) Vers une remise en place de cette pratique l'année prochaine ?

Du fait d'une forte satisfaction, 100% d'entre eux comptent la remettre en place lors de la prochaine campagne 2020-2021. Et cela de la même façon pour 96% d'entre eux.

Ceux qui souhaitent la remettre en place mais d'une façon différente aimeraient soit disposer d'un local adapté, proposer la vaccination de façon systématique ou encore élargir la plage horaire de vaccination.

9.6) Avis des pharmaciens à propos d'un élargissement de cette vaccination :

- Elargissement aux personnes non éligibles :

92% se montrent favorables à un élargissement aux personnes non éligibles. La constatation d'une forte demande de ces derniers les encourage à cet élargissement.

- Elargissement aux mineurs :

L'élargissement aux mineurs est quant à lui beaucoup plus contrasté. En effet 68% des pharmaciens ne sont pas favorables à la question « Etes-vous pour un élargissement aux mineurs ? ».

Au fil des dialogues avec différents pharmaciens, j'ai constaté qu'il aurait été préférable de poser cette question « Etes-vous pour un élargissement aux grands enfants > quinze ans ? » et inversement.

Car ceux qui ont répondu « NON » au questionnaire, se montreraient néanmoins favorables à un élargissement aux grands enfants, à contrario des enfants plus jeunes pour lesquels ils préféreraient que le suivi se fasse par le médecin généraliste.

- Elargissement à d'autres vaccinations :

Différents avis à propos de l'élargissement à d'autres vaccinations sont constatés puisque 30% des pharmaciens de l'étude n'y sont pas favorables.

Tout d'abord, certains d'entre eux (14%) trouvent d'abord primordial de faire le bilan de la vaccination antigrippale avant de se faire un avis sur la question (Annexe 27).

Aussi, 32% ont pour opinion que ceci n'est pas le métier du pharmacien mais celui des infirmiers et médecins et 4% ne souhaitent pas les concurrencer.

De plus, cet élargissement demanderait une organisation nettement plus complexe pour 25% d'entre eux, du fait que cela se déroulerait tout au long de l'année et non pendant une campagne de durée déterminée. Ceci entraînerait alors une nette augmentation du nombre de vaccinations et ces professionnels de santé ne souhaitent pas que cette pratique leur prenne une majeure partie de leur temps de travail.

7% des pharmaciens ont rapporté que les autres vaccinations sont plus techniques à réaliser et nécessitent un suivi plus important (4%).

14% n'ont pas argumenté sur le fait qu'ils ne sont pas favorables à cet élargissement.

9.7) Des avis négatifs émanant des infirmiers et médecins des alentours ?

Un point noir de cette mission est la crainte des pharmaciens de contrarier les autres professionnels de santé à savoir les médecins généralistes et les infirmiers libéraux.

Pourtant 57% des pharmaciens de l'étude n'ont pas recensé d'avis négatifs de leur part.

On peut émettre les hypothèses suivantes :

- Mise en place d'une communication interprofessionnelle afin de les avertir.
- Proposition non systématique de la vaccination dans une grande majorité des pharmacies par crainte de discordes.

Ces hypothèses ne sont pas vérifiées dans cette étude. En effet, les pharmaciens de l'enquête ont recensé davantage d'avis négatifs de leur part lorsqu'ils ne proposaient pas systématiquement la vaccination. De plus, ils ont eu connaissance d'avis négatifs à un degré similaire qu'ils aient ou non mis en place une communication interprofessionnelle.

9.8) Une satisfaction de la patientèle ?

C'est une mission qui a satisfait les professionnels de santé mais également les patients.

Effectivement, 96% d'entre eux ont exprimé un retour très positif envers leurs professionnels de santé.

9.9) Une forte demande des patients éligibles ?

Le taux de 85% montre que les patients éligibles ont été très demandeurs de cette nouvelle pratique ayant pour atout de faciliter leur parcours de soin.

Les pharmacies rurales semblent être les pharmacies ayant eu le moins de demandes de cette catégorie de personnes (Annexe 28). Habitant en milieu rural, ces personnes ont peut-être un lien plus fort avec les infirmiers libéraux et médecins des alentours et ont donc désiré conserver leurs habitudes.

9.10) Une forte demande des patients non éligibles ?

Les personnes non éligibles ont exprimé un très fort attrait envers cette mission puisque 99% des pharmaciens de l'étude ont recensé des demandes de cette catégorie de patients. Ceux-ci se montraient alors déçus de ne pas pouvoir se faire vacciner directement à la pharmacie. On m'a rapporté que cela concernait notamment les mères de famille et les travailleurs ne possédant pas forcément le temps d'aller chercher le vaccin à la pharmacie puis d'aller se le faire injecter chez le médecin ou l'infirmier. Ainsi, ces personnes à la base désireuses d'être vaccinées contre la grippe ne le sont finalement pas, freinées d'aller ailleurs par manque de temps.

10) Qu'en est-il de la vaccination des équipes officinales de l'étude ?

86% des pharmaciens de l'étude ont répondu que leurs préparateurs étaient vaccinés contre la grippe. Néanmoins, une bonne partie des pharmaciens précise que ce n'était pas le cas de la totalité des préparateurs de l'effectif officinal.

Les pharmaciens de l'étude étaient pour la majorité vaccinés avec un taux de 94%. Les 6% restants non vaccinés expliquent soit :

- Ne pas avoir eu la grippe jusque-là sans être vaccinés.
- Avoir une préférence pour l'homéopathie.
- Ne pas avoir de prise en charge pour les pharmaciens assistants.

D) Discussion :

1) Limites de l'étude :

1.1) Biais de sélection :

Tout d'abord, mon démarchage ne s'est pas effectué de façon totalement aléatoire puisque j'ai sélectionné des pharmacies d'Ile et Vilaine pour une question de temps et de praticité. La répartition des pharmacies de l'étude par département est alors impactée, diminuant la représentativité de l'étude au niveau de la région Bretagne.

1.2) Influence de l'enquêteur :

Mon statut de pharmacienne et donc de confrère a conféré des avantages mais également des inconvénients au sein de l'étude.

En effet, celui-ci a encouragé les pharmaciens à répondre à mon questionnaire ainsi qu'à ouvrir la discussion.

De plus, lors de certains démarchages les pharmaciens remplissaient le questionnaire à mes côtés. Cela a pu influencer les réponses obtenues par crainte de jugement.

1.3) Biais d'interprétation des questions :

La formulation des questions dans un questionnaire est primordiale. Chaque personne peut interpréter différemment une même question. Ces questions doivent alors être le moins ambiguës possible.

Au fil des échanges avec certains pharmaciens, j'ai constaté la présence d'une question ambiguë, qui ne l'était pas pour moi lors de l'élaboration de mon questionnaire. Ce fut le cas avec la question « Etes-vous pour un élargissement aux mineurs ? ». En effet, une bonne partie des pharmaciens avec qui j'ai dialogué m'a affirmé qu'ils étaient favorables à cet élargissement mais qu'à partir d'un certain âge. Les réponses obtenues à cette question par le questionnaire en ligne, où aucune justification de réponse n'était possible, sont de ce fait peut-être biaisées.

Tableau 12 : Evolution du nombre de vaccins antigrippaux dispensés par les pharmaciens lors de la campagne 2019-2020 par rapport à la campagne 2018-2019 (165)

Nombre de vaccins dispensés Données IQVA Octobre 2019 à janvier 2020	Évolution campagne 2019/2020 VS campagne 2018/2019	
	Population volontaire (Non Remboursable)	Population cible (Remboursable)
TOTAL	-3,6%	8,1%
ILE-DE-FRANCE	-6,8%	11,9%
CENTRE-VAL-DE-LOIRE	2,8%	8,1%
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	-0,6%	5,3%
NORMANDIE	-2,3%	10,2%
HAUTS-DE-FRANCE	-3,4%	6,7%
GRAND-EST	-6,5%	5,6%
PAYS-DE-LA-LOIRE	0,8%	8,1%
BRETAGNE	3,9%	7,5%
NOUVELLE-AQUITAINE	-3,0%	7,8%
OCCITANIE	-4,3%	8,0%
AUVERGNE-RHONES-ALPES	-2,5%	8,0%
PROVENCE-ALPES-COTES-D'AZUR	-8,7%	7,2%
CORSE	-10,0%	9,1%

2) Bilan local à replacer dans un contexte national :

En Bretagne, 1047 pharmacies d'officine sont recensées. Sur ces 1047 pharmacies d'officine, 850 ont été autorisées par l'ARS de Bretagne à mettre en place ce dispositif (166). Cela revient à rapporter que 81% des pharmacies de Bretagne lors de la première année de généralisation de cette pratique ont réalisé la vaccination antigrippale auprès de leurs patients.

Gilles Bonnefond, le président de l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) a déclaré que 80% des officines françaises ont proposé la vaccination antigrippale (167). Ces chiffres montrent un intérêt considérable des pharmaciens envers cette nouvelle mission.

En Bretagne, l'intérêt envers cette pratique a contribué à une augmentation non négligeable du nombre de vaccins dispensés auprès des personnes à risques dans la région. Effectivement, ce nombre a augmenté de 7,5% par rapport à l'année précédente, comme le mentionne le tableau 12 ci-contre.

Ce franc succès s'observe également à l'échelle nationale puisque le nombre de vaccins dispensés a été en hausse de 8,1% par rapport à l'année précédente. D'octobre à décembre 2019 c'est 10,6 millions de vaccins contre la grippe qui ont été délivrés par les pharmaciens, soit 600 000 vaccins supplémentaires par rapport à la même période en 2018 et 1,3 million de plus qu'en 2017.

Il est également observé une augmentation de ce nombre dans les quatre régions en expérimentation. Une hausse de la mobilisation des officines pourrait expliquer cela. De plus, les patients qui se sont fait vacciner durant l'expérimentation ont pu échanger sur leurs retours positifs auprès de connaissances à risques non vaccinées, les motivant à utiliser ce dispositif.

Cette hausse du nombre de vaccins délivrés au niveau national a pour finalité cohérente léger un renforcement de la couverture vaccinale, qui est alors passée à 47,8%.

Le nombre de personnes vaccinées en pharmacie lors de la campagne 2019-2020 n'est également pas encore connu à ce jour. Néanmoins, la fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) a mentionné que fin novembre 2019 c'est déjà un million de Français qui s'est fait vacciné en pharmacie (168).

D'après l'Ordre des pharmaciens, c'est 1 patient sur 3 récupérant le vaccin en officine qui s'est fait vacciné par un pharmacien lors de la campagne 2019-2020 (169)

3) Préconisations et perspectives d'avenir :

3.1) Préconisations :

➤ Formations :

Malgré une très forte satisfaction des pharmaciens envers leurs formations, leur généralisation semble être attendue. Effectivement, cela permettrait à l'ensemble des pharmaciens de bénéficier des mêmes informations ainsi que des mêmes pratiques d'injection. De plus, il serait appréciable que les organismes de formation mettent à disposition plus de matériel de pratique et prolongent le temps de pratique pour les formations futures. Cela dans le but de permettre aux professionnels de santé de réaliser plusieurs fois le geste vaccinal afin d'acquérir une bonne maîtrise de celui-ci et par conséquent une certaine confiance.

Comme vu dans l'étude, les préparateurs ont été des acteurs importants au sein de cette mission puisqu'ils ont largement été réquisitionnés dans les phases de communication et de recrutement. Il semble alors pertinent pour les préparateurs d'être formés, soit par les pharmaciens, soit par des organismes de formations. Le but étant de vérifier leurs connaissances pour qu'ils véhiculent des informations fiables auprès des patients.

➤ Améliorer la communication interprofessionnelle :

Afin de préserver une entente cordiale entre les pharmaciens, médecins généralistes et infirmiers libéraux de proximité, l'idéal serait que chaque pharmacien mettant en place la vaccination dans son officine établisse une communication interprofessionnelle dans le but de les avertir. Cela est généralement mal perçu par les médecins généralistes et infirmiers libéraux lorsqu'aucune communication n'a été mise en place.

Une communication orale via téléphone, réunion ou dialogue au comptoir est à privilégier aux mails et aux courriers. Le pharmacien pourrait alors proposer aux autres professionnels de santé une réunion au sein de l'officine ou un appel téléphonique sur un certain créneau horaire. Effectivement, ces types de communication permettent l'élaboration d'un échange interactif et de répondre aux diverses interrogations des uns et des autres.

Durant cet échange, il semble primordial au pharmacien de se renseigner sur les points de

vue, et éventuelles réticences des autres professionnels de santé mais également de rappeler qu'il ne souhaite pas empiéter sur leur travail mais plutôt d'agir en complément et cela pour le bénéfice des patients.

Le pharmacien devrait également mentionner comment l'équipe officinale compte mettre en place ce dispositif (proposition systématique de la vaccination ou non, mise en place d'un planning de rendez-vous ou non...) afin d'être le plus transparent.

Si après cet échange, des professionnels de santé se montrent très peu favorables envers cette pratique, des mesures d'un commun accord pourraient être mises en œuvre afin de leur montrer que le but n'est pas d'empiéter sur leur travail mais de venir en aide aux patients.

➤ **Etablir un accord commun avec les professionnels de santé les plus réfractaires :**

Pour les pharmaciens faisant face à des avis très réfractaires des autres professionnels de santé aux alentours, diverses solutions pourraient se mettre en place par un accord commun afin de garder une entente cordiale :

- Mettre en place des plages de vaccination au sein de l'officine en accord avec les autres professionnels de santé.
- Afficher dans la pharmacie les heures de permanences des infirmiers libéraux de proximité.
- Ne pas proposer systématiquement la vaccination à l'officine.
- Si les équipes officinales réalisaient les vaccinations sur rendez-vous, rediriger les patients vers les infirmiers/médecins si le planning de rendez-vous est déjà bien rempli.
- Lorsqu'un patient se présente à la pharmacie et désire se faire vacciner par le pharmacien lors des heures de permanence des infirmiers, le rediriger vers le cabinet infirmier.

➤ **Mieux relayer les dangers de l'infection grippale et les bénéfices de la vaccination au sein de l'officine :**

Les équipes officinales concernées par l'étude ont bien communiqué sur le fait que les pharmaciens sont habilités à effectuer la vaccination contre la grippe.

Cependant, quand je suis allée démarcher des officines pour mon questionnaire, je n'ai que rarement aperçu une communication directe sur les dangers de la grippe ainsi que sur les bénéfices de la vaccination antigrippale.

A mon sens, il serait notable lors des prochaines campagnes de vaccination de mieux relayer certaines informations capitales, et notamment par :

- L'utilisation de flyers apposés au comptoir, mentionnant quelques chiffres de l'épidémie précédente : nombre de décès, pourcentage de décès selon la classe d'âge, pourcentage de cas graves détenteurs de maladie chronique et non vaccinés admis en réanimation...
- L'utilisation de flyers également apposés au comptoir mentionnant cette fois-ci les bénéfices de la vaccination (Annexe 29).
- La diffusion de la vidéo de sensibilisation réalisée par l'AM si présence d'écrans au sein de la pharmacie. Cette vidéo a pour but de relayer les symptômes, complications et les bonnes raisons de se faire vacciner.

Ces différentes mesures, qui se veulent simples, permettraient d'augmenter la sensibilisation des patients à risques ou non ainsi que d'ouvrir le dialogue entre le patient et l'équipe officinale.

De plus, le port d'un badge « je suis vacciné » par l'équipe officinale permet de montrer le bon exemple mais également montrer que l'équipe officinale protège les personnes à risques se présentant à la pharmacie.

