



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**VACCINCLIC - CREATION ET EVALUATION D'UN SITE WEB POUR
REONDRE SCIENTIFIQUEMENT AUX FREINS DES PATIENTS
HESITANT A SE FAIRE VACCINER**

Revue systématique de la littérature, conception du site web VaccinClic et évaluation
de son acceptabilité auprès des infirmiers, pharmaciens et sages-femmes

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 2019 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Corentin MERLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Patrick LEROUGE

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Anita TILLY - DUFOUR

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS..... 5

1 - INTRODUCTION..... 7

1.1 L'hésitation vaccinale7

1.1.1 Définition de l'hésitation vaccinale7

1.1.2 La montée de l'hésitation vaccinale7

1.1.3 La place des professionnels de santé...10

1.1.4 ... Et leurs difficultés.....12

1.2 La place d'Internet auprès des professionnels de santé.....13

1.3 Revue des ressources Internet fiables sur la vaccination.....15

1.3.1 Vaccination-info-service15

1.3.2 InfoVac-France.....16

1.3.3 Les limites de ces sites.....17

1.3.4 Autres18

1.4 Objectifs du travail de thèse.....18

2 - METHODE 19

2.1 Revue systématique20

2.1.1 Sources20

2.1.2 Critères d'éligibilité.....20

2.1.3 Stratégie de recherche.....22

2.1.4 Sélection des études.....23

2.1.5 Données et extraction des données23

2.1.6 Évaluation du risque de biais.....23

2.1.7 Synthèse des données24

2.1.8 Partage du travail de recherche.....24

2.2 Construction du site web26

2.2.1 Cahier des charges26

2.2.2	Choix du nom du site web	27
2.2.3	Comité éditorial	27
2.2.4	Construction de l’outil informatique	27
2.2.5	Cadre législatif.....	29
2.2.6	Financement de l’outil.....	30
2.2.7	Finalisation du site web	30
2.2.8	Système de mise à jour	31
2.3	Etude pilote d’acceptabilité	32
2.3.1	Type d’étude	32
2.3.2	Objectif de l’étude	32
2.3.3	Population cible	32
2.3.4	Création du questionnaire pour le recueil des données.....	32
2.3.5	Autorisations légales.....	34
2.3.6	Diffusion du questionnaire	34
2.3.7	Critères d’exclusion.....	35
2.3.8	Plan d’analyses statistiques	35
3	- RESULTATS	39
3.1	Résultats de la revue systématique de la littérature.....	39
3.1.1	Sélection des revues.....	39
3.1.2	Caractéristiques et résultats des revues incluses.....	40
3.1.3	Qualité méthodologiques des revues incluses	40
3.2	Conception du site Web	41
3.2.1	Pictogrammes d’illustration des menus	41
3.2.2	Design et structure du site Web	42
3.2.3	Le référencement	45
3.2.4	Réalisation du Sitemap	48
3.2.5	Coût financier	48
3.2.6	Autres	49
3.3	Résultats de l’étude pilote d’acceptabilité.....	49
3.3.1	Caractéristiques de la population.....	49
3.3.2	Représentativité de l’échantillon	51
3.3.3	Pratique vaccinale et hésitation vaccinale selon les répondeurs.....	51
3.3.4	La crédibilité du site VaccinClic	53

3.3.5	Le design, la navigabilité et le contenu du site VaccinClic	54
3.3.6	Conclusion et utilisation future du site VaccinClic	56
3.3.7	Résultats des analyses univariées	57
3.3.8	Résultats des commentaires libres	61

4 - DISCUSSION 63

4.1 Discussion de la revue systématique63

4.1.1	Résultat principal.....	63
4.1.2	Synthèse des niveaux de preuves.....	63
4.1.3	Discussion de la méthode : les forces et les limites.....	64
4.1.4	Littérature externe.....	65

4.2 Discussion du site VaccinClic66

4.2.1	Résultat principal.....	66
4.2.2	L'intérêt et la place de VaccinClic	66
4.2.3	Forces et limites.....	70
4.2.4	Utilisation du site : les premières données de Google Analytics.....	73

4.3 Discussion de l'étude d'acceptabilité73

4.3.1	Principaux résultats.....	73
4.3.2	Discussion de la méthode et des résultats.....	74
4.3.3	Les limites	78

4.4 Perspectives du projet VaccinClic80

4.4.1	La diffusion du site.....	80
4.4.2	Pistes d'amélioration suite aux commentaires libres.....	81
4.4.3	La labellisation	82
4.4.4	La mise à jour des données.....	82

CONCLUSION 83

BIBLIOGRAPHIE 85

ANNEXES 93

LISTE DES ABREVIATIONS

AA = Antoine ANDRE
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
AMSTAR = Assessment of Multiple Systematic Reviews
ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AT = Docteur Anita TILLY - DUFOUR
CDC = Centers for Disease Control and prevention
CEMG = Collège des Enseignants de Médecine Générale
CM = Corentin MERLE
CNGE = Collège National des Généralistes Enseignants
CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSS = Cascading Style Sheet
DGS = Direction Générale de la Santé
DRESS = Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
ECDC = European Centre for Disease prevention and Control
HAS = Haute Autorité de Santé
HCSP = Haut Conseil de Santé Publique
HTML = HyperText Markup Language
INCa = Institut National du Cancer.
INPES = Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
InVS = Institut de Veille Sanitaire.
MG = Médecin Généraliste
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PDS = Professionnels de santé
PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
SAGE = Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur le vaccination de l'OMS
SF = Sage-femme
SFP = Société Française de Pédiatrie
SPILF = Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
URPS = Unions Régionales des Professionnels de Santé
URL = Uniform Resource Locator (appelé aussi « adresse web »)

1 - INTRODUCTION

« Selon les estimations de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la vaccination permet d’éviter chaque année plus de 2 à 3 millions de décès, ce qui en fait l’un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé.(1) 1.5 millions de vies supplémentaires pourraient être sauvées chaque année en améliorant la couverture vaccinale.(2) Pourtant, la méfiance des citoyens ne cesse de s’accroître. « L’hésitation vaccinale » fait partie des 10 grandes menaces dont l’OMS prévoit de faire face en 2019.(2)

1.1 L’hésitation vaccinale

1.1.1 Définition de l’hésitation vaccinale

L’hésitation vaccinale est définie par le SAGE (Groupe Stratégique Consultatif d’Experts sur la vaccination de l’OMS) comme un retard dans l’acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité des services de vaccination.(3) De nombreux facteurs (psychologiques, culturels, sociaux, économiques etc.) interviennent : il s’agit d’un phénomène complexe. (3)