➤ **Augmenter la sensibilisation auprès des femmes enceintes et patients chroniques :**

Pour augmenter cette sensibilisation, sans trop insister, il serait notable de :

- Lors de toute vente ou ordonnance liée à une grossesse pendant la campagne de vaccination, rappeler l'importance de la vaccination pour la maman mais également pour le bébé en mettant en avant certains points. En 2016, seulement 7% des femmes enceintes se sont fait vacciner contre la grippe alors qu'elles sont des personnes à risques d'accroître une grippe de type grave (170). En plus des femmes enceintes, les nourrissons de moins de six mois sont aussi susceptibles de développer une grippe grave. Les anticorps produits par la future maman à la suite de la vaccination traversent le placenta et permettent ainsi de protéger le nourrisson de l'infection grippale durant six mois.
L'innocuité des vaccins disponibles envers la future maman et le bébé est également importante à mentionner car cette dernière peut être une crainte pour la future maman.
Un rappel sur la totalité de la prise de charge du vaccin et de l'injection est intéressant à effectuer.
- Lors de toute alerte via le logiciel d'aide à la dispensation mentionnant qu'un vaccin antigrippal n'a pas encore été dispensé, établir un échange sur le principe et les bienfaits de la vaccination afin de sensibiliser la personne éligible. Lorsqu'il s'est effectué, l'inscrire dans le profil patient afin que toute l'équipe officinale soit au courant qu'il a été réalisé.
- Pour les personnes réticentes, glisser dans le sachet un flyer sur les dangers de l'infection grippale et les bénéfices de la vaccination.

➤ **Mise en place d'une procédure qualité lorsque celle-ci n'est pas d'actualité :**

- Effectuer le questionnaire à l'écrit et non à l'oral afin de le conserver pour en garder une trace. Le faire signer par le patient semble être intéressant. Ces deux mesures seraient un gage de sécurité en cas de problème majeur afin de démontrer que le questionnaire pré-vaccination a bien été réalisé.
- Garder chaque patient sous surveillance quelques minutes après l'injection et notifier que celle-ci a été effectuée sur le questionnaire.

- Mettre en place une procédure qualité concernant la chaîne du froid.

3.2) Perspectives d'avenir :

➤ **Elargissement de la vaccination antigrippale aux personnes non éligibles ?**

Au cours de cette étude, il a été observé que les personnes non éligibles se montraient très intéressées par la vaccination à l'officine. Ce sont des personnes à la base désireuses d'être vaccinées et qui ne le sont finalement pas, freinées par manque de temps d'aller voir son médecin généraliste ou l'infirmier libéral.

D'autant plus que lors de la campagne 2019-2020, le nombre de vaccins délivrés sans prise en charge jusqu'à fin janvier 2020 a baissé de 3,8% par rapport à l'année précédente. Et ne pouvant pas se faire vacciner en respect de la réglementation, les personnes non éligibles n'ont alors pas pris le vaccin. En effet, c'est environ 20 à 25 personnes non éligibles par pharmacie qui n'ont pas pris le vaccin faute de ne pas pouvoir se faire vacciner directement à la pharmacie (171).

Le fait de pouvoir vacciner ces personnes simplifierait leur parcours de soins et permettrait ainsi d'augmenter la couverture vaccinale de cette catégorie de personnes.

Cette pratique apporterait deux avantages :

- Protéger ces personnes de l'infection grippale.
- Protéger leur entourage de l'infection grippale, notamment les personnes à risques en évitant la propagation de cette infection.

Cet élargissement ne générerait pas plus de risques avec l'élaboration d'un questionnaire au préalable.

D'après la présidente du conseil national de l'ordre des pharmaciens, les autorités se disent prêtes à élargir la vaccination antigrippale chez les adultes non éligibles, si les doses fabriquées par les industries pharmaceutiques sont suffisantes (171).

L'élargissement concernant les mineurs est une notion qui pourrait également poser réflexion à l'avenir. D'autant plus que dans l'étude, une grande majorité des pharmaciens ne se montrait pas favorable à un élargissement aux mineurs par craintes diverses.

Si un élargissement aux personnes majeures est mis en place, une augmentation du nombre d'injections et donc de pratique pourrait accroître la confiance des pharmaciens qui se montreront peut-être plus favorables à un élargissement à cette catégorie de personnes.

➤ **Elargissement de cette pratique à d'autres vaccinations ?**

Durant les premières années de vie, l'enfant est très bien suivi par son médecin généraliste et de ce fait le schéma vaccinal est bien respecté, d'autant plus que les vaccinations sont obligatoires jusqu'à l'âge de 18 mois (Figure 28 ci-dessous).

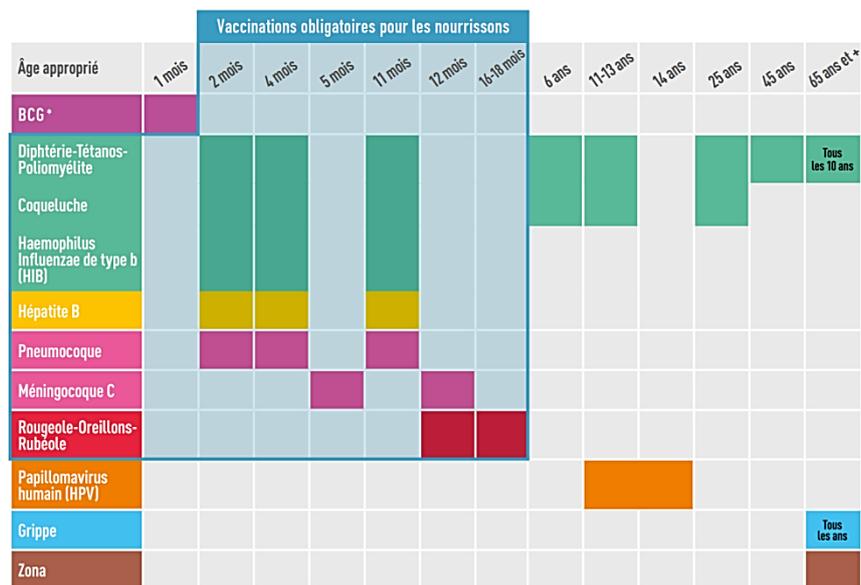


Figure 28 : Calendrier vaccinal de 2020 (172)

Cependant, ce suivi s'estompe au fil du temps par une diminution du nombre de consultations et cela entraîne alors un moindre respect du schéma vaccinal. C'est notamment le cas après l'âge de 25 ans. Lors d'une consultation, le médecin généraliste ne pense pas forcément à vérifier si les rappels de vaccins ont bien été effectués. De plus du fait d'un schéma vaccinal relativement complexe, la population n'en a pas réellement connaissance et n'interroge pas forcément les professionnels de santé à ce propos. Or, à partir de 25 ans des rappels de vaccins sont recommandés.

Le schéma vaccinal à partir de 25 ans est le suivant :

- A 25 ans : rappels concernant les vaccins contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite (DTP) et coqueluche.
- A 45 ans : rappels concernant les vaccins DTP.
- A partir de 65 ans et tous les dix ans : rappels concernant les vaccins DTP.
- Stratégie du cocooning pour l'entourage d'un bébé de moins de six mois : rappel concernant la coqueluche si la personne est non vaccinée depuis les dix dernières années.

Les pharmaciens ont alors un rôle clé dans l'information de ce calendrier vaccinal auprès de leurs patients notamment à certains âges cibles. Il serait non négligeable à l'avenir de pouvoir les vacciner à l'officine car si le rappel n'est pas effectué au plus vite après la prise d'information, les patients peuvent omettre après obtention de l'ordonnance d'aller se le faire injecter chez le médecin.

La vaccination des adolescentes et garçons homosexuels contre le papillomavirus par les pharmaciens semblerait également intéressante, d'autant plus que le schéma vaccinal se veut relativement simple.

Ces virus peuvent être responsables de deux types d'infections selon leur pouvoir oncogène :

- Infections bénignes : verrues anogénitales.
- Infections malignes : cancer de l'anus, cancer de la sphère oto-rhino-laryngée, cancer du pénis, cancer de l'utérus, cancer de la vulve, cancer du vagin.

A ce jour, la couverture vaccinale de ces catégories de personnes est encore trop faible. En 2018, elle était effectivement de 24% pour les adolescentes et de moins de 18% pour les garçons homosexuels. Alors que plus de 6000 nouveaux cas de cancers dûs à ces virus surviennent chaque année en France, dont la moitié concerne le cancer du col de l'utérus (173).

➤ **Réalisation de la vaccination par les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie ?**

Au vu du nombre de missions dans lesquelles le pharmacien est impliqué, il pourrait être judicieux que les préparateurs effectuent également la vaccination après avoir été formé par des organismes de formation.

Les finalités de cette démarche seraient de :

- Les impliquer encore plus pour qu'ils se sentent vraiment utiles dans cette mission.
- Permettre aux équipes officinales de petite taille d'effectuer plus de vaccination, et même d'effectuer celle-ci sans rendez-vous, puisque le petit effectif est généralement un frein à la mise en place de ce dispositif.
- Permettre aux pharmaciens de déléguer et donc d'avoir plus de temps pour des missions plus spécifiques et pharmacologiques telles que les bilans partagés de médication par exemple.

CONCLUSION

La généralisation de la vaccination antigrippale aux personnes à risques par les pharmaciens sur le territoire national français a été initiée avec succès : en effet, le nombre de vaccins antigrippaux dispensés d'octobre 2019 à janvier 2020 a connu une hausse de 8,1% par rapport à la campagne précédente.

Cela se traduit alors en une augmentation de la couverture vaccinale de ces personnes, qui était alors insuffisante avant la mise en place de ce dispositif.

Cette couverture vaccinale n'est à ce jour pas encore assez satisfaisante, mais les témoignages des pharmaciens de Bretagne sont rassurants dans la mesure où ces derniers se disent prêts et volontaires à continuer la vaccination dans leurs pharmacies lors des prochaines campagnes de vaccination. Une augmentation de la communication là-dessus, ainsi que sur les bénéfices de la vaccination et les risques de l'infection grippale semblent nécessaires afin d'augmenter leur sensibilisation.

Cependant, le défaut de cette généralisation réside dans le fait qu'elle ne se limite qu'aux personnes à risques et qu'aujourd'hui aucune information fournie par les autorités ministérielles n'est disponible sur un éventuel élargissement de la vaccination à l'officine aux personnes majeures non à risques. De plus, la HAS trouve cet élargissement non justifié actuellement.

Pourtant, lors de la campagne 2019-2020, le nombre de vaccins dispensés à cette catégorie de personnes a chuté de 3,6% : personnes n'ayant pas le temps d'aller se vacciner chez le médecin généraliste mais désireuses de pouvoir se faire vacciner à l'officine.

En considération de la situation sanitaire actuelle que nous vivons avec la pandémie de coronavirus, cet élargissement semble crucial afin de limiter un engorgement des hôpitaux français dans les mois à venir avec des patients atteints de la grippe mais également des patients atteints du coronavirus.

D'autant plus que, lors de la saison 2019-2020, la classe d'âge 15-64 ans admise en réanimation pour cas grave de grippe correspond à 41% des cas, dont 14% ne présentant aucun facteur de risque.

Malgré les gestes barrières et le port du masque maintenant ancrés dans les esprits et qui auront dans le futur le pouvoir de diminuer l'incidence des virus respiratoires, la vaccination

supplémentaire de ces personnes reste le meilleur moyen pour permettre une libération des lits d'hôpitaux afin d'amortir la pandémie de coronavirus, problème majeur de santé publique.

A quand un vaccin contre le coronavirus injecté en pharmacie ?

ANNEXES

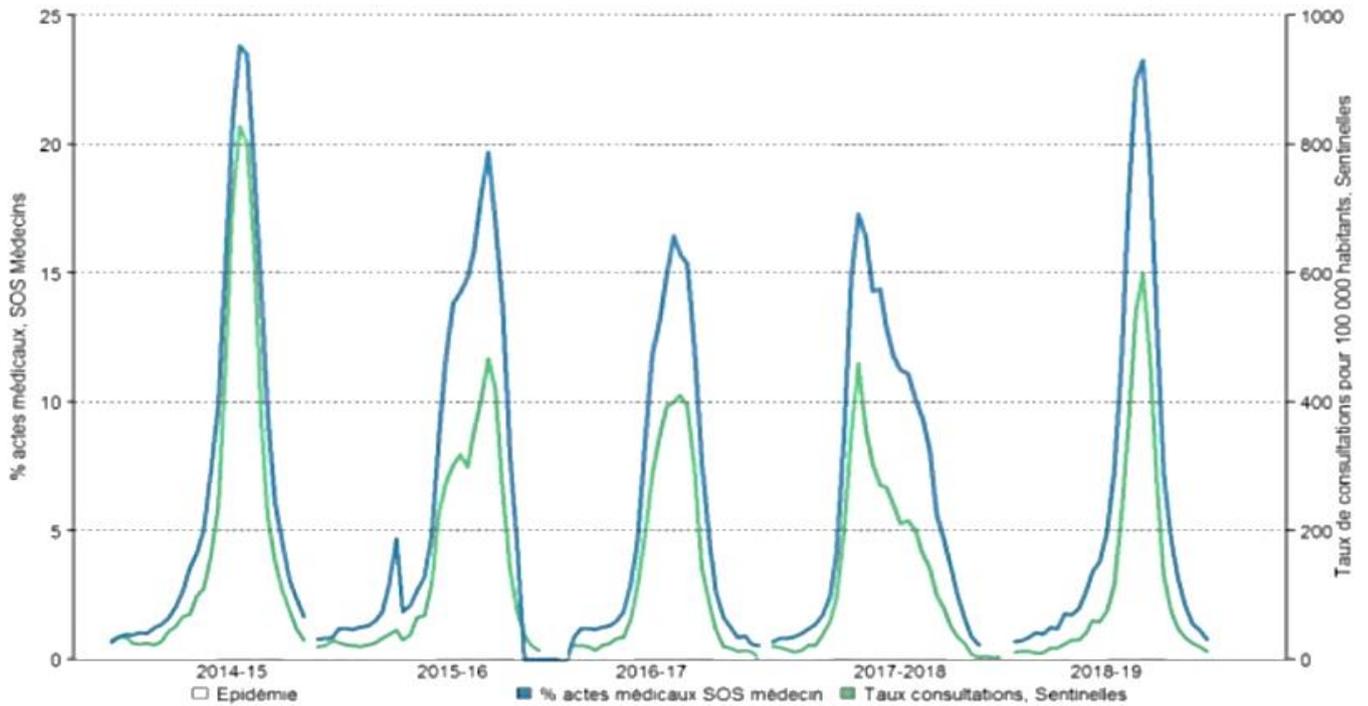
Annexe 1 : Différences entre épidémie saisonnière et pandémie grippale (30)

	Grippe saisonnière	Grippe pandémique
Combien de fois cela arrive-t-il?	Se produit chaque année et culmine généralement entre décembre et février	Cela arrive rarement (trois fois au 20e siècle)
La plupart des gens seront-ils immunisés?	Habituellement, une certaine immunité contre les expositions précédentes et la vaccination antigrippale	La plupart des gens ont peu ou pas d'immunité parce qu'ils n'ont jamais été exposés au virus ou à des virus similaires.
Qui est à risque de complications?	Certaines personnes présentent un risque élevé de complications graves (nourrissons, personnes âgées, femmes enceintes, obésité extrême et personnes atteintes de certaines maladies chroniques)	Les personnes en bonne santé peuvent également présenter un risque élevé de complications graves
Où puis-je obtenir des soins médicaux?	Les fournisseurs de soins de santé et les hôpitaux peuvent généralement répondre aux besoins du public et des patients	Les fournisseurs de soins de santé et les hôpitaux peuvent être dépassés D'autres sites de soins peuvent être disponibles pour répondre aux besoins du public et des patients
Un vaccin sera-t-il disponible?	Vaccin disponible pour la saison grippale annuelle En général, une dose de vaccin est nécessaire pour la plupart des gens	Bien que le gouvernement des États-Unis maintienne un stock limité de vaccin contre la pandémie, il est possible que le vaccin ne soit pas disponible au début d'une pandémie. Deux doses de vaccin peuvent être nécessaires.
Les antiviraux seront-ils disponibles?	Des réserves suffisantes d'antiviraux sont généralement disponibles	L'offre d'antiviraux peut ne pas être suffisante pour répondre à la demande
Combien de personnes pourraient tomber malades et souffrir de complications?	Les taux de visites médicales, de complications, d' <u>hospitalisations</u> et de décès peuvent varier de faibles à élevées. Selon les estimations du CDC, les hospitalisations liées à la grippe depuis 2010 allaient de 140 000 à 710 000, tandis que les décès liés à la grippe auraient varié de 12 000 à 56 000.	Les taux de visites médicales, de complications, d'hospitalisations et de décès peuvent varier de modérés à élevés. Le nombre de décès pourrait être beaucoup plus élevé que celui de la grippe saisonnière (par exemple, le nombre de décès estimé aux États-Unis au cours de la <u>pandémie de 1918</u> était d'environ 675 000).
Quel impact aura-t-il sur les écoles et les lieux de travail?	Cela a généralement un impact mineur sur le grand public, certaines écoles peuvent fermer et les malades sont encouragés à rester chez eux. Impact gérable sur les économies nationales et mondiales	Peut avoir un impact majeur sur le grand public, tel que des restrictions de déplacement et des fermetures d'écoles ou d'entreprises Potentiel d'impact grave sur les économies nationale et mondiale

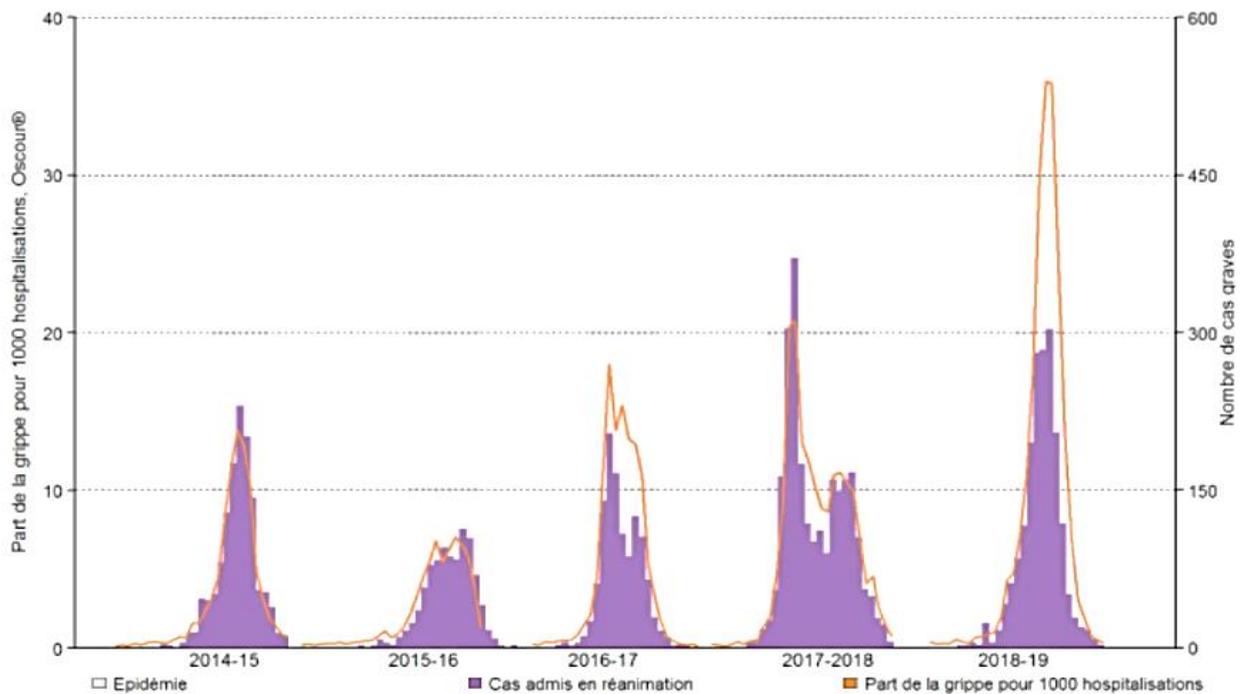
Annexe 2 : Etudes montrant un certain lien de causalité entre l'infection grippale et le syndrome de Guillain-Barré

Auteurs de l'étude	Lieu de l'étude	Période utilisée pour les données	Méthodes de l'étude	Nombre de personnes inclus dans l'étude	Résultats de l'étude
Siwaddon-Tardy et ses collaborateurs	Paris	1996-2004	Méthodes chronologiques pour étudier la corrélation entre l'incidence mensuelle de ces cas et les maladies de type grippal signalées par le réseau de surveillance Sentinelles. Preuves sérologiques de la grippe.	234 personnes de l'hôpital de Garches atteintes de SGB cliniquement défini dont la cause était non identifiée.	Association positive entre la date d'apparition du SGB et l'incidence mensuelle des syndromes grippaux. 73 personnes ont alors été sélectionnées avec cette corrélation. 10 des 73 personnes (14%) présentaient des signes sérologiques de grippe A et 4 personnes (5%) de grippe B.
Stowe et ses collaborateurs	Royaume-Uni	1990-2005	Méthode des séries de cas autocontrôlées pour tester l'hypothèse d'un risque accru de SGB au cours des 3 périodes à risque de 0 à 30 jours, de 31 à 60 jours et de 61 à 90 jours après une maladie de type grippal.	A partir de la base de données de recherche en médecine générale (GPRD), 690 personnes atteintes de SGB ont été incluses dans l'étude.	Risque accru de SGB observé après une consultation pour une maladie de type grippal. 19 événements se sont produits au cours de la période 0-90 jours avec une incidence relative (IR) de 7,35 avec un IC de 95%. Dont 15 sur celle de 0-30 jours avec une IR de 16,64 avec un IC de 95%.
Verity et ses collaborateurs	Royaume-Uni	Septembre 2009-Aout 2010	Programme de surveillance	57 enfants diagnostiqué avec un SGB durant cette période.	49 d'entre eux ont présenté des signes cliniques d'infection dans les 3 mois précédent le SGB. 9 d'entre eux (16,6%) étaient des cas de grippe confirmées en laboratoire.

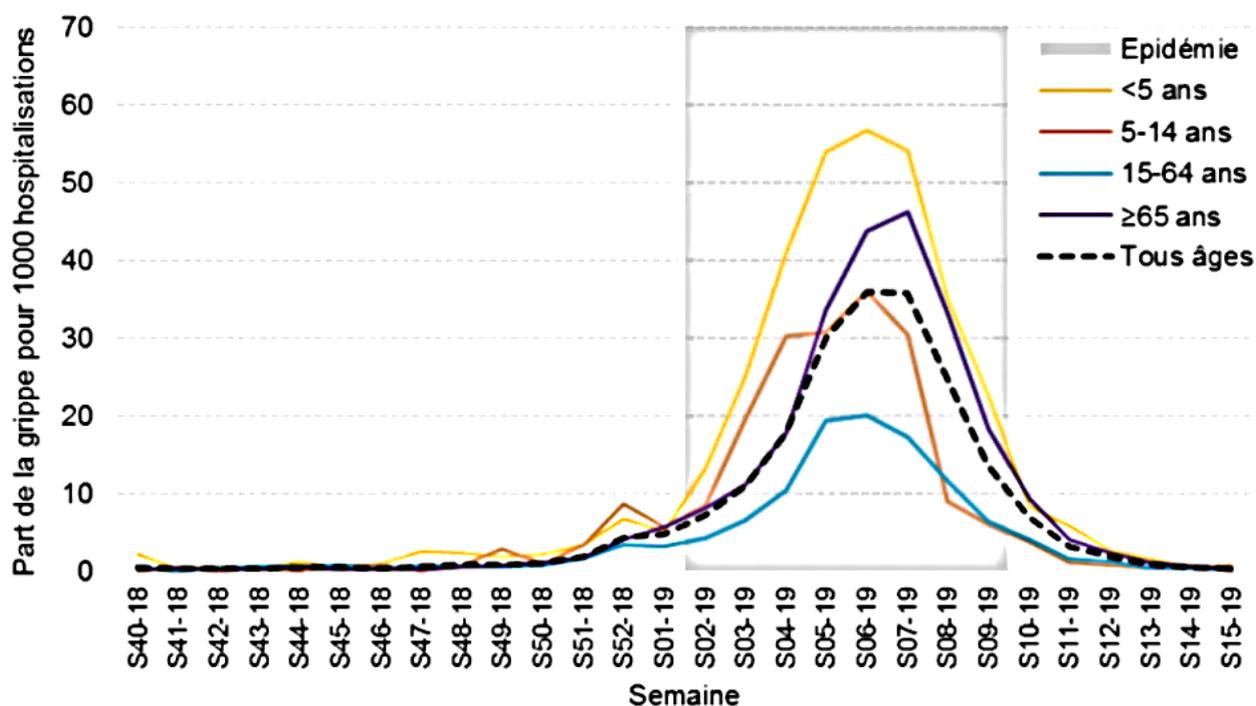
Annexe 3 : Evolution des taux de consultations pour syndrome grippal (77)



Annexe 4 : Evolution des hospitalisations de la grippe et des cas admis en réanimation (77)



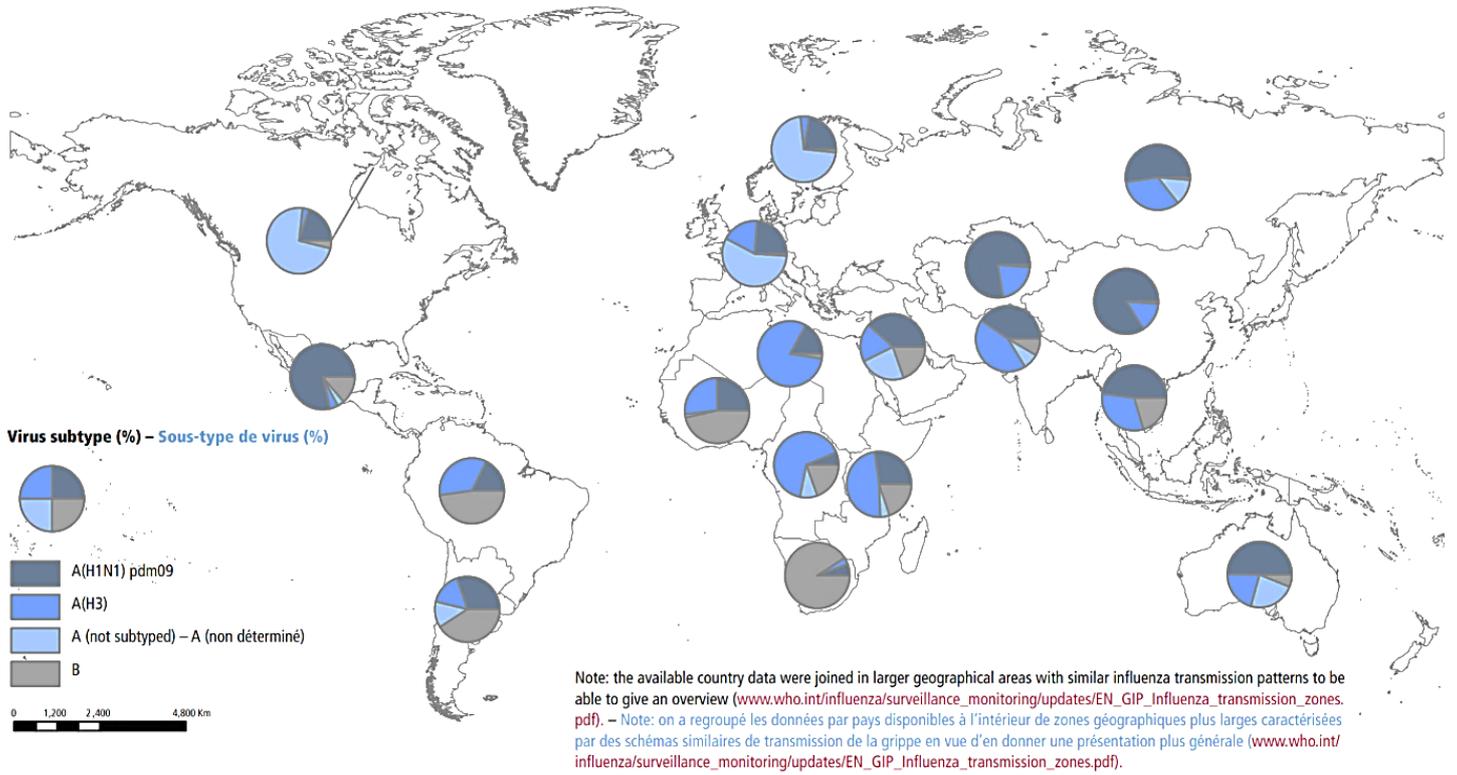
Annexe 5 : Evolution hebdomadaire de la part de grippe pour 1000 hospitalisations par classe d'âge (77)



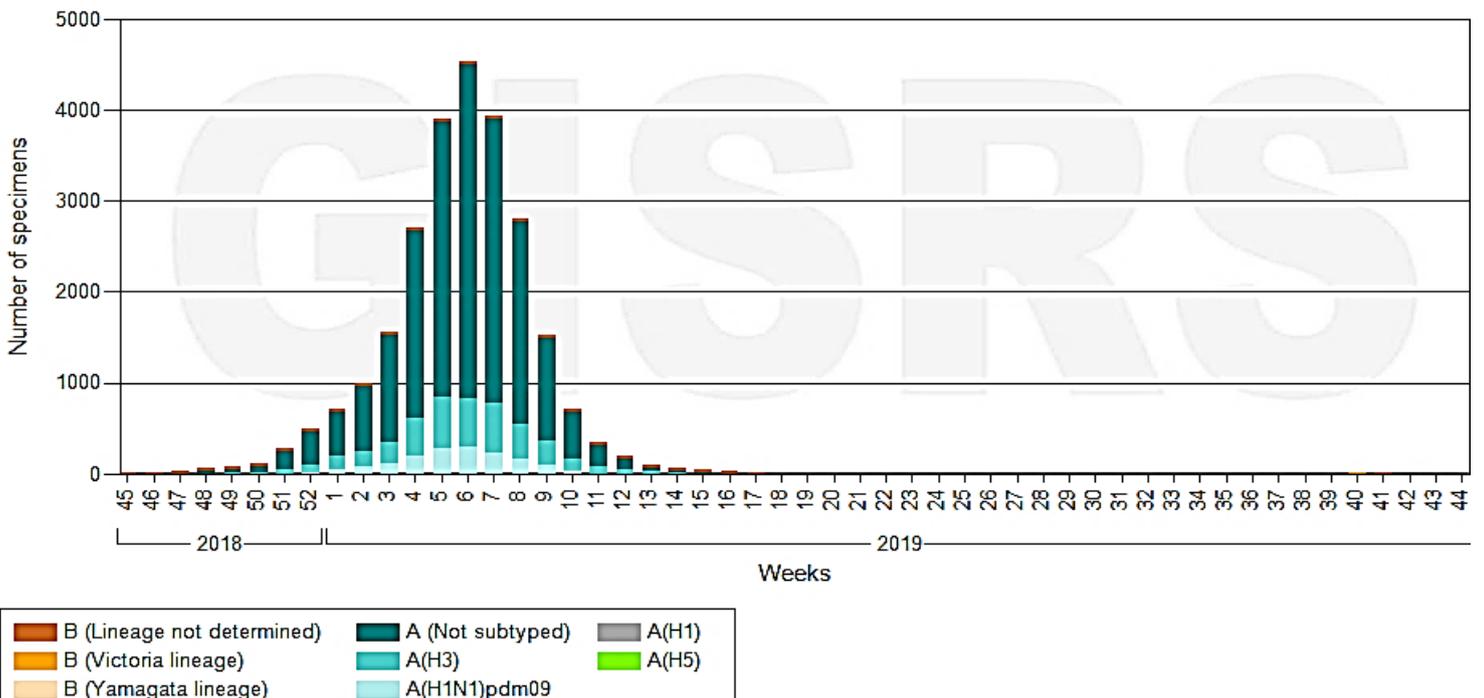
Annexe 6 : Nombre de décès attribuables à la grippe évités par la vaccination et selon la couverture vaccinale lors de la période 2000-2009 (142)