Plusieurs modèles ont été proposés afin de catégoriser les individus hésitant à se faire vacciner. Leur point commun est que ces individus constituent un groupe très hétérogène, avec un continuum allant du refus complet de tout vaccin à la demande active de vaccination.(4) Plusieurs études ont été également réalisées afin d’identifier les nombreux freins à la vaccination, dont une revue systématique de la littérature réalisée en 2014 qui a servi d’appui au projet VaccinClic.(5)

1.1.2 La montée de l’hésitation vaccinale

L’hésitation vaccinale est un phénomène grandissant depuis le début du XXIe siècle. Plusieurs crises sanitaires se sont succédées en France affaiblissant la crédibilité des autorités sanitaires (affaires du

1. INTRODUCTION

sang contaminé, de la vache folle et du Médiator).(6) Des polémiques sur certains vaccins, largement relayées par les médias, s'y sont ajoutées (l'hépatite B en 1998, la grippe A(H1N1) en 2009 et le papillomavirus en 2013) et ont contribué à mettre en doute l'innocuité des vaccins.(7,8)

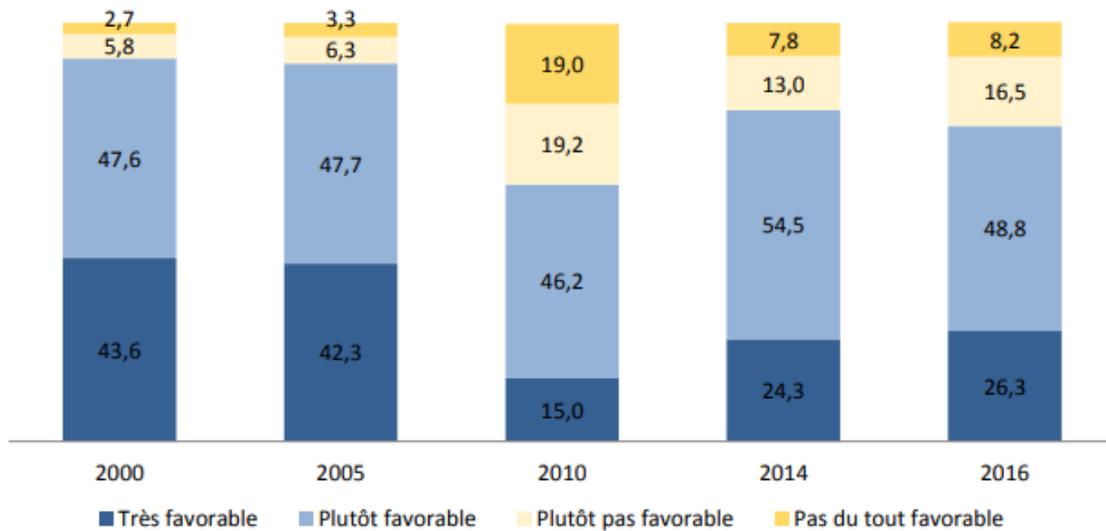
La nouvelle génération d'Internet « Web 2.0 »¹ participe à ce phénomène. Il permet à tout individu (non qualifié) de créer et de diffuser des informations à grande vitesse, sans aucun contrôle, avec des contenus souvent subjectifs et émotionnels sur la vaccination.(9,10) Les lobbyistes anti-vaccinaux se sont activement emparés d'Internet et des réseaux sociaux afin de diffuser leurs messages, avec des techniques de communication bien rodées.(11) Au final, les idées reçues et les polémiques, relayées et amplifiées par les médias sociaux, alimentent les doutes et créent un climat anxieux.(6)

Tous ces facteurs tendent à modifier la perception des avantages et des risques des vaccins. La vaccination est en effet victime de son succès, car en faisant disparaître certaines maladies, elle en a fait oublier leur gravité. La crainte des effets secondaires devient supérieure à la crainte des risques liés aux infections, inversant la balance bénéfice-risque perçue. (12)

La conséquence directe est la perte de confiance grandissante à l'égard de la vaccination. Selon l'enquête "Baromètre Santé" de 2016 réalisée par Santé publique France, 24.7% des 18-75 ans sont défavorables à la vaccination en général alors qu'ils n'étaient que 8.5% en 2000. Parmi les interrogés, 41.5% rapportent être défavorables à un ou plusieurs vaccins en particulier. (7)

¹ Le « Web 2.0 » correspond à la nouvelle génération d'applications sur internet caractérisée par plus de simplicité et d'interactivité. Les internautes deviennent actifs et créent du contenu, le commentent et le partagent notamment via des forums de discussions, blogs ou les médias sociaux (Facebook, Twitter, Wikipedia, Youtube etc.). On parle également de « Web participatif ».

Evolution de l'adhésion à la vaccination en général (pourcentage chez les 18-75 ans) : (13)



L'impact des différentes polémiques vaccinales est bien visible. Une chute importante de l'adhésion à la vaccination est survenue en 2010 à la suite de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1). En 2016, les vaccins qui recueillent le plus d'opinions défavorables sont ceux contre la grippe saisonnière (15.4%), l'hépatite B (13.0%) et le papillomavirus (5.8%), c'est-à-dire ceux qui ont fait l'objet de diverses polémiques.(13)

L'hésitation vaccinale n'est pas propre à la France. Selon une enquête menée auprès de 65 000 personnes dans 67 pays différents en 2016, on constate que l'hésitation vaccinale affecte de nombreux pays, notamment sur la question de la sécurité vaccinale. La France est en tête. Il faut noter toutefois que le sentiment général à l'égard des vaccins reste globalement positif.(14) (ANNEXE N°1 page 94)

L'hésitation vaccinale n'est pas, non plus, propre aux patients. Une enquête française (*Verger et al.*) réalisée en 2015 auprès de 1582 médecins généralistes révèle qu'un médecin sur quatre estime que certains vaccins recommandés par les autorités ne sont pas utiles et, pour un sur cinq, que les enfants sont vaccinés contre trop de maladies. Près de 20% ne font pas confiance au ministère de la santé et 10% aux agences de santé publique.(15) De même, selon une enquête auprès des 94 sages-femmes du

Maine-et-Loire en 2017, plus d'un tiers des participantes trouvent que les enfants sont vaccinés contre trop de maladies et que certains vaccins recommandés ne sont pas utiles.(16)