		65-79 ans	80 ans et +	Total
Période 2000-2001 à 2008-2009				
	Décès observés	29 735	55 676	85 411
(1)	Décès attribuables à la grippe	2 430	6 595	9 025
	Taux de mortalité attribuable à la grippe pour 100 000	33,5	213,1	87,1
(2)	Décès évités par la vaccination	890 [-49;1 834]	1 658 [-653;3 982]	2 497 [371;4 614]
Selon la couverture vaccinale				
(1+2)	0% Décès attribuables à la grippe sans vaccination	3 320 [2 382;4 264]	8 253 [5 942;10 576]	11 522 [9 396;13 639]
(3)	47% (CV 2014-2015) Décès évités par la vaccination	691 [-38;1 424]	1 286 [-506;3 087]	1 937 [288;3 579]
(1+2)-3	Décès attribuables à la grippe	2 629	6 967	9 585
(4)	75% (objectif OMS) Décès évités par la vaccination	1 217 [-67;2 510]	1 677 [-660;4 027]	3 033 [450;5 604]
(1+2)-4	Décès attribuables à la grippe	2 103	6 576	8 489

Annexe 7 : Répartition des sous types de virus grippaux circulant par zone géographique de septembre 2018 à février 2019 (146)



Annexe 8 : Répartition des types et sous types observés en France entre septembre 2018 et février 2019 (148)



Annexe 10 : Exemple d'attestation vaccinale à remettre au patient (164)

**ATTESTATION DE VACCINATION
CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE**

Mr/Mme Nom : Prénom :

Date de naissance :

A été vacciné contre la grippe saisonnière par :

Nom : Prénom :

Pharmacien d'officine *

Vaccin administré :

Date d'administration :

Numéro de lot :

Timbre de l'officine

Signature

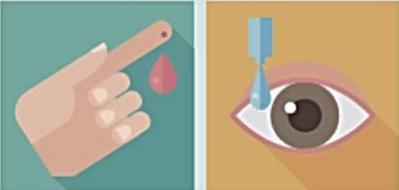
Annexe 11 : Exemple de Check-list pour vérifier l'éligibilité d'une personne à la vaccination (164)

- Vérifier l'âge de la personne : elle doit être majeure (au moins 18 ans)**
- Vérifier que la personne relève de l'une des catégories suivantes :**
 - Personnes âgées de 65 ans et plus^a
 - Personnes souffrant de certaines pathologies chroniques^a (cf. liste détaillée page suivante)
 - Femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse
 - Personnes obèses avec un IMC ≥ 40 kg/m²
 - Entourage^b des nourrissons < 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave : prématurés, enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une ALD
 - Entourage des personnes immunodéprimées
 - Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement
 - Professionnels de santé^a et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère
 - Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions
 - Personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs
- Vérifier l'absence d'antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure**
- Vérifier l'absence de contre-indication au vaccin (RCP) : hypersensibilité à l'un des composants, maladie fébrile ou infection aiguë en cours**

Annexe 12 : Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang (174)

PREMIERS SOINS À FAIRE D'URGENCE

01



PIQÛRES ET BLESSURES

- Ne pas faire saigner.
- Nettoyage immédiat de la zone cutanée lésée à l'eau et au savon puis rinçage.
- Antiseptie avec dérivé chloré (Dakin ou eau de Javel à 2,6% de chlore actif diluée au 1/5), ou à défaut polyvidone iodée en solution dermique.

CONTACT DIRECT DU LIQUIDE BIOLOGIQUE SUR PEAU LÉSÉE

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

PROJECTION SUR MUQUEUSES ET YEUX

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

CONTACTER IMMÉDIATEMENT LE MÉDECIN RÉFÉRENT

02



QUI ÉVALUE LE RISQUE INFECTIEUX

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

QUI VOUS INFORME DES MESURES A PRENDRE

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

CONTACTER ENSUITE LE MÉDECIN DU TRAVAIL

03

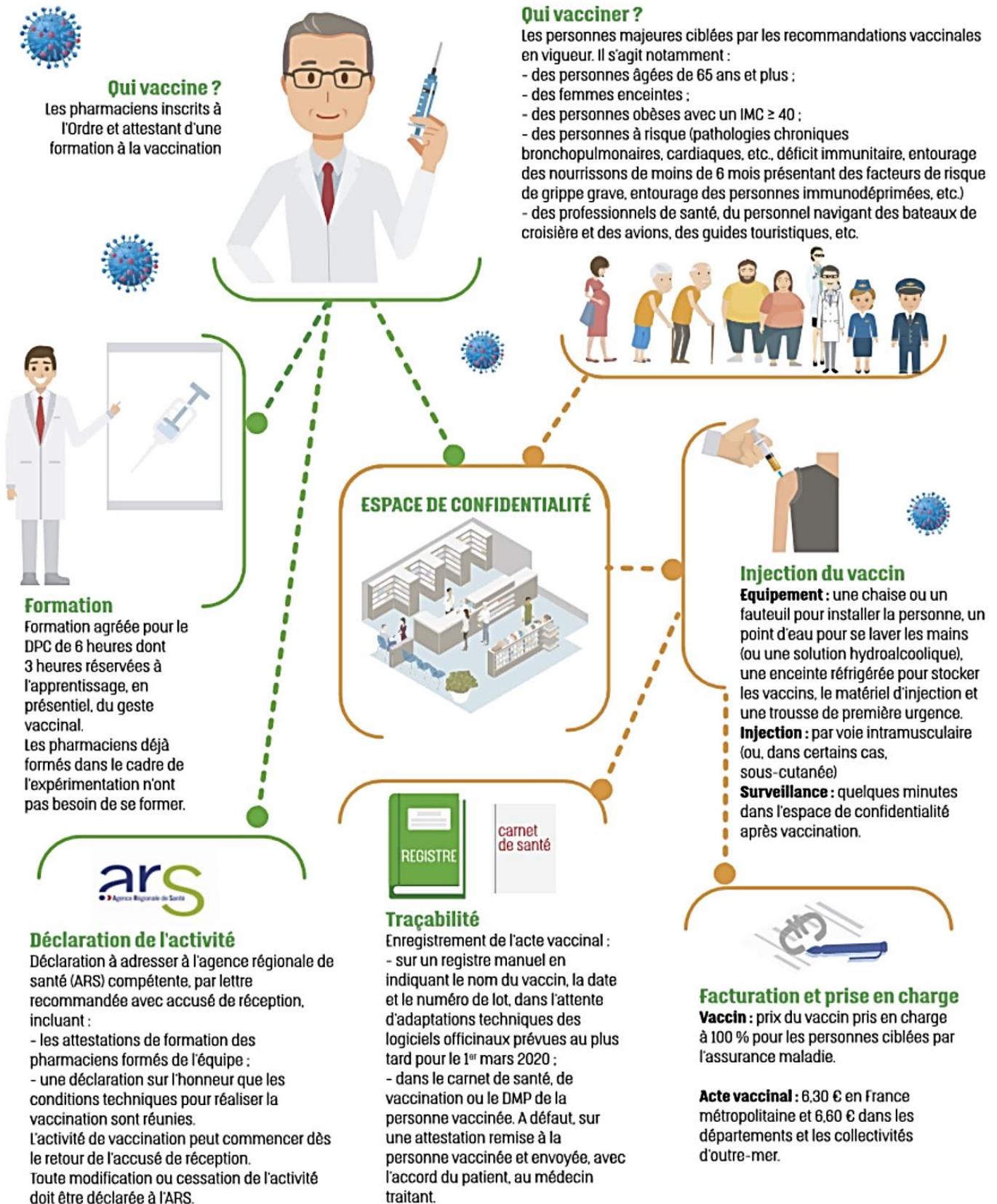


POUR DÉCLARER L'ACCIDENT DU TRAVAIL

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

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

Annexe 13 : Récapitulatif du mode opératoire de la vaccination à l'officine (37)



Annexe 14 : Questionnaire élaboré pour réaliser l'étude quantitative**I) Formation :**

- Vous sentiez-vous à l'aise à réaliser ces vaccinations avant votre formation ? OUI NON
- Avez-vous été satisfait de votre formation ? OUI NON
- Pensez-vous à des points à améliorer/modifier dans la formation ? OUI NON
Si oui, le(s)quel(s) et pourquoi ?
- Vous sentiez-vous à l'aise à réaliser ces actes après votre formation ? OUI NON
- Avez-vous formé vos préparateurs ?
Sur la maladie de la grippe ? OUI NON
Sur la partie théorique de la vaccination antigrippale ? OUI NON

II) Communication :

- Quand avez-vous commencé à sensibiliser vos patients sur la grippe et sa vaccination ?
 En amont de la campagne : si oui, combien de temps avant ?
 Pendant la campagne
- Par quels moyens avez-vous communiqué sur la vaccination à l'officine ?
 Vitrine Affiche Leaflet Au comptoir
Autres : si oui, comment ?
- Avez-vous mis en place une communication interprofessionnelle (médecins, infirmiers) ?
 OUI NON
Si oui, par quel(s) moyen(s) ?

III) Caractéristiques et organisation de l'officine :

- Dans quelle ville se situe votre officine ?
- Emplacement de l'officine : Hypercentre Rural Entre les 2 Grande surface
- Comment qualifiez-vous votre pharmacie ? Petite Moyenne Grande
- Combien de pharmaciens travaillent dans cette pharmacie ?
- Combien de pharmaciens réalisent ces actes dans cette pharmacie ?
- Aviez-vous déjà un local adapté ? OUI NON
Si non, avez-vous aménagé un local adapté à la vaccination ? OUI NON
Si non, pourquoi ?
- Impliquez-vous vos préparateurs dans cette mission ? OUI NON
Si oui, dans quelle(s) étape(s) ?

IV) Organisation des actes vaccinaux :

- Devant la présentation du bon :
Proposez-vous systématiquement la vaccination à l'officine ? OUI NON
Attendez-vous qu'on vous le demande ? OUI NON
Si oui, pourquoi ?

- Sans la présentation du bon :
Recrutez-vous les personnes chroniques éligibles ? OUI NON
Recrutez-vous les femmes enceintes ? OUI NON
Si oui, cela se fait-il lors d'un renouvellement ? OUI NON si non, comment ?
Si oui, imprimez-vous le bon ? OUI NON
- Les patients peuvent-ils venir se faire vacciner n'importe quel jour et à n'importe quel moment de la journée ? OUI NON
Si non, pourquoi ?
Si non, avez-vous mis en place un planning de RDV ? OUI NON
- Réalisez-vous un questionnaire au préalable pour vérifier les CI, l'éligibilité, une prise d'anticoagulants, une absence de fièvre... ? OUI NON
Si oui, comment se fait-il ? A l'écrit ? A l'oral ?
Si oui, est-il toujours effectué par un pharmacien ? OUI NON
Si oui, et si une prise de RDV est nécessaire, ce questionnaire est-il effectué en amont du jour de la vaccination ? OUI NON
- Gardez-vous le patient quelques minutes sous surveillance après l'injection ? OUI NON
- Avez-vous mis en place une procédure qualité ? OUI NON

V) Motivations à réaliser cette mission :

- Evolution du métier ? OUI NON
- Augmentation de la couverture vaccinale ? OUI NON
- Fidélisation de la clientèle ? OUI NON
- Par souci de concurrence par rapport aux autres pharmacies des alentours ? OUI NON
- Financières ? OUI NON
- Autres ?

VI) Etat d'esprit des pharmaciens :

- Avez-vous eu des craintes lors des premières injections ? OUI NON
Si oui, lesquelles ?
Si oui, ont-elles disparu au fil des actes ? OUI NON
- Cette mission vous a-t-elle apporté une satisfaction/valorisation personnelle ? OUI NON

VII) Bilan des actes :

- Combien de vaccins ont été délivrés dans votre pharmacie ?
- Environ combien d'actes vaccinaux ont été réalisés ?
- Des effets indésirables sévères sont-ils survenus ? OUI NON
Si oui, lesquels ?
Si oui, comment avez-vous réagi ?
- Etes-vous satisfait de cette nouvelle mission ? OUI NON
- Remettez-vous en place cette mission l'année prochaine ? OUI NON
Si non, pourquoi ?

Si oui, de la même façon ? OUI NON

Si non, pourquoi ?

- Etes-vous pour un élargissement aux personnes non éligibles ? OUI NON

Si oui, aux mineurs aussi ? OUI NON

- Etes-vous pour un élargissement de cette pratique à d'autres vaccinations ? OUI NON

Si non, pourquoi ?

- Avez-vous eu connaissance d'avis négatifs émanant des infirmiers et médecins aux alentours ? OUI NON

- Avez-vous eu part d'une satisfaction de votre patientèle ? OUI NON

- Avez-vous recensé une forte demande des patients éligibles ? OUI NON

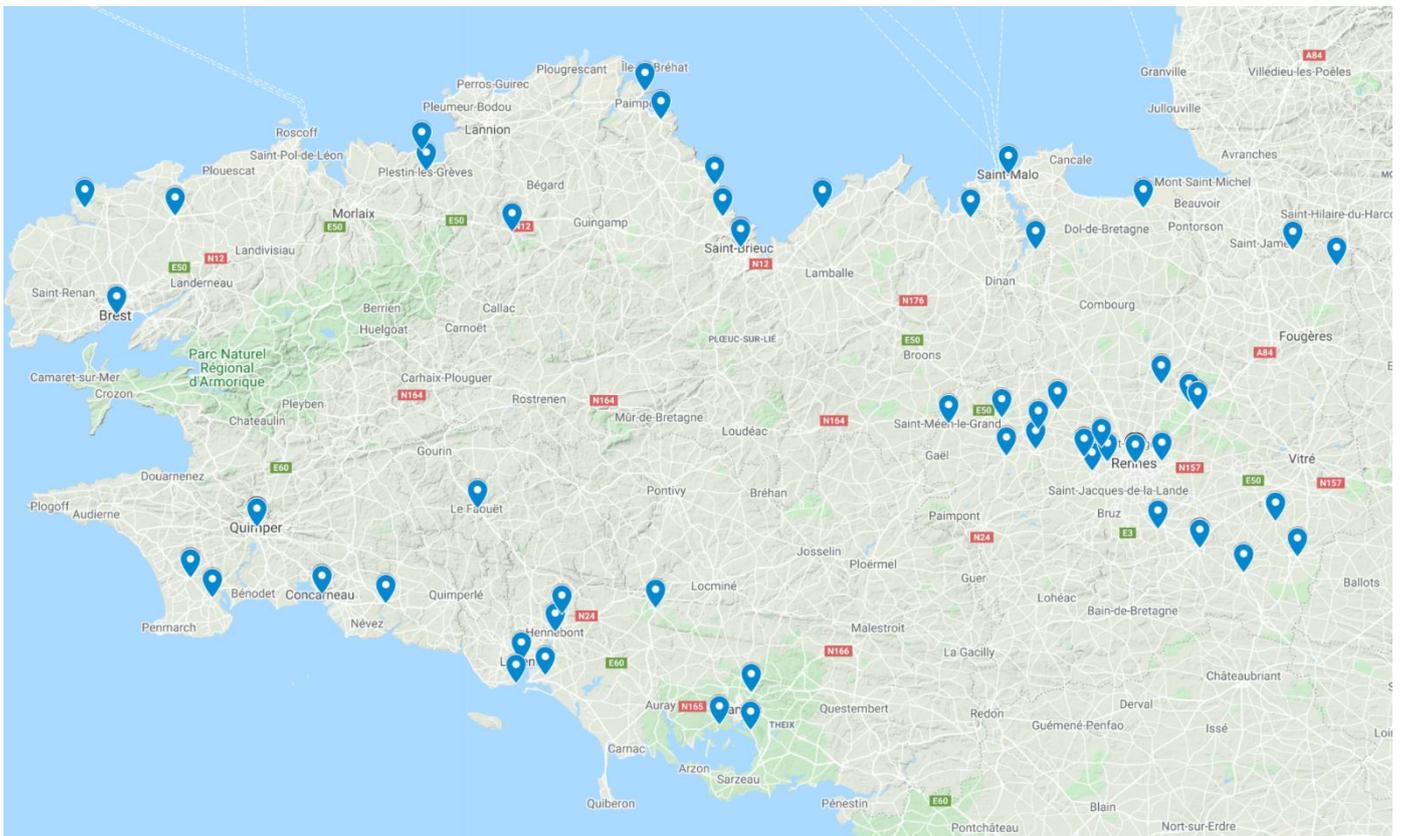
- Avez-vous eu des demandes de patients non éligibles ? OUI NON