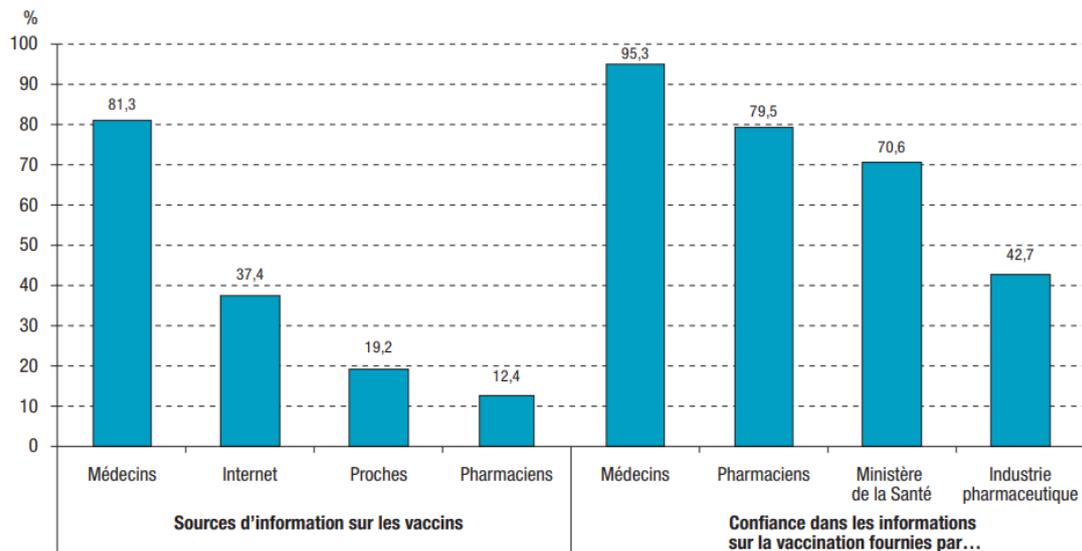
La principale conséquence de l'hésitation vaccinale est l'insuffisance de la couverture vaccinale (CV). Celle-ci est constatée pour la vaccination contre la grippe, le méningocoque C, le papillomavirus, le ROR, le pneumocoque et l'hépatite B dont les taux de CV sont inférieurs aux objectifs de santé publique fixés par la loi de 2004 (objectif de 95% aux âges appropriés pour les vaccinations recommandées en population générale et de 75% pour la grippe dans les groupes à risque).(17,18) Les faibles taux de couverture vaccinale sont à l'origine d'épidémies d'infections dont l'incidence avait nettement diminué, comme celle de rougeole en France qui a compté 24 000 cas de 2011 à 2016 dont dix décès. Ils sont également délétères sur l'épidémiologie et sur les aspects cliniques de certaines infections (glissement épidémiologique vers des classes d'âge plus élevées qui sont plus à risque de complications) (12,19)

1.1.3 La place des professionnels de santé...

Le manque d'informations sur la vaccination est un frein régulièrement cité par les patients hésitants (5) qui évoquent des difficultés à trouver des sources fiables et impartiales sur les avantages et les risques de la vaccination.(20)

Les professionnels de santé sont la première source d'informations concernant les vaccins. Selon le baromètre Santé 2016, 81.3% des parents déclarent s'informer auprès d'un médecin pour obtenir des informations sur les vaccinations. Il est également la source d'informations envers laquelle ils ont le plus confiance : 95.3% déclarent faire confiance aux informations apportées par celui-ci, suivi des pharmaciens (79.5%). (7)

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



Source : Baromètre santé 2016, Santé publique France.

Cette relation de confiance fait des professionnels de santé un élément déterminant dans la décision de se faire vacciner. D'ailleurs, les parents qui citent les professionnels de santé comme source d'informations vaccinent davantage leurs enfants que les autres.(21) Les données de la littérature montrent également que la recommandation d'un vaccin par un professionnel de santé a une influence statistiquement significative sur la vaccination.(22,23)

Récemment, les compétences en matière de vaccination ont été élargies pour certains professionnels de santé. En effet, face à des objectifs de couverture vaccinale non atteints (notamment contre la grippe saisonnière), le comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination a recommandé en 2016 d'élargir les personnels habilités à pratiquer la vaccination en s'appuyant sur les interventions des sages-femmes, infirmiers et pharmaciens.(24) Ceci a fait l'objet de nouvelles recommandations par la HAS en 2018.(25) Ainsi à ce jour, les sages-femmes sont autorisées à pratiquer certaines vaccinations chez les femmes, chez les nourrissons et dans l'entourage de l'enfant ou de la femme enceinte. Les infirmiers sont autorisés à pratiquer toute vaccination sur prescription médicale, ainsi que le vaccin antigrippal (dans les populations définies par arrêté). Enfin, depuis mars 2019, les

pharmaciens sont désormais habilités à réaliser le vaccin antigrippal (dans les populations fixées par arrêté). (25,26)

1.1.4 ... Et leurs difficultés

Les professionnels de santé sont fréquemment confrontés aux questions des patients sur la vaccination. En 2016, plus d'un tiers des parents recherchaient des informations sur Internet (7), où le risque de trouver des informations inexactes voire « anti-vaccin », est élevé.(10)

En 2016, alors que les pharmaciens ne vaccinaient pas encore, une thèse (auprès de 234 pharmaciens du Nord Pas-de-Calais) révélait que 79% d'entre eux déclaraient être parfois ou souvent questionnés sur les vaccins, mais seulement 52% se sentaient suffisamment formés et informés pour y répondre.(27)

Pour les infirmières et les sages-femmes, les contraintes de temps, la charge de travail, le manque de formation et le manque de ressources fiables à disposition sont autant de raisons qui expliquent les difficultés à faire face aux patients hésitants. (28)

L'étude de *Verger et al.* montre que 18% des médecins généralistes français interrogés ne se sentent pas ou peu confiants pour expliquer la sécurité des vaccins. Ce taux monte à 57% quand il s'agit d'expliquer le rôle des adjuvants.(15)

Or, les études révèlent que les professionnels de santé (médecins et infirmières) recommandent davantage un vaccin lorsqu'ils maîtrisent ses avantages et ses risques.(15,28) Ces derniers doivent donc disposer de ressources fiables, facilement disponibles et mises à jour régulièrement afin de pouvoir répondre aux croyances et aux questions des patients. (29) C'est ce qui ressort d'une enquête réalisée en 2014 auprès des médecins généralistes français, qui montre que 79% jugeraient utile d'avoir un argumentaire destiné aux professionnels de santé sur les bénéfices et risques de chaque vaccin.(7)

1.2 La place d'Internet auprès des professionnels de santé

La médecine est une discipline complexe et les questions qu'un professionnel se pose sont fréquentes. Selon une revue de la littérature de 2007, les médecins se posent en moyenne 4.7 questions tous les 10 patients. Cependant, le manque de temps constitue le principal frein à la recherche d'informations.(30)

Pour les médecins généralistes, cette recherche n'est pas facilitée par les conditions d'exercice : le nombre moyen de problèmes à prendre en charge est de 2.1 par consultation dans un temps imparti de 16.3 minutes en moyenne.(31) Elle n'est pas plus évidente pour les autres professionnels de santé, comme les pharmaciens pour lesquels le temps au comptoir est limité.

Les études récentes montrent qu'Internet est devenu l'une des sources principales d'informations utilisées par les professionnels de santé. Le CESSIM (Centre d'Etudes Sur les Supports de l'Information Médicale) et l'IPSOS réalisent chaque année un « baromètre annuel des usages digitaux des professionnels de santé ». En 2016, 71% des MG, 68% des pharmaciens et 62% des médecins des autres spécialités utilisent au moins une fois Internet par jour. Ces chiffres sont en constante augmentation. La recherche sur Internet se place en 3^e position des moyens d'informations pour les médecins généralistes (après la presse médicale et les échanges avec les confrères) et les pharmaciens (après la presse de l'officine et la parution des organismes officiels).(32) La recherche d'informations scientifiques est la première raison de l'utilisation d'Internet.(33)

Toutefois, certains professionnels sont freinés dans l'utilisation d'Internet comme outil de recherche documentaire par le manque de temps, la difficulté à trier les informations disponibles, les doutes sur la fiabilité des informations et la barrière linguistique (informations en anglais).(34) La qualité des informations sur la santé disponibles sur Internet nécessite d'être vigilant. Une revue de la littérature

de 2002 a montré que le taux de sites web santé jugés « inexacts » varie entre 15% et 38% selon les études.(35) Les informations d'Internet sur la vaccination ne sont pas épargnées par ce risque d'erreur, notamment avec la présence de contenus anti-vaccinaux. (11,36) La HAS a établi à ce sujet une revue des outils existants afin d'évaluer la qualité de l'information de santé diffusée sur Internet (37), ainsi qu'un guide pour effectuer une recherche médicale de qualité.(38) Pourtant, selon une thèse de 2016 réalisée en Gironde, les sites grand public (Wikipédia, forums de santé...) étaient la 2^e source d'informations la plus utilisée par les MG, ce qui révèle un besoin d'obtenir rapidement l'information parfois au détriment de sa fiabilité.(39)

La recherche d'informations de qualité est pourtant essentielle pour la pratique d'une médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based-Medecine*). Dans cet objectif, émergent depuis plusieurs années des outils numériques appelés « systèmes d'aide à la décision médicale » (SADM). Les SADM ont pour but de fournir aux cliniciens des connaissances appropriées à la situation, correctement filtrées, afin d'améliorer la qualité des soins prodigués aux patients. Leurs fonctions sont variées (aides au diagnostic, aide à la prescription, accès en ligne à des informations de référence, rappels automatiques etc.).(40) Parmi les outils disponibles en ligne, on peut citer par exemple les sites *Antibiocllic* (41), *Aporose* (42), *Gestacllic* (43), *Ophtalmoclic* (44), *Pediadoc* (45)...mais il en existe bien d'autres. Un espace collaboratif créé par des médecins généralistes (*kitmedical.fr*) propose un répertoire des outils numériques accessibles et utiles à la médecine générale. (46)

1.3 Revue des ressources Internet fiables sur la vaccination

Avant de concevoir ce projet, un tour d'horizon des différentes ressources Internet traitant de la vaccination a été réalisé. L'objectif était d'évaluer l'intérêt et la place disponible pour un outil, destiné aux professionnels de santé, qui serait spécifiquement dédié aux réponses scientifiques face aux questions des patients hésitant à se faire vacciner. Le descriptif de l'ensemble des sites traitant de la vaccination est disponible en **ANNEXE N°2 page 95**. Au début de ce travail de thèse, aucun ne traitait spécifiquement de l'hésitation vaccinale. A ce jour, deux sites existent (présentés ci-dessous) mais ils présentent des limites justifiant la place de VaccinClic.

1.3.1 Vaccination-info-service

1.3.1.1 Espace grand public

Vaccination-info-service est le premier site institutionnel sur la vaccination destiné au grand public. Il est géré par l'agence Santé Publique France, et a été lancé en mars 2017. De nombreux organismes (l'ANSM, la HAS, le Collège de Médecine Générale, la SPILF, la SFP...) ont contribué à sa réalisation. Il n'a pas de lien d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. Son principal objectif est de répondre aux questions les plus courantes sur la vaccination et les vaccins en France. C'est probablement le site le plus complet et le mieux réalisé dans ce domaine. Les thèmes sont multiples (historique, principe, modalités, efficacité et sécurité des vaccins, politique vaccinale, maladies prévenues, questions fréquentes sur la vaccination, etc.). Les réponses sont concises, claires et adaptées à la population ciblée, accompagnées d'infographies et de vidéos pédagogiques. (47)

1.3.1.2 Espace professionnel

Professionnel-vaccination-info-service est le versant professionnel du site, destiné à tous les professionnels de santé acteurs de la vaccination (médecins, pharmaciens, sages-femmes et infirmiers). Il a été conçu notamment par l'ANSM, la DGS, la HAS, l'INCa, la CNAMTS et un groupe de spécialistes des professions citées ci-dessus. Il est indépendant de l'industrie pharmaceutique. L'objectif du site est de regrouper les informations scientifiques fiables et de les mettre à disposition des professionnels de santé afin de les aider à répondre aux questions générales ou pratiques des patients sur la vaccination. En plus de nombreux thèmes en lien avec l'hésitation vaccinale, le site aborde les aspects pratiques de la vaccination (calendrier, co-administrations, schéma de vaccination, vaccination des populations spécifiques par exemple).(48)

1.3.2 InfoVac-France

Infovac.fr est une plateforme d'information et de consultation sur les vaccins. Il s'agit d'un site officiellement reconnu et soutenu par la Société Française de Pédiatrie (qui a participé à sa création) et l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Il est constitué d'un réseau d'experts (pédiatres avec une expertise particulière en maladies infectieuses ou en vaccinations) dont le rôle est de répondre rapidement, objectivement et scientifiquement aux questions sur la vaccination que se posent les médecins. Le site propose également un bulletin mensuel d'informations contenant les nouvelles recommandations, des conseils d'utilisation, les nouveaux vaccins, les ruptures de stock et des points épidémiologiques entre autres.(49)

Suite aux nouvelles mesures concernant l'obligation vaccinale, InfoVac a réalisé en juillet 2017 une enquête sur l'hésitation vaccinale auprès de ses adhérents.(50) A partir des principaux freins recueillis, les experts ont rédigé de courtes réponses aux questions les plus fréquentes, principalement basées sur les données des autorités référentes. Celles-ci sont réparties en deux catégories : « Questions les plus

fréquentes sur l'intérêt de la vaccination » et « Questions les plus fréquentes sur les dangers de la vaccination ».