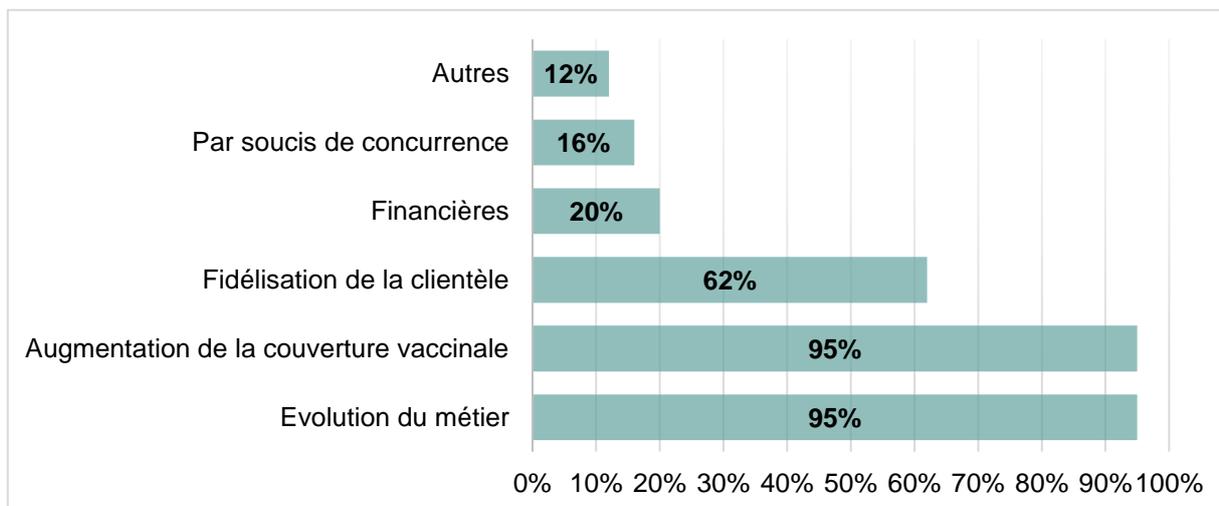
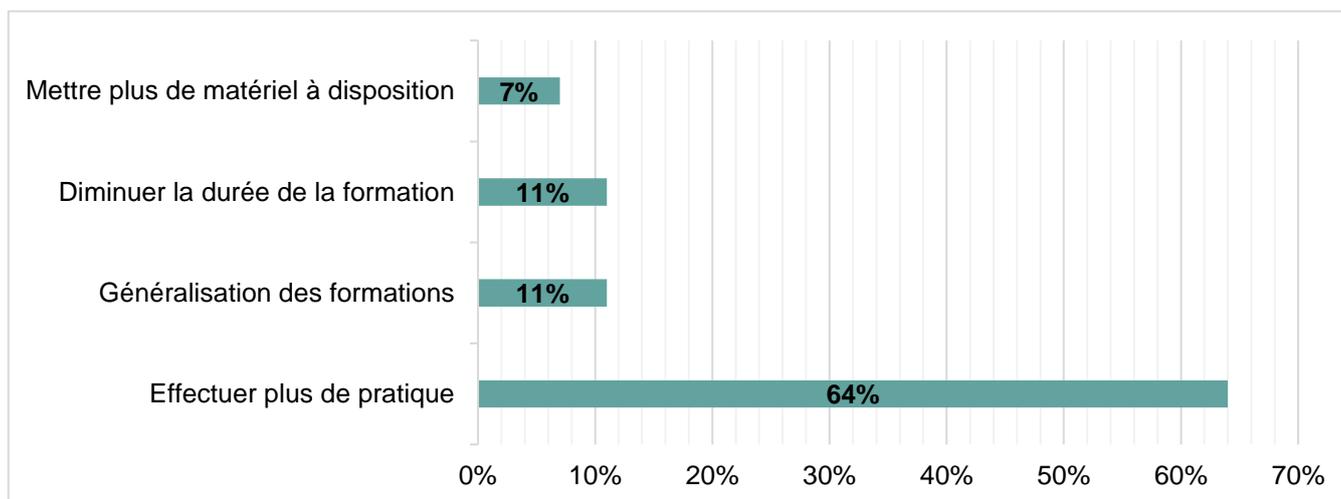
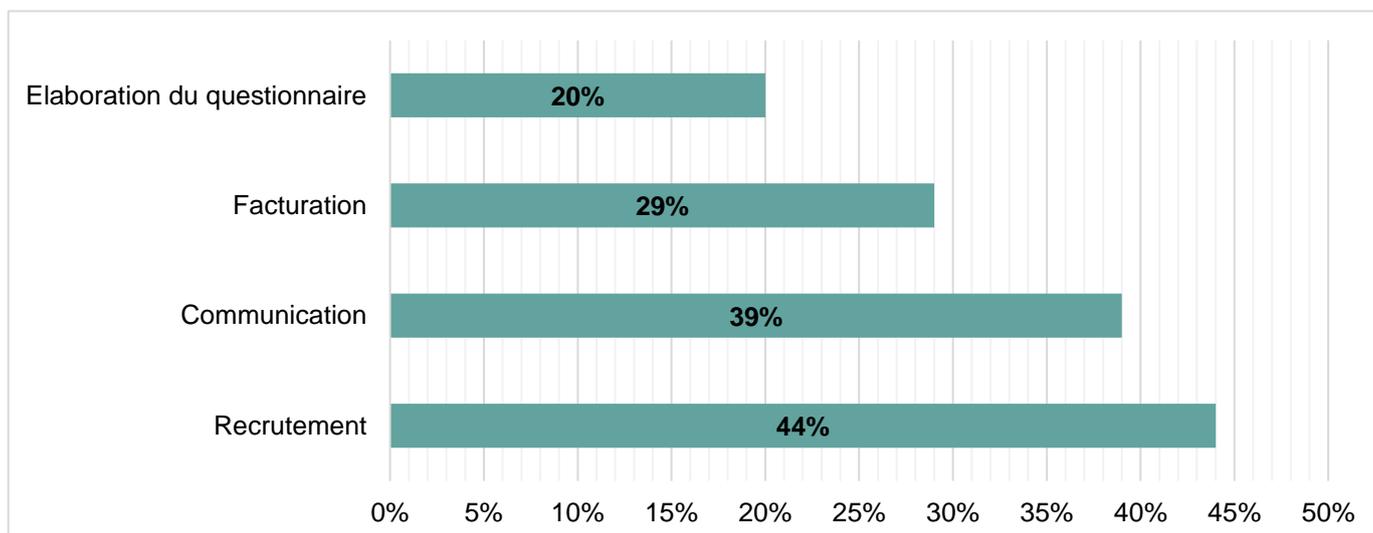
- Votre équipe officinale s'est-elle fait vacciner contre la grippe ? OUI NON

- Et vous ? OUI NON

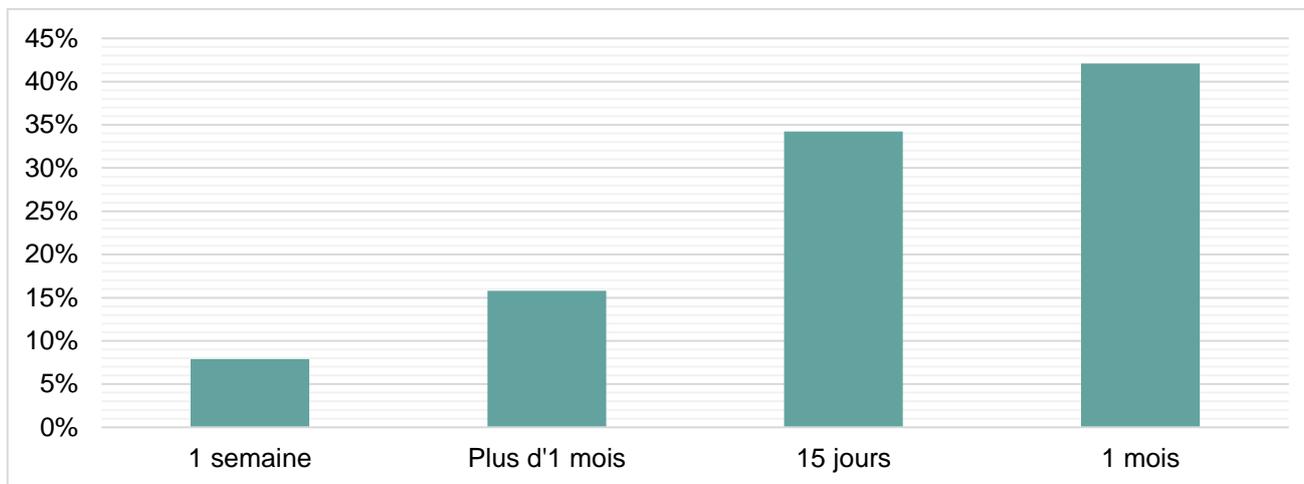
Si non, pourquoi ?

Annexe 15 : Visualisation géographique des pharmacies incluses dans l'étude

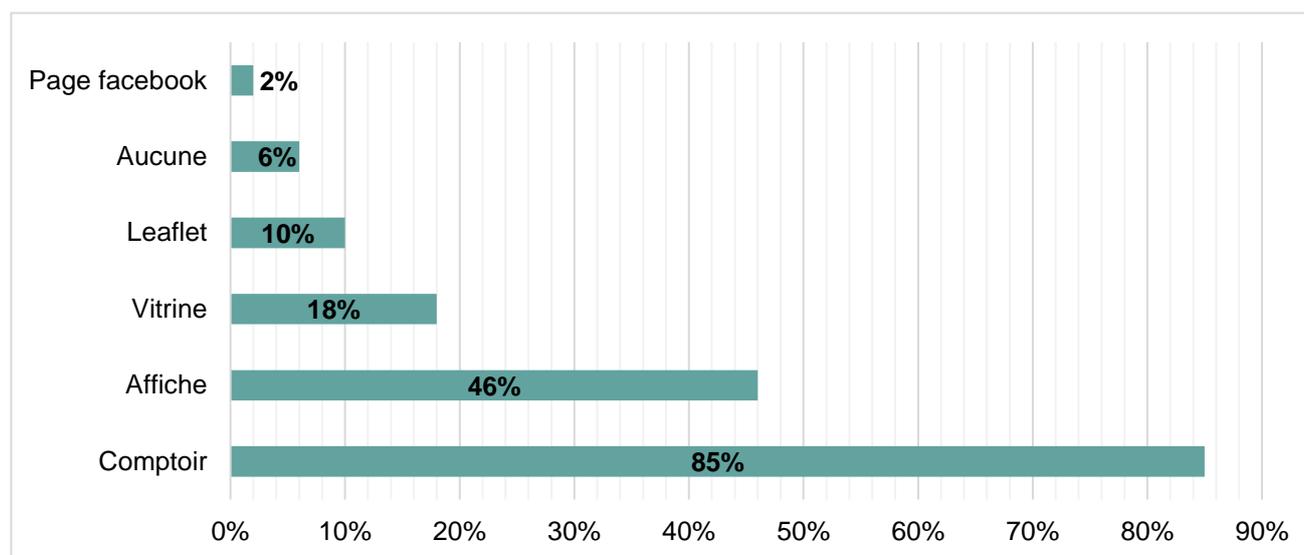


Annexe 16 : Motivations des pharmaciens de l'étude à réaliser cette mission**Annexe 17** : Répartition des points à modifier dans la formation selon les pharmaciens de l'étude**Annexe 18** : Répartition des étapes impliquant les préparateurs dans les pharmacies de l'étude

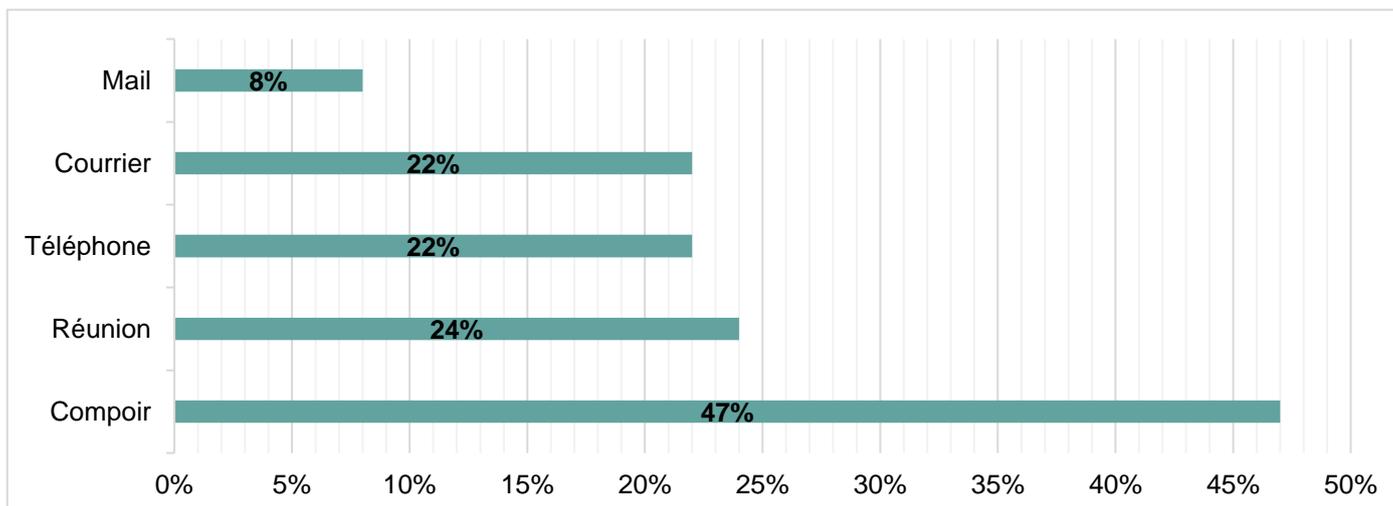
Annexe 19 : Combien de temps en amont de la campagne les pharmacies de l'étude ont-elles commencé à communiquer ?