1.3.3 Les limites de ces sites

Premièrement, le site *vaccination-info-service* (puis son espace professionnel) et l'onglet « hésitation vaccinale » d'*InfoVac* n'existaient pas lors de la création du projet VaccinClic début 2017.

L'indépendance, vis-à-vis des industries, des membres responsables de la rédaction du site *vaccination-info-service* peut être garantie. Etant sous l'égide de Santé Publique France, ce site applique le principe de déclaration publique des liens d'intérêts, et assure que toute personne qui lui apporte son concours ne présente pas d'intérêts susceptibles de compromettre son indépendance (*article L1451-1 à 4 du code de la santé publique*).^(51,52) Les experts d'*InfoVac* se déclarent eux aussi indépendants des firmes pharmaceutiques. Cependant, les liens d'intérêt déclarés sont pour certains nombreux et aucune politique de gestion des liens d'intérêts n'est présentée.

La dépendance à l'Etat et aux autorités sanitaires est claire pour le site *vaccination-info-service*. En revanche, les experts de *InfoVac* sont indépendants des autorités de santé.

Aucune méthode de recherche n'est disponible pour les deux sites. *InfoVac* se base principalement sur les avis des institutions concernant l'hésitation vaccinale. Pour le site *vaccination-info-service*, il est retrouvé les avis des institutions mais aussi des données scientifiques provenant soit d'essais cliniques, soit de revues systématiques, soit des deux de façon variable selon les sujets. Les données sont difficilement vérifiables car aucun repère n'est indiqué pour relier l'information à la source scientifique dont elle provient. Pour les deux sites, les données ne sont pas exhaustives.

1.3.4 Autres

De nombreux autres sites traitant de la vaccination existent : le site de l'InVS-Santé Publique France, le site Mesvaccins.net, le guide des vaccinations 2012 de l'INPES, le *Green Book*, le site de l'institut Pasteur, le site du Haut Conseil de Santé Publique, le site de l'ANSM, le site de l'assurance maladie, le site du CDC, le site de l'ECDC et le site de l'OMS. Aucun n'est spécifique aux freins à la vaccination. Leurs descriptions et leurs limites sont décrites en ANNEXE N°2 page 95.

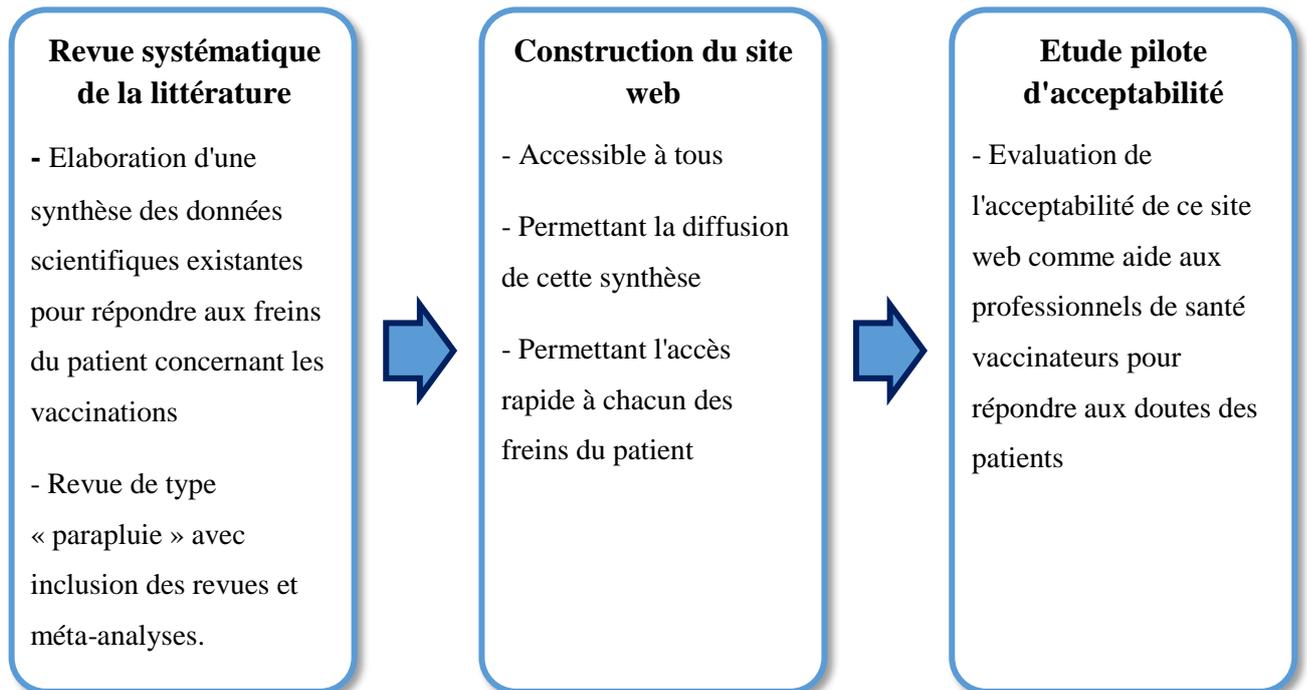
1.4 Objectifs du travail de thèse

L'objectif principal est d'apporter des informations scientifiques fiables, de manière indépendante et objective, aux professionnels de santé pour répondre aux doutes des patients sur les vaccins. Cet objectif principal sous-tend des objectifs secondaires :

- Un contenu scientifique valide et fiable, avec une présentation objective des résultats.
- La construction d'un outil pratique, utilisable en consultation, en libre accès et indépendant des autorités et de l'industrie.
- Un outil évaluable par les professionnels de santé afin de poursuivre son amélioration. » (53)

2 - METHODE

« Ce travail de thèse se décompose en 3 grandes parties :



Cette thèse résulte d'une contribution collective de deux internes de médecine. Les recherches pour la revue systématique et les étapes de construction du site web ont été partagées équitablement entre les deux internes. La dernière étape, l'étude pilote d'acceptabilité, a été menée sur deux populations différentes à partir d'un questionnaire commun. L'introduction et la méthode ont été rédigées conjointement, mais de manière à pouvoir apprécier la part personnelle de chacun des thésards. Les résultats et la discussion ont fait l'objet d'une rédaction séparée.

2.1 Revue systématique

Une revue de la littérature a été menée en se basant sur les critères méthodologiques d'élaboration d'une revue systématique PRISMA(54) (ANNEXE N°4 page 102). Une recherche a été effectuée pour chaque frein du patient aux vaccinations identifié dans la revue de littérature de Mahé (5).

2.1.1 Sources

Les recherches ont été effectuées grâce à l'accès distant aux ressources électroniques du service commun de la documentation de l'université de Lille. Les bases de données *Medline* (moteur de recherche *Pubmed*) et *Cochrane library* ont été consultées. La recherche a été complétée avec la littérature grise scientifique en incluant les avis des autorités de santé et des autres autorités compétentes (en fonction du frein étudié).

2.1.2 Critères d'éligibilité

2.1.2.1 Critères d'inclusion

La recherche a été effectuée jusqu'au 31 octobre 2018. Le protocole défini ici a été élaboré préalablement. Les revues systématiques et méta-analyses ont été sélectionnées, ainsi que les revues narratives (en fonction du sujet, cf. ci-dessous) qui permettaient d'apporter un élément de réponse aux freins du patient sur les vaccinations. Seules les revues portant sur les vaccins recommandés en population générale¹ et celles effectuées sur les humains ont été incluses². Les publications en français et en anglais ont été sélectionnées.

Il a été considéré comme systématique toute revue ayant une partie « méthode » incluant au minimum les méthodes de recherche avec une approche systématique. Il a été considéré comme narrative toute

¹A l'exception de la vaccination antigrippale pour laquelle la recherche sur l'efficacité a été élargie aux enfants et aux adultes en bonne santé, aux femmes enceintes et aux professionnels de santé.

² Sauf pour le sujet sur l'expérimentation animale.

revue avec une méthode non systématique ou dont la méthode n'était pas disponible lors de la lecture de l'article. Les auteurs n'ont pas été contactés pour obtenir plus d'informations sur leurs méthodes de recherche.

Pour les sujets évaluant l'efficacité ou les effets secondaires d'une intervention, seules les revues ayant une approche systématique ont été gardées dans le but d'obtenir des conclusions plus fiables du fait de leur méthode de recherche (standardisée, précise et transparente) en minimisant les biais ainsi que le risque de parti pris.

En revanche, les revues narratives ont été incluses pour les autres sujets car ces sujets nécessitent uniquement un rappel des connaissances disponibles. Les risques de biais et de parti pris, liés à l'absence de méthode systématique, sont moins délétères pour la qualité de l'information.

Sujets avec une méthode de recherche systématique et avec <u>exclusion</u> des revues narratives	Sujets avec une méthode de recherche systématique et avec <u>inclusion</u> des revues narratives
<ul style="list-style-type: none"> × L'immunité naturelle VS vaccinale × L'efficacité des vaccins × L'efficacité des méthodes alternatives × Les fausses contre-indications × Les méthodes pour faciliter l'accès à la vaccination × La peur des composants du vaccin × Les adjuvants × Le risque de diabète de type 1 × Le risque de sclérose en plaques × Le risque de syndrome de Guillain Barré × Le risque d'autisme × Le risque de mort subite du nourrisson × Le risque d'anaphylaxie × La gestion de la peur de la piqûre × Les effets secondaires des vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> × Les barrières religieuses × L'expérimentation animale × Les méthodes de surveillance × La communication avec un patient hésitant × La politique vaccinale × Les ruptures de stock × Les conflits d'intérêts et le lobbying × Les capacités du système immunitaire du nourrisson × Les informations contradictoires × Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner × L'immunité de groupe

Les pages sur les maladies prévenues par la vaccination, les compositions des vaccins, le coût des vaccins et de la politique vaccinale, les avantages de la vaccination, ainsi que les pages définissant les termes utilisés dans le reste du site (le lexique, les différentes mesures de l'efficacité vaccinale et l'épidémiologie vaccinale) n'ont pas fait l'objet d'une recherche systématique.

2.1.2.2 Critères d'exclusion

Des critères d'exclusion ont été appliqués à l'ensemble des sujets. Pour certains sujets, il a été nécessaire d'ajouter des critères d'exclusion spécifiques (ces critères supplémentaires ont été signalés sur la page web spécifique au sujet abordé). De manière générale, ont été exclus :

- Les articles dont le texte n'était pas disponible gratuitement via l'accès fourni par l'université de Lille.
- Les études dont la méthodologie disponible ne laissait pas supposer une recherche systématique pour les sujets évaluant l'efficacité ou les effets secondaires d'une intervention.
- Les études portant uniquement sur les pays non développés.
- Les études n'apportant pas de réponse aux freins du patient.
- Pour les sujets sur les vaccinations (efficacité, effets secondaires) : les études portant uniquement sur les vaccins non disponibles en France ou sur des groupes à risques, les études d'immunogénicité sans résultat sur l'efficacité clinique, les études comparant plusieurs schémas de vaccination ou deux vaccins entre eux, les études portant sur les vaccins non recommandés en population générale, ainsi que les études portant uniquement sur les analyses coût-efficacité.

2.1.3 Stratégie de recherche

Les équations de recherche ont été élaborées à l'aide des synonymes MeSH proposés par l'outil HeTOP (Health Terminology / Ontology Portal) développé par l'équipe du CISMEF (Catalogue des Index des Sites Médicaux Francophones) et disponible sur le site du CHU de Rouen. Des combinaisons de mots clés ont été utilisées pour trouver les revues pertinentes. Par exemple, pour la sélection des revues

systematiques et méta-analyses sur l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique, les mots-clés suivants ont été utilisés : (vaccin* OR immuniz*) AND (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (pneumococc* OR PCV* OR Streptococcus pneumoniae). L'ensemble des équations de recherche est disponible en annexe (ANNEXE N°3 page 100).

2.1.4 Sélection des études

Un premier auteur (CM ou AA) a examiné les titres, les résumés puis le texte intégral. Un deuxième auteur (CM ou AA) a vérifié l'éligibilité de chaque étude sélectionnée par le premier auteur. En cas de désaccord persistant après discussion, l'avis d'une tierce personne (AT) a été demandé.

2.1.5 Données et extraction des données

Pour les revues incluses, les données contenues dans les revues ont été extraites librement. Les investigateurs des revues n'ont pas été contactés pour préciser les données.

Il a été systématiquement extrait : le nom de l'auteur, le type d'étude, la date de publication, l'objectif de l'étude, le nombre d'études incluses et la taille de l'échantillon, les principaux résultats statistiques avec leurs paramètres de dispersion et la conclusion des auteurs (si celle-ci était pertinente par rapport au sujet) quand ces informations étaient disponibles. Les données extraites ont été vérifiées par le deuxième auteur par une seconde lecture de l'article. En cas de différend, l'avis d'une tierce personne (AT) était demandé après discussion.

2.1.6 Évaluation du risque de biais

L'évaluation de la validité méthodologique a été effectuée à partir de l'échelle PRISMA ("*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*" (54), ANNEXE N°4 page 102). Cet outil a été créé dans l'objectif d'élaborer un cadre méthodologique pour la rédaction des revues systématiques et des méta-analyses, sous forme d'une liste de 27 critères à renseigner. Celle-ci permet d'assurer la transparence des méthodes de recherche des revues.