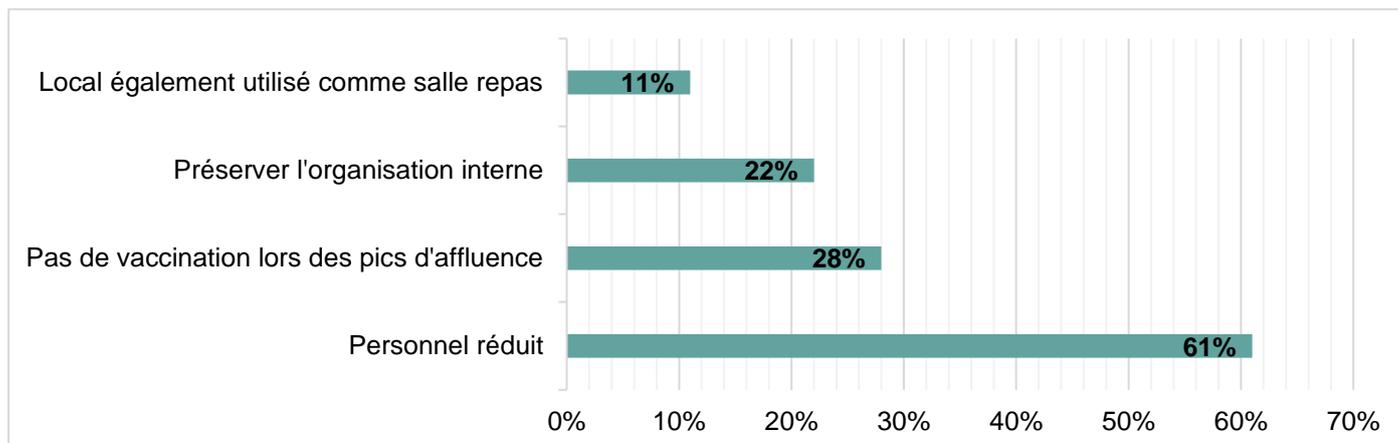
Annexe 20 : Répartition des outils de communication utilisés par les pharmaciens de l'étude afin d'avertir les patients de la mise en place de la vaccination



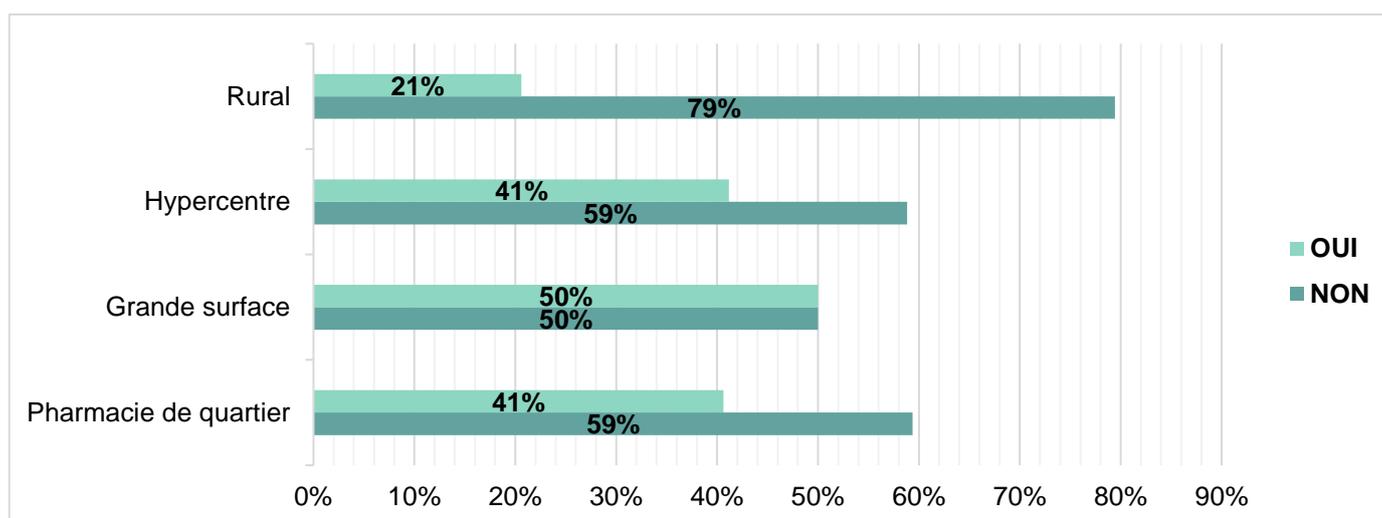
Annexe 21 : Répartition des outils de communication utilisés par les pharmaciens de l'étude afin d'avertir les autres professionnels de santé de la mise en place de la vaccination



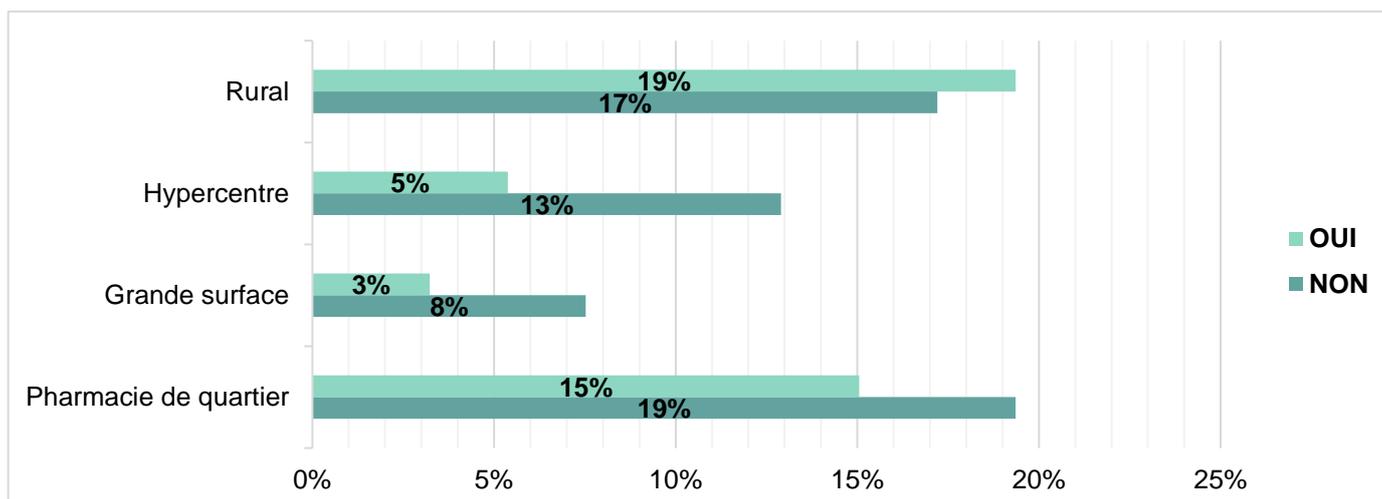
Annexe 22 : Raisons pour lesquelles une prise de rendez-vous est nécessaire dans les pharmacies de l'étude ne proposant pas le « sans rendez-vous »



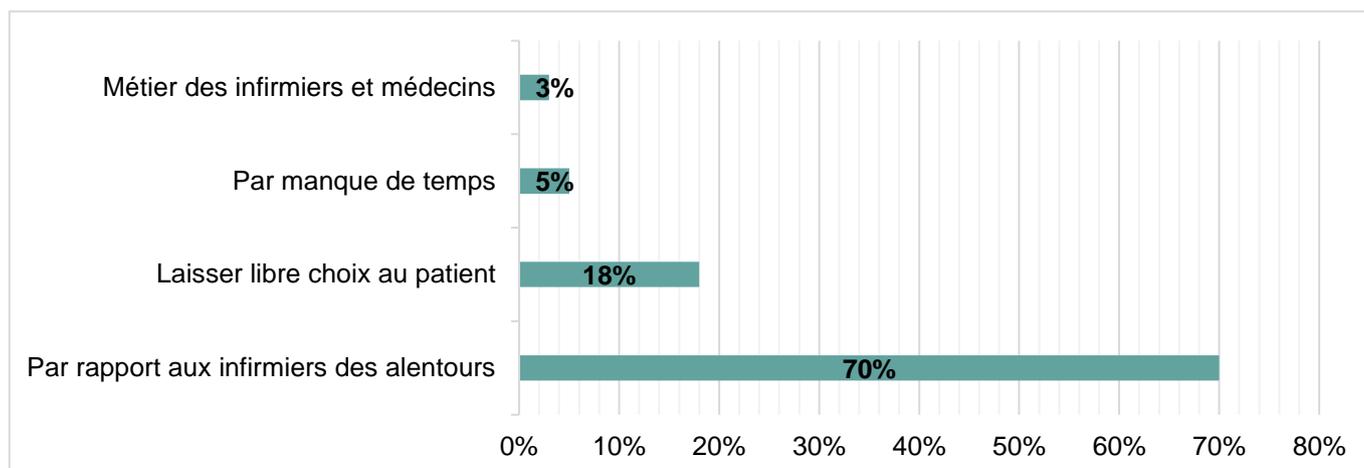
Annexe 23 : Répartition des pharmaciens de l'étude proposant systématiquement ou non la vaccination par type d'implantation



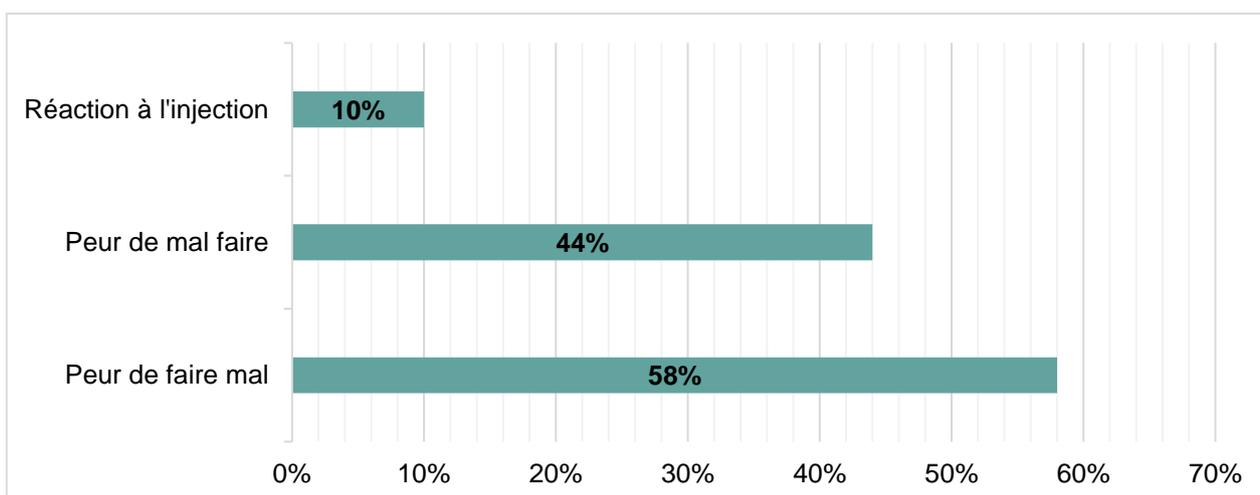
Annexe 24 : Répartition des pharmaciens de l'étude ayant recensé des avis négatifs émanant des infirmiers et médecins en fonction de l'implantation



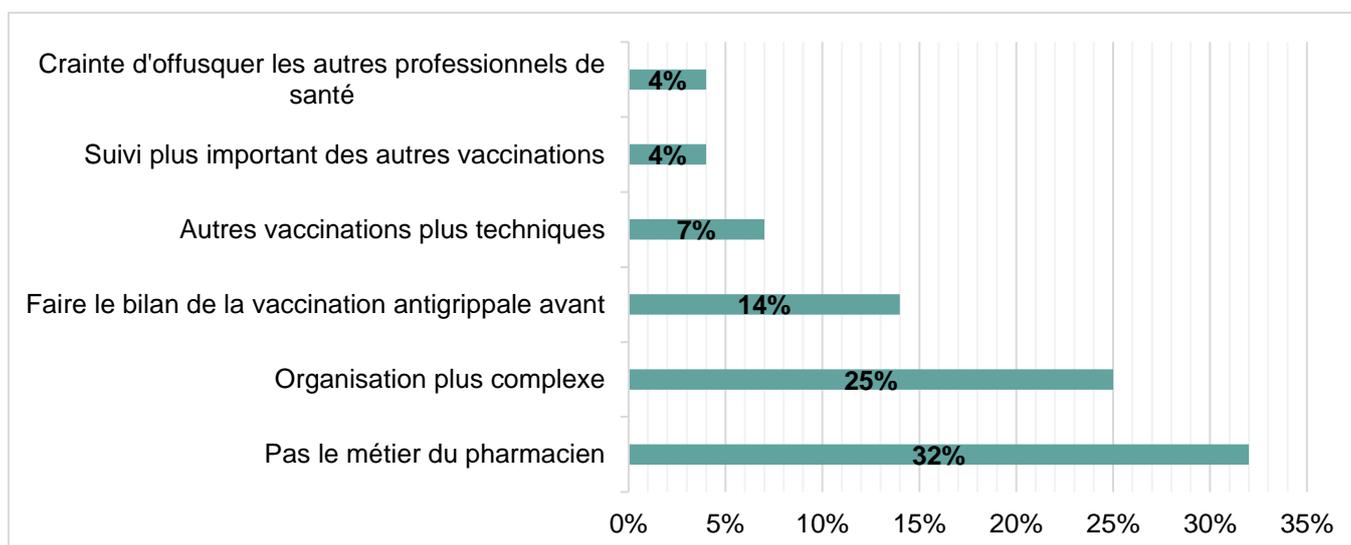
Annexe 25 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens de l'étude ne proposaient pas systématiquement la vaccination



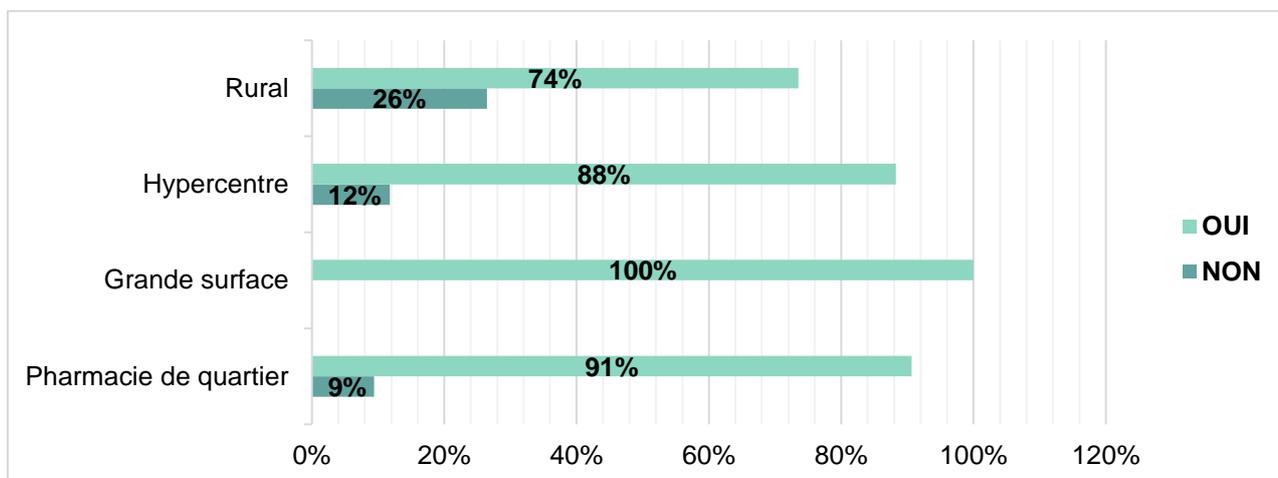
Annexe 26 : Répartition des craintes ressenties par les pharmaciens de l'étude



Annexe 27 : Répartition des raisons pour lesquelles les pharmaciens de l'étude ne sont pas favorables à un élargissement à d'autres vaccinations



Annexe 28 : Répartition des pharmaciens de l'étude ayant recensé une forte demande de patients éligibles selon l'implantation



Annexe 29 : Exemple de flyer mentionnant les bonnes raisons de se faire vacciner à apposer au comptoir (164)

65 ans et + | Personnes atteintes d'une maladie chronique | Femmes enceintes

5 bonnes raisons de vous faire vacciner

- La grippe peut être dangereuse.**

Forte fièvre, douleurs, fatigue intense, risque d'hospitalisation... La grippe est une maladie qui peut entraîner des complications graves même chez les personnes en bonne santé.
- Le vaccin est le moyen le plus efficace de vous protéger.**

La grippe est une maladie contagieuse et imprévisible. La vaccination est le premier geste de protection. En étant vacciné(e), vous réduisez le risque d'avoir la grippe.
- Le vaccin diminue la sévérité de la grippe.**

En cas de grippe chez les personnes vaccinées, les symptômes sont atténués. Le vaccin limite les risques de complications.
- Le vaccin est sans danger.**

Le vaccin ne peut pas donner la grippe. Ses effets indésirables sont sans gravité (fièvre modérée ou douleur au point d'injection).
- Le vaccin vous protège, vous... et votre entourage.**

Il réduit le risque de transmission du virus à vos proches.