La qualité méthodologique a été mesurée par l'échelle AMSTAR (“*Assessment of Multiple Systematic Reviews*”, ANNEXE N°5 page 104). Cette grille permet d'évaluer la qualité des études à travers 11 items.

Un auteur a calculé, pour chaque revue systématique ou méta-analyse, les scores de ces deux échelles. Aucune échelle n'a été utilisée pour les revues classées comme narratives. Les scores sont présentés dans la partie « Sources » de chaque page, en utilisant une échelle plus visuelle (définie de façon arbitraire) pour présenter les résultats :

- PRISMA : ●○○○ (score de 0 à 9), ●●○○ (score de 10 à 17), ●●●○ (score de 18 à 23), ●●●● (score de 24 à 27)
- AMSTAR : ●○○ (score de 0 à 4), ●●○ (score de 5 à 8) et ●●● (score de 9 à 11)

2.1.7 Synthèse des données

Une synthèse narrative des résultats a été effectuée. Aucune synthèse quantitative (sous forme de méta-analyse) ni aucune analyse complémentaire (comme les analyses en sous-groupe ou les calculs d'hétérogénéité) n'a été réalisée.

2.1.8 Partage du travail de recherche

Etant donné l'étendue du travail de recherche, celui-ci a été divisé équitablement en 2 parties entre les deux thésards (cf. ci-dessous).

Freins traités par A. ANDRE (AA)	Freins traités par C. MERLE (CM)
<ul style="list-style-type: none"> - Les barrières religieuses - Le problème de l'expérimentation animale - La préférence des méthodes alternatives 	<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité du vaccin contre la coqueluche - L'efficacité du vaccin contre l'<i>Haemophilus Influenza</i>

<ul style="list-style-type: none"> - La communication avec un patient hésitant - La politique vaccinale - L'efficacité du vaccin contre le Papillomavirus humain - L'efficacité du vaccin contre le pneumocoque - L'efficacité du vaccin contre le méningocoque - L'efficacité du vaccin contre la diphtérie - le tétanos - la poliomyélite - La diphtérie - le tétanos - la poliomyélite, la coqueluche, l'Haemophilus influenza, le pneumocoque, l'hépatite B, la rougeole et les oreillons - La difficulté à avoir un rendez-vous - Le problème des ruptures de stock - Les conflits d'intérêts et le lobbying - Les adjuvants - Le diabète de type 1 et vaccination - La sclérose en plaques et vaccination - L'autisme et vaccination - La surcharge du système immunitaire et vaccination - Anaphylaxie et vaccination - La peur de la piqûre - Les effets indésirables en général - Les méthodes de surveillance/ sécurité des vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité du vaccin contre l'hépatite B - L'efficacité du vaccin contre la rougeole - L'efficacité du vaccin contre les oreillons - L'efficacité du vaccin contre la rubéole - L'efficacité du vaccin contre la grippe - L'efficacité du vaccin contre le zona - La rubéole, le méningocoque, la grippe, le zona et le Papillomavirus humain - L'immunité naturelle VS vaccinale - L'immunité de groupe - Le manque de données et les informations contradictoires - Le coût des vaccins et le coût de la politique vaccinale - Le syndrome de Guillain Barré et vaccination - Le syndrome de mort subite et vaccination - Les avantages de la vaccination - Les fausses contre-indications - La peur des composants du vaccin - Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner
--	---

2.2 Construction du site web

2.2.1 Cahier des charges

Un cahier des charges a été élaboré par le comité éditorial, en amont de la création du site web. Celui-ci s'est inspiré des critères du *Net Scoring* (55)(ANNEXE N°6 page 105), un outil créé par Central Santé France, permettant d'évaluer la qualité de l'information disponible sur le web dans le domaine de la santé, ainsi que des autres outils d'évaluation de la qualité des sites e-santé détaillés dans la revue de la HAS de 2007 (37). Les principaux critères retenus ont été :

- L'objectif : aider les professionnels de santé à répondre scientifiquement aux freins des patients concernant les vaccinations.
- Le contenu du site doit correspondre aux réponses à apporter aux freins des patients à se faire vacciner. Ce travail ne s'intéresse qu'aux vaccinations recommandées en population générale.
- La cible : les professionnels de santé vaccinateurs.
- La gratuité et l'accessibilité : aucun logiciel ni inscription n'est requis, un simple accès à Internet permet d'y accéder.
- L'indépendance intellectuelle et financière de l'industrie pharmaceutique (et de tout autre prestataire), avec la déclaration des liens d'intérêts de toute personne faisant partie du comité éditorial.
- La simplicité d'utilisation permettant l'accès rapide à l'information souhaitée.
- La rapidité pour trouver l'information au cours d'une consultation.
- La fiabilité de l'information délivrée : méthodologie systématique, présentation objective des résultats, lien redirigeant vers les sources.
- L'exhaustivité en apportant une réponse pour chaque frein du patient.
- La mise à jour des données, ainsi que la date de création et de mise à jour pour chaque page.
- Un langage adapté pour l'ensemble des professionnels de santé.

2.2.2 Choix du nom du site web

Le nom du site web a été choisi par le comité éditorial, en fonction des noms disponibles et pour se différencier des autres sites web déjà existants. Afin de s'identifier à la série des sites web d'aide à la pratique préexistants (AntibioClic, DéClicviolence, OphthalmoClic, etc.), bien connus des médecins, le nom de "VaccinClic" a été choisi.

2.2.3 Comité éditorial

Le comité éditorial a pour fonction de contrôler la qualité et la cohérence du site web. Il est constitué de : Antoine ANDRE et Corentin MERLE (constituant le comité rédactionnel) et du Dr Anita TILLY.

Chaque contenu a été écrit par l'un des membres du comité rédactionnel (AA ou CM) et chaque information citée sur le site a été vérifiée par le second membre. Ensuite, ce contenu a bénéficié d'une deuxième relecture par le Dr Anita TILLY.

Il a été choisi de ne pas constituer de comité scientifique. En effet, le contenu du site correspond au travail issu d'une revue systématique. La traduction des avis des institutions et des études s'est voulue la plus proche du texte original pour limiter toute erreur d'interprétation. Etant donné qu'aucune recommandation n'est émise à partir de ces données, la constitution d'un comité scientifique n'était pas nécessaire. De plus, émettre un avis d'expert à partir des résultats de la revue systématique ne ferait que diminuer son niveau de preuve.