En complément du vaccin, apprenez les gestes barrières

- Se laver les mains régulièrement
- Tousser ou éternuer dans son coude
- Utiliser un mouchoir à usage unique
- Porter un masque jetable quand on est malade

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 12 sept 2008;26(Suppl 4):D49-53.
2. Jcm.asm.org [En ligne]. Differentiation of Influenza B Virus Lineages Yamagata and Victoria by Real-Time PCR. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://jcm.asm.org/content/48/4/1425>
3. Cdc.gov [En ligne]. Types de virus grippaux [modifié le 18 novembre 2019; cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
4. Vike S, Oelckers K, Duesund H, Erga SR, Gonzalez J, Hamre B, et al. Infectious salmon anemia (ISA)virus: infectivity in seawater under different physical conditions. *J Aquat Anim Health*. mars 2014;26(1):33-42.
5. Pnas.org [En ligne]. Structures of human-infecting Thogotovirus fusogens support a common ancestor with insect baculovirus. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.pnas.org/content/114/42/E8905>
6. Slideshare.net [En ligne]. Ashraf ElAdawy. Seasonal influeza vaccine 2018. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.slideshare.net/ashrafeladawy/seasonal-influeza-vaccine-2018>
7. Virology.ws [En ligne]. Structure of influenza virus. [modifié le 30 avril 2019; cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <http://www.virology.ws/2009/04/30/structure-of-influenza-virus/>
8. Sriwilajaroen N, Suzuki Y. Molecular basis of the structure and function of H1 hemagglutinin of influenza virus. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(6):226-49.
9. Lazniewski M, Dawson WK, Szczepinska T, Plewczynski D. The structural variability of the influenza A hemagglutinin receptor-binding site. *Brief Funct Genomics*. 26 2018;17(6):415-27.
10. Hamilton BS, Whittaker GR, Daniel S. Influenza Virus-Mediated Membrane Fusion: Determinants of Hemagglutinin Fusogenic Activity and Experimental Approaches for Assessing Virus Fusion. *Viruses*. 24 juill 2012;4(7):1144-68.
11. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Structure et fonctions de la neuraminidase du virus de la grippe. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362415/>
12. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Influenza A Virus M2 Protein: Roles from Ingress to Egress. [cité le 22 oct 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751251/>
13. Schnell JR, Chou JJ. Structure and Mechanism of the M2 Proton Channel of Influenza A Virus. *Nature*. 31 janv 2008;451(7178):591-5.
14. Virology.ws [En ligne]. Génome de l'ARN du virus de la grippe. [modifié le 01 mai 2019; cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <http://www.virology.ws/2009/05/01/influenza-virus-rna-genome/>
15. Shtykova EV, Baratova LA, Fedorova NV, Radyukhin VA, Ksenofontov AL, Volkov VV, et al. Structural Analysis of Influenza A Virus Matrix Protein M1 and Its Self-Assemblies at Low pH. *PLOS ONE*. 16 déc 2013;8(12):e82431.
16. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Implication d'un triplet d'arginine dans l'interaction des protéines matricielles M1 avec les membranes et dans le recrutement de M1 dans des particules pseudo-virales du virus Influenza A (H1N1) pdm09. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096668/>
17. Gómez-Puertas P, Albo C, Pérez-Pastrana E, Vivo A, Portela A. Influenza virus matrix protein is the major driving force in virus budding. *J Virol*. déc 2000;74(24):11538-47.
18. Eisfeld AJ, Neumann G, Kawaoka Y. At the centre: influenza A virus ribonucleoproteins. *Nat Rev Microbiol*. janv 2015;13(1):28-41.
19. Gavazzi C, Yver M, Isel C, Smyth RP, Rosa-Calatrava M, Lina B, et al. A functional sequence-specific interaction between influenza A virus genomic RNA segments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 oct 2013;110(41):16604-9.
20. Capitanio J, Wozniak R. Host Cell Factors Necessary for Influenza A Infection: Meta-Analysis of Genome Wide Studies. 15 nov 2012;
21. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062596/>

22. Matsuoka Y, Matsumae H, Katoh M, Eisfeld AJ, Neumann G, Hase T, et al. A comprehensive map of the influenza A virus replication cycle. *BMC Syst Biol.* 2 oct 2013;7:97.
23. Dias A, Bouvier D, Cusack S, Ruigrok RWH, Crépin T. Nouvelle stratégie pour cibler la réplication du virus de la grippe. *médecine/sciences. avr 2009;25(4):352-4.*
24. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578040/>
25. Futura-sciences.com [En ligne]. Variabilité génétique des virus influenza. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-grippe-aviaire-virus-influenza-647/page/5/>
26. Acces.ens-lyon.fr [En ligne]. Evolution virale et menace pandémique. [modifié le 19 septembre 2017; cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/la-menace-pandemique>
27. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Défis continus de la grippe [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159436/#S3title>
28. Tpe-grippe-espagnole.com [En ligne]. Les variations antigéniques. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <http://tpe-grippe-espagnole-ah1n1.wifeo.com/les-variations-antigeniques.php>
29. Cdc.gov [En ligne]. How Flu Viruses Can Change [modifié le 15 octobre 2019; cité le 22 octobre 2019]. Disponible : <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
30. Cdc.gov [En ligne]. Seasonal Flu vs. Pandemic Flu. [modifié le 7 mai 2019; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/about.html>
31. Who.int [En ligne]. Qu'est-ce qu'une pandémie ? [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/fr/
32. Solidarites-sante.gouv.fr [En ligne]. Plan Pandémie Grippale 2011. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Pandemie_Grippale_2011.pdf
33. Larousse.fr [En ligne]. Définitions : épidémie. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9pid%C3%A9mie/30370>
34. Larousse.fr [En ligne]. Définitions : pandémie. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pand%C3%A9mie/57587>
35. Pasteur.fr [En ligne]. Grippe : informations et traitements. [modifié le 22 juillet 2020; cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
36. Lemoniteurdespharmacies.fr [En ligne]. LA GRIPPE. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2905/la-grippe.html>
37. Lemoniteurdespharmacies.fr [En ligne] La grippe et la vaccination à l'officine. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3278/la-grippe-et-la-vaccination-a-l-officine.html>
38. Cdc.gov [En ligne]. Prevention and Control of Influenza. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/MMwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.htm>
39. Brydon EWA, Morris SJ, Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in influenza virus morbidity. *FEMS Microbiol Rev.* 1 sept 2005;29(4):837-50.
40. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Prolonged Influenza Virus Shedding and Emergence of Antiviral Resistance in Immunocompromised Patients and Ferrets. [cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662664/>
41. Canada.ca [En ligne]. Fiche Technique Santé Sécurité : Agents Pathogènes – Virus grippal de type A .[cité le 22 octobre 2019]. Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-grippal-type-a.html#note28>
42. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. [cité le 14 janvier 2020]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5118461/>

43. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol.* mai 2014;14(5):315-28.
44. Chups.jussieu.fr [En ligne]. Structure des virus, cycle viral, physiopathologie des infections virales. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.1.3.html>
45. Grippe65plus.fr [En ligne]. Complications de la grippe : Bronchite [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.grippe65plus.fr/histoires/complications-de-la-grippe-10-maladies-a-eviter/bronchite>
46. Ameli.fr [En ligne]. Bronchite : cause et symptômes. [modifié le 22 juillet 2020; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchite/definition-symptomes-evolution>
47. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Synergism between Influenza and Streptococcus pneumoniae. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154682/>
48. Metzger DW, Sun K. Immune Dysfunction and Bacterial Co-Infections following Influenza. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 sept 2013;191(5):2047-52.
49. Medscape.com [En ligne]. Interactions Between S. pneumoniae and Influenza Virus. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/763806>
50. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Virus Infection-Induced Bronchial Asthma Exacerbation. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432542/>
51. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Influenza in Asthmatics: For Better or for Worse? [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095982/>
52. Worldallergy.org [En ligne]. Grippe et asthme: un examen. [modifié en janvier 2015; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/influenza-and-asthma-a-review>
53. Park J-A, He F, Martin LD, Li Y, Chorley BN, Adler KB. Human Neutrophil Elastase Induces Hypersecretion of Mucin from Well-Differentiated Human Bronchial Epithelial Cells in Vitro via a Protein Kinase C δ -Mediated Mechanism. *Am J Pathol.* sept 2005;167(3):651-61.
54. Wedzicha JA. Role of Viruses in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1 avr 2004;1(2):115-20.
55. Mallia P, Johnston SL. Influenza infection and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* mars 2007;2(1):55-64.
56. Revmed.ch [En ligne]. Rôle des infections virales dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive [cité le 12 novembre 2019]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-317/Role-des-infections-virales-dans-les-exacerbations-de-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-BPCO>
57. Lequotidiendumedecin.fr [En ligne]. La grippe représente potentiellement un risque de déséquilibre aigu du diabète. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/cnam/2016/publi%20vaccination%20antigrippale/PUBLI_PIERRE_FONT_AINE_A4_OCT2016.pdf
58. Cdc.gov [En ligne]. Grippe et personnes atteintes de diabète. [modifié le 13 août 2020; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/diabetes.htm>
59. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Influenza Virus and Glycemic Variability in Diabetes: A Killer Combination. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438975/>
60. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RME, Levi M, Meijers JCM, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 1 juill 2008;112(1):82-9.
61. Diabete.qc.ca [En ligne]. Les urgences hyperglycémiques. [modifié en juin 2018; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie/les-urgences-hyperglycemies/>
62. Vardeny O, Solomon SD. Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J.* 1 févr 2017;38(5):334-7.
63. Jobs A, Simon R, de Waha S, Rogacev K, Katalinic A, Babaev V, et al. Pneumonie et inflammation dans l'insuffisance cardiaque décompensée aiguë: une analyse basée sur un registre de 1939 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 1 juin 2018;7(4):362-70.

64. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. sept 2017;11(5):372-93.
65. Surtees R, DeSousa C. Influenza virus associated encephalopathy. *Arch Dis Child*. juin 2006;91(6):455-6.
66. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand M-C, Enouf V, et al. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2009;48(1):48-56.
67. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré Syndrome and Preceding Infection with Campylobacter, Influenza and Epstein-Barr Virus in the General Practice Research Database. *PLOS ONE*. 4 avr 2007;2(4):e344.
68. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2014;58(8):1149-55.
69. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533457/>
70. Pan H-Y, Sun H-M, Xue L-J, Pan M, Wang Y-P, Kido H, et al. Ectopic trypsin in the myocardium promotes dilated cardiomyopathy after influenza A virus infection. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 18 juill 2014;307(6):H922-32.
71. Cespharm.fr [En ligne]. Vaccination grippe à l'officine - brochure [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Vaccination-grippe-a-l-officine-brochure>
72. MacDonald N, Bortolussi R. Protéger les jeunes bébés contre la grippe. *Paediatr Child Health*. nov 2009;14(9):614-7.
73. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1 sept 2012;207(3):S3-8.
74. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ Can Med Assoc J*. 13 févr 2007;176(4):463-8.
75. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6523028/>
76. Ahn S-Y, Sohn S-H, Lee S-Y, Park H-L, Park Y-W, Kim H, et al. The effect of lipopolysaccharide-induced obesity and its chronic inflammation on influenza virus-related pathology. *Environ Toxicol Pharmacol*. nov 2015;40(3):924-30.
77. Santépublique.fr [En ligne]. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 15. Saison 2018-2019. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-saison-2018-2019>
78. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. *Viruses*. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848591/>
79. Cdc.gov [En ligne]. Signes et symptômes de la grippe et rôle du diagnostic en laboratoire. [modifié le 26 octobre 2016; cité le 24 octobre 2019]. Disponible : <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrocedures.htm>
80. Inrs.fr [En ligne]. Grippe. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Grippe§ion=pathologies
81. Knipe DM, Howley PM. *Fields' Virology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1650 p.
82. Who.int [En ligne]. WHO information for the molecular detection of influenza viruses. [cité le 21 janvier 2020]. Disponible : https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/WHO_information_for_the_molecular_detection_of_influenza_viruses_20171023_Final.pdf
83. Solidarites-sante.gouv.fr [En ligne]. Repères pour la pratique des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe [cité le 7 avril 2020]. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_point_sur_reperes_TROP_grippe.pdf
84. Pasteur.fr [En ligne]. Trod grippe France. [cité le 14 janvier 2020]. Disponible: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publique/les_cnr/virus_des_infections_respiratoires_dont_grippe/trod-grippe-france-2017-20191030.pdf

85. Ameli.fr [En ligne]. Traitement de la grippe. [modifié le 02 juillet 2020; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grippe/traitement-grippe>
86. Vidal.fr [En ligne]. Grippe saisonnière - Prise en charge. [modifié le 18 juin 2020; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: https://www.vidal.fr/recommandations/2720/grippe_saisonniere/prise_en_charge/
87. Hcsp.fr [En ligne]. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
88. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2017;72(11):2990-3007.
89. Hcsp.fr [En ligne]. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière. [cité le 2 décembre 2019]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
90. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist.* 20 avr 2017;10:121-34.
91. Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virology.* 5 mars 2010;7(1):53.
92. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Adamantane-Resistant Influenza A Viruses in the World. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358984/>
93. Em-consulte.com [En ligne]. La résistance du virus de la grippe aux antiviraux : méthodes d'identification. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/253369/article/la-resistance-du-virus-de-la-grippe-aux-antiviraux>
94. Nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr [En ligne]. Repère pratique grippe saisonnière. [cité le 24 octobre 2019]. Disponible: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-04/Repere_pratique_Grippe_saisonniere.pdf
95. Ameli.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe saisonnière. [modifié le 31 janvier 2020; cité le 24 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/vaccination/vaccination-grippe-saisonniere>
96. Pfizerpro.fr [En ligne]. Généralités sur la vaccination. [cité le 4 février 2020]. Disponible : <https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
97. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36(1):74-81.
98. Professionnels.vaccination-info-service.fr [En ligne]. Principes immunologiques de la vaccination. [cité le 27 octobre 2019]. Disponible: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
99. Sallusto F, Lanzavecchia A, Araki K, Ahmed R. From Vaccines to Memory and Back. *Immunity.* 29 oct 2010;33(4):451-63.
100. Inserm.fr [En ligne]. Vaccins et vaccinations. [modifié le 01 août 2015; cité le 27 octobre 2019]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
101. Cdc.gov [En ligne]. Système de surveillance de l'influenza aux États-Unis: objectif et méthodes. [modifié le 8 juillet 2020; cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>
102. Cdc.gov [En ligne]. Selecting Viruses for the Seasonal Flu Vaccine. [modifié le 4 septembre 2018; cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-selection.htm>
103. gis.cdc.gov [En ligne]. Surveillance des maladies et virus ambulatoires aux niveaux nationaux, régional et national. [cité le 7 novembre 2019]. Disponible: <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/fluportaldashboard.html>
104. Sentiweb.fr [En ligne]. Le réseau sentinelles. [cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=presentation>
105. Cdc.gov [En ligne]. Caractérisation antigénique. [modifié le 15 octobre 2019; cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/flu/about/professionals/antigenic.htm>

106. Sanofi.fr [En ligne]. Comment est produit un vaccin grippe saisonnier quadrivalent ? [cité le 29 octobre 2019]. Disponible: https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/nos-actualites/vaccin-contre-la-grippe/Production_Vaccin_Grippe-Quadrivalent.jpg
107. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Influenza Virus Propagation in Embryonated Chicken Eggs. [cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401370/>
108. Who.int [En ligne]. Processus et délais de fabrication des vaccins contre la grippe pandémique. [cité le 29 octobre 2019]. Disponible: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/fr/
109. Saluzzo J-F. La saga des Vaccins. Contre les virus: Contre les virus. Humensis; 2014. 242 p.
110. Professionnels.vaccination-info-service.fr [En ligne]. Acteurs nationaux de la vaccination. [cité le 29 octobre 2019]. Disponible: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Politique-vaccinale/Acteurs-nationaux-de-la-vaccination>
111. Pérez Rubio A, Eiros JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. Hum Vaccines Immunother. 2018;14(8):1874-82.
112. Wu NC, Lv H, Thompson AJ, Wu DC, Ng WWS, Kadam RU, et al. Preventing an Antigenically Disruptive Mutation in Egg-Based H3N2 Seasonal Influenza Vaccines by Mutational Incompatibility. Cell Host Microbe. 12 juin 2019;25(6):836-844.e5.
113. Hegde NR. Cell culture-based influenza vaccines: A necessary and indispensable investment for the future. Hum Vaccines Immunother. 15 avr 2015;11(5):1223-34.
114. Who.int [En ligne]. Vaccins antigrippaux à base cellulaire. [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/47432/bulletin_1995_73\(4\)_431-435.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/47432/bulletin_1995_73(4)_431-435.pdf?sequence=1)
115. Hindawi.com [En ligne]. Current and emerging cell culture manufacturing technologies for influenza vaccines. [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/504831/>
116. Manini I, Trombetta CM, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. Vaccines. sept 2017;5(3):18.
117. Healio.com [En ligne]. Le vaccin contre la grippe à base cellulaire 36% plus efficace que le vaccin à base d'œuf. [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.healio.com/infectious-disease/influenza/news/online/%7Ba4cfde21-1e28-493f-a7a7-5da33d1e7ddd%7D/cell-based-flu-vaccine-36-more-effective-than-egg-based-vaccine>
118. Lequotidiendumedecin.fr [En ligne]. Un accord entre Seqirus et le laboratoire Arrow pour Flucelvax tetra, premier vaccin antigrippal produit sur culture cellulaire. [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/un-accord-entre-seqirus-et-le-laboratoire-arrow-pour-flucelvax-tetra-premier-vaccin-antigrippal>
119. Sedova ES, Shcherbinin DN, Migunov AI, Smirnov IuA, Logunov Dlu, Shmarov MM, et al. Recombinant Influenza Vaccines. Acta Naturae. 2012;4(4):17-27.
120. Soema PC, Kompier R, Amorij J-P, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. Eur J Pharm Biopharm. 1 août 2015;94:251-63.
121. Sanofiflu.com [En ligne]. Flublok® Quadrivalent Influenza Vaccine. [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://sanofiflu.com/flublok-quadrivalent-influenza-vaccine.html>
122. Has-sante.fr [En ligne]. Commission de la transparence 2017- Influvac tétra. [cité le 4 novembre 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16544_INFLUVAC_TETRA_PIC_INS_Avis2_CT16544.pdf
123. Mosnier A, Launay O, Martinez L, Gavazzi G, Josset L, Crepey P, et al. Vaccin grippal quadrivalent : quels changements pour quels bénéfices ? Presse Médicale. 1 oct 2018;47(10):842-53.
124. Mesvaccins.net [En ligne]. De nouveaux vaccins grippaux inactivés quadrivalents seront disponibles en France en 2018. [cité le 4 novembre 2019]. Disponible: <https://www.mesvaccins.net/web/news/11678-de-nouveaux-vaccins-grippaux-inactives-quadrivalents-seront-disponibles-en-france-en-2018>
125. Mesvaccins.net [En ligne]. Avis relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière. [cité le 4 novembre 2019]. Disponible: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20161007_grippesaisonvaccquadrivalinactiv.pdf

126. Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *Vaccines*. 24 avr 2015;3(2):373-89.
127. Hcsp.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz®. [cité le 4 novembre 2019]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=235>
128. Mesvaccins.net [En ligne]. Grippe : les vaccins « inactivés » et « vivants atténués » auraient une efficacité équivalente chez l'adulte. [cité le 4 novembre 2019]. Disponible: <https://www.mesvaccins.net/web/news/3992-grippe-les-vaccins-inactives-et-vivants-attenués-auraient-une-efficacite-equivalente-chez-l-adulte>
129. Vidal.fr [En ligne]. FLUENZ TETRA. [modifié le 18 juin 2020; cité le 02 décembre 2019]. Disponible: https://www.vidal.fr/Medicament/fluenz_tetra_susp_p_pulv_nasal_vaccin_grippal_vivant_attenué_nasal-137046.htm
130. Ncbi.nlm.nih.gov [En ligne]. Vaccines for preventing influenza in healthy children. [cité le 04 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478137/>
131. Has-sante.fr [En ligne]. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans. [cité le 09 février 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867596/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans
132. Has-sante.fr [En ligne]. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA. [cité le 09 février 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800989/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigrip-tetra
133. Has-sante.fr [En ligne]. INFLUVAC TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière. [cité le 09 février 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere
134. Has-sante.fr [En ligne]. INFLUVAC TETRA. [cité le 09 février 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084029/fr/influvac-tetra
135. Who.int [En ligne]. Cinq idées fausses sur le vaccin antigrippal. [cité le 09 décembre 2019]. Disponible : <https://www.who.int/fr/influenza/spotlight/5-myths-about-the-flu-vaccine>
136. Professionnels.vaccination-info-service.fr [En ligne]. Prise en charge de l'anaphylaxie. [cité le 09 décembre 2019]. Disponible: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Prise-en-charge-de-l-anaphylaxie>
137. Hcsp.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=424>
138. Ecdc.europa.eu [En ligne]. Influenza vaccine effectiveness. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-effectiveness>
139. Euro.who.int [En ligne]. Vaccination contre la grippe : 7 choses à savoir. [cité le 09 décembre 2019]. Disponible: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-frequently-asked-questions>
140. Infovac.fr [En ligne]. La grippe : un problème sérieux. [cité le 10 février 2020]. Disponible: <https://www.infovac.fr/docman/79-brochure-suisse-grippe-professionnels/file>
141. Infovac.fr [En ligne]. Recommandations pour la vaccination contre la grippe. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: https://www.infovac.ch/fr/?option=com_gd&view=listing&fid=80&task=ofile
142. Beh.santepubliquefrance.fr [En ligne]. Grippe 2014-2015 : une épidémie de forte intensité. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/32-33/index.html>
143. Assurance-maladie.ameli.fr [En ligne]. Cette année encore, la grippe va faire très mal : présentation de la campagne de mobilisation. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/action/campagnes-communication/campagne-de-vaccination-antigrippale>
144. Santepubliquefrance.fr [En ligne]. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge. [modifié le 20 mai 2019; cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
145. Ameli.fr [En ligne]. Enquete : Les Français, la grippe et son vaccin.pdf. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Enquete_Les_Francais_la_grippe_et_son_vaccin.pdf

146. Ameli.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe saisonnière. [modifié le 31 janvier 2020; cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/vaccination/vaccination-grippe-saisonniere>
147. Who.int [En ligne]. Relevé épidémiologique hebdomadaire.[cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311440/WER9412.pdf>
148. Ecdc.europa.eu [En ligne]. WHO recommendations for influenza virus vaccine composition for the 2019–2020 northern hemisphere season. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/who-recommendations-influenza-virus-vaccine-composition-2019-2020-northern-hemisphere>
149. Who.int [En ligne]. Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019–2020 northern hemisphere influenza season. [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation_addendum.pdf?ua=1
150. Bonomo ME, Deem MW. Predicting Influenza H3N2 Vaccine Efficacy From Evolution of the Dominant Epitope. Clin Infect Dis. 14 sept 2018;67(7):1129-31.
151. Gonçalves E, Bonduelle O, Soria A, Loulergue P, Rousseau A, Cachanado M, et al. Innate gene signature distinguishes humoral versus cytotoxic responses to influenza vaccination. J Clin Invest. 1 mai 2019;129(5):1960-71.
152. Ordre.pharmacien.fr [En ligne]. Amélioration de la couverture vaccinale : 6 Français sur 10 favorables à la vaccination contre la grippe par les pharmaciens. [cité le 24 février 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/294281/1517774/version/2/file/CP+Vaccination+pharmaciens+Vdef.pdf>
153. Fatome T. Pour le ministre et par délégation,. 2017;6.
154. Ordre.pharmacien.fr [En ligne]. Les pharmaciens des régions Hauts-de-France et Occitanie pourront également vacciner contre la grippe à la rentrée ! [cité le 24 février 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-pharmaciens-des-regions-Hauts-de-France-et-Occitanie-pourront-egalement-vacciner-contre-la-grippe-a-la-rentree>
155. Legifrance.gouv.fr [En ligne]. Arrêté du 25 septembre 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. [cité le 24 février 2020]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037432811&dateTexte=&categorieLien=id>
156. Sanofi.fr [En ligne]. Les pharmaciens aux cotés des professionnels de santé pour la vaccination contre la grippe dès l'automne. [cité le 24 février 2020]. Disponible: <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/nos-actualites/Vaccination-contre-la-grippe-le-nouveau-role-du-pharmacien>
157. Ordre.pharmacien.fr [En ligne]. 607 000 vaccinés à l'officine à mi-parcours. [cité le 26 mars 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/607-000-vaccines-a-l-officine-a-mi-parcours>
158. Santepubliquefrance.fr [En ligne]. Santé publique France a accueilli le Comité interministériel de la santé, le 26 mars 2018. [modifié le 20 mai 2019; cité le 24 février 2020]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/sante-publique-france-a-accueilli-le-comite-interministeriel-de-la-sante-le-26-mars-2018>
159. Ordre.pharmacien.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens : les textes d'application sont parus. [cité le 24 février 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-par-les-pharmaciens-les-textes-d-application-sont-parus>
160. Ordre.pharmacien.fr [En ligne]. Vaccination à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [modifié le 23 septembre 2019; cité le 24 février 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine>
161. Legifrance.gouv.fr [En ligne]. Arrêté du 23 avril 2019 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine. [cité le 24 février 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=70CA9CDFB571E50DCC57D61C8C847239.tplgfr32s_1?cidTexte=JORFTEXT000038409892&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038409666#JORFARTI000038409899
162. Lemoniteurdespharmacies.fr [En ligne]. Développement professionnel continu. [modifié le 19 mars 2019; cité le 24 mars 2020]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/formation/dispositifs-de-formation/developpement-prof-continu.html>
163. Lemoniteurdespharmacies.fr [En ligne]. DPC pharmacien adjoint. [cité le 24 mars 2020]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/formation/dpc/je-suis-adjoint.html>

164. Cespharm.fr [En ligne]. Vaccination antigrippale à l'officine : les outils pratiques à votre disposition. [cité le 24 février 2020]. Disponible : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/2019/Vaccination-antigrippale-a-l-officine-les-outils-pratiques-a-votre-disposition>
165. Uspo.fr [En ligne]. Vaccination antigrippale, les pharmaciens font progresser la couverture vaccinale. [cité le 08 septembre 2020]. Disponible : <https://uspo.fr/vaccination-antigrippale-les-pharmaciens-font-progresser-la-couverture-vaccinale/>
166. Bretagne.ars.sante.fr [En ligne]. Grippe saisonnière : vaccination par les pharmaciens d'officine pour certaines populations. [cité le 02 avril 2020]. Disponible: <http://www.bretagne.ars.sante.fr/grippe-saisonniere-vaccination-par-les-pharmaciens-dofficine-pour-certaines-populations>
167. Francetvinfo.fr [En ligne]. Forte hausse de la vaccination contre la grippe cet hiver, notamment grâce l'extension de la vaccination en pharmacie. [cité le 02 avril 2020]. Disponible : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/grippe/forte-hausse-de-la-vaccination-contre-la-grippe-cet-hiver-notamment-grace-l-extension-de-la-vaccination-en-pharmacie_3813085.html
168. Legeneraliste.fr [En ligne]. Un million de patients ont été vaccinés contre la grippe en pharmacie. [cité le 08 septembre 2020]. Disponible : <https://www.legeneraliste.fr/actu-medicale/un-million-de-patients-ont-ete-vaccines-contre-la-grippe-en-pharmacie>
169. Francebleu.fr [En ligne]. Plus de dix millions de Français déjà vaccinés contre la grippe. [modifié le 05 février 2020; cité le 8 septembre 2020]. Disponible : <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/plus-de-dix-millions-de-francais-deja-vaccines-contre-la-grippe-1580873539>
170. Ameli.fr [En ligne]. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2019-2020. [Cité le 31 mars 2020]. Disponible : [https://www.ameli.fr/sage-femme/exercice-liberal/services-patients/vaccination-grippe-saisonniere#:~:text=La%20grippe%20est%20une%20maladie,\(source%20Enqu%C3%AAte%20p%C3%A9rinatale%20016\).](https://www.ameli.fr/sage-femme/exercice-liberal/services-patients/vaccination-grippe-saisonniere#:~:text=La%20grippe%20est%20une%20maladie,(source%20Enqu%C3%AAte%20p%C3%A9rinatale%20016).)
171. Lemoniteurdespharmacies.fr [En ligne]. Vaccination contre la grippe : l'élargissement à tous les adultes en bonne voie. [cité le 31 mars 2020]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/vaccination-contre-la-grippe-l-elargissement-a-tous-les-adultes-en-bonne-voie.html>
172. Vaccination-info-service.fr [En ligne] Calendrier des vaccinations 2020. [cité le 31 mars 2020]. Disponible: <https://vaccination-info-service.fr/>
173. Has-sante.fr [En ligne]. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. [cité le 09 juillet 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
174. Geres.org [En ligne]. Que faire en cas d'AES ? [cité le 30 mars 2020]. Disponible: <https://www.geres.org/que-faire-en-cas-daes/>

ANNIC Mathilde – Bilan 2020 de la mise en place de la vaccination antigrippale en officine dans un panel de pharmacies de Bretagne.

164 feuilles, 28 figures, 12 tableaux, 30 cm.

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2020 ; N°

La grippe est une infection virale saisonnière qui survient tous les ans en fin et début d'année et qui touche 2 à 6 millions de Français par an. Celle-ci n'est pas anodine puisqu'elle engendre un nombre non négligeable de décès chaque année en France, la moyenne étant de 10 000 décès par an. Les décès touchent très particulièrement les personnes de plus de 65 ans ainsi que les personnes souffrant d'une pathologie chronique.

La vaccination est le meilleur outil pour lutter contre ces décès qui se veulent évitables. Cependant, la couverture vaccinale chez cette population à risque est encore trop faible aujourd'hui.

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé de proximité ayant un rôle clé dans l'information et la promotion de la vaccination. C'est pourquoi, une phase d'expérimentation de la vaccination antigrippale a été menée pendant deux ans au sein des pharmacies volontaires de quatre régions françaises afin de permettre une augmentation de la couverture vaccinale chez les personnes à risque. Le bilan de cette expérimentation s'est montré très positif et a ainsi permis l'élargissement de cette pratique au sein des pharmacies volontaires sur l'ensemble du territoire national en 2020.

Cette thèse a pour but de relayer le retour d'expérience des pharmaciens d'officine de Bretagne ayant mis en place ce dispositif, mais également comment ce dernier a été instauré au sein de ces officines. Grâce à ce bilan, des précautions pour les prochaines campagnes de vaccination ainsi que des perspectives d'avenir ont été mentionnées.

The flu is a seasonal viral infection that occurs every year at the end and beginning of the year and which affects 2 to 6 million French people per year. This is not trivial since it causes a significant number of deaths each year in France, the average being 10 000 deaths per year. Deaths particularly affect people over 65 as well as people with a chronic pathology.

Vaccination is the best tool to fight against these preventable deaths. However, vaccination coverage in this at-risk population is still too low today.

Pharmacists are health professionals with a key role in informing and promoting vaccination. That is why an influenza vaccination trial phase was carried out for two years in volunteer pharmacies in four French regions in order to increase vaccination coverage in people at risk. The results of this experiment turned out to be very positive and thus enabled the expansion of this practice within voluntary pharmacies throughout the country in 2020.

The aim of this thesis is to relay the feedback from the dispensary pharmacists in Brittany who implemented this device, but also how it was introduced within these dispensaries. Thanks to this assessment, precautions for the next vaccination campaigns as well as future prospects have been announced.

Rubrique de classement : Pharmacie-Virologie-Grippe-Vaccination antigrippale à l'officine

Mots-clés : Virologie ; Virus Influenza ; Grippe saisonnière ; Diagnostic ; Complications ; Traitements ; Vaccination ; Pratique officinale ; Nouvelle mission ; Officine ; Bilan ; Retour d'expérience ; Bretagne.

Mots-clés anglais MeSH : Virology ; Influenza Virus ; Seasonal flu ; Diagnostic ; Complications ; Treatments ; Vaccination ; Pharmacy practice ; New mission ; Pharmacy ; Assessment ; Feedback ; Brittany.

Président : Madame Sophie Tomasi

JURY :
 Assesseurs : Madame Latifa Bousarghin (Directrice de thèse)
 Monsieur Eric Valeau (Membre du jury)