2.2.4 Construction de l'outil informatique

Le site web a été conçu avec l'aide d'un CMS (Content Management System) « Joomla ! », qui est un logiciel open source destiné à la conception de sites web. L'un des avantages d'un CMS est de pouvoir utiliser un ensemble de fonctionnalités prêtes à l'emploi pour toute personne non initiée à l'informatique. L'édition de contenus est alors simplifiée grâce à l'interface du logiciel qui se

rapproche d'un éditeur de texte standard. De plus, il permet de personnaliser l'aspect du site à travers ses nombreuses extensions.

Pour accéder rapidement à l'ensemble des réponses aux freins des patients, la structure du site comprend un menu central principal. Plusieurs sites médicaux d'aide pour la pratique déjà existants (Antibiocllic, Aporose, Ophtalmoclic, etc.) ont été des sources d'inspiration pour créer cette structure.

Les freins ont été classés en 6 catégories constituant le menu principal du site web :

- La vaccination en général
- Les maladies, l'efficacité et la composition des vaccins
- Le refus de se faire vacciner
- La peur du vaccin
- Les effets secondaires médiatisés
- La politique vaccinale, l'aspect économique et le lobbying

Une deuxième barre de navigation plus « classique » permet l'accès à différentes autres rubriques : les freins à la vaccination et leurs réponses, les mises à jour (pour l'actualisation future du site), le « à propos » (présentation du site, de la méthode de recherche, des mentions légales) et les liens utiles.

Un moteur de recherche interne permet à l'utilisateur de trouver l'information souhaitée s'il ne la trouve pas à l'aide du menu central.

Dans la mesure où le site a pour objectif une utilisation professionnelle, le design a été voulu épuré pour faciliter la lecture du contenu. Chaque réponse aux freins du patient a été divisée en deux pages :

- une page « En Bref » permettant d'accéder rapidement à la réponse à apporter au patient. L'information est résumée et a l'avantage de pouvoir être consultée rapidement, notamment en consultation.

- une page « En détail » permettant l'accès aux informations scientifiques issues de la revue de littérature (avis des institutions, revues systématiques et méta-analyses).

Le travail de conception a été fait conjointement entre les 2 thésards :

Antoine ANDRE	Corentin MERLE
- Choix du <i>template</i>	- Logos d'illustration du menu
- Logo du site web	- <i>Sitemap</i> (fichier détaillant le plan du site pour les robots des moteurs de recherche) et
- Programmation en langage HTML et CSS (langages informatiques permettant respectivement d'organiser le contenu et de générer l'apparence de la page web)	indexation
- Hébergement du site web	- Optimisation du référencement du site web (méthodes pour favoriser le positionnement du site dans les résultats d'un moteur de recherche)
- Structuration du site et des pages	
- Rédaction du contenu scientifique	
- Design du site et charte graphique	

2.2.5 Cadre législatif

La création du site web ne nécessite pas de déclaration CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) car il ne collecte aucune donnée personnelle.

Concernant le contenu et sa diffusion sur Internet :

- Les logos utilisés dans le site sont issus d'une base d'images libres de droit sous la licence « *Creative Commons* ».
- Les informations textuelles sont diffusées dans le respect du droit de citation. Selon l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle (56) : « lorsque l'œuvre a été divulguée, l'auteur ne peut interdire [...] les analyses et courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information de l'œuvre », « sous réserve que soient

indiqués clairement le nom de l’auteur et la source ». Pour chaque image ou graphique diffusé, un lien hypertexte redirige l’utilisateur vers la source web dont il provient.

- De plus, les informations sont diffusées dans le cadre d’un travail de thèse et bénéficient donc de l’exception pédagogique.

Concernant l’aspect médico-légal, il a été rappelé que :

- Les informations disponibles sur le site ne se substituent pas à la responsabilité de prescription du professionnel.
- L’usage du site est réservé aux professionnels de santé vaccinateurs. En effet, le langage scientifique utilisé n’est pas adapté aux patients (absence de vulgarisation scientifique) et les informations pourraient être mal interprétées.
- Les résumés des études scientifiques et des avis des institutions ne se substituent pas à leur lecture complète. Par soucis de lisibilité et par respect du droit de citation, certaines informations importantes à la compréhension des résultats des études ou avis n’ont pas été citées. Ainsi, leur lecture complète reste indispensable.
- *Google Analytics* a été utilisé pour l’étude de la fréquentation du site à des fins statistiques.

2.2.6 Financement de l’outil

Le financement du site a été entièrement à la charge des membres du comité rédactionnel (AA et CM). Le développement et le référencement du site ont été réalisés par le comité rédactionnel, ainsi aucun frais n’a dû être engagé. L’achat du nom de domaine ainsi que l’hébergement ont été financés par les membres du comité rédactionnel. Le site n’accueille aucune forme de publicité.

2.2.7 Finalisation du site web

A l’issue du questionnaire, les commentaires sur le design du site web ont été pris en compte afin de perfectionner l’outil dans la mesure du possible. D’autres améliorations devront être discutées par la suite.

De plus, le contenu manquant lors de la diffusion du questionnaire a été ajouté au site web, permettant ainsi d'avoir une réponse scientifique complète à l'ensemble des freins des patients à la vaccination mentionnés dans la thèse citée ci-dessus.

2.2.8 Système de mise à jour

Une mise à jour sera effectuée tous les 1 à 2 ans dans le cadre de futurs travaux de thèse. Cette mise à jour aura pour but d'ajouter les dernières revues et avis publiés, et éventuellement de répondre à de nouveaux freins. Toute modification se fera avec l'accord du comité éditorial déjà en place.

2.3 Etude pilote d'acceptabilité

2.3.1 Type d'étude

Au terme de la phase de conception du site web, le site a fait l'objet d'une étude pilote d'acceptabilité. Cette étude quantitative transversale s'est déroulée du 20 novembre 2018 au 11 janvier 2019. L'étude a été menée sur une version partielle du contenu final car environ 20% des réponses aux freins des patients étaient encore au stade de rédaction.

2.3.2 Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'acceptabilité de cet outil auprès des professionnels de santé vaccinateurs.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer si l'utilisation future du site est influencée par :

- L'hésitation vaccinale.
- La pratique ou non de la vaccination.
- La satisfaction pour chacun des critères de qualité étudiés séparément.

2.3.3 Population cible

Les professionnels de santé vaccinateurs sont la population cible de cette étude. Pour les besoins de la thèse, cette population cible a été divisée en 2 catégories principales : les médecins (généralistes et pédiatres) et les autres professionnels de santé vaccinateurs (pharmaciens, infirmiers et sages-femmes).

2.3.4 Création du questionnaire pour le recueil des données

Cette étude s'est inspirée des critères de qualité d'un site web présentés dans une revue de littérature récente de la HAS (notamment des critères essentiels de l'outil *Net Scoring*) (55) et des questionnaires de thèses utilisés pour des sites web similaires (*Antibioclivic*, *Décliviolence*, etc.). Le service

« Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de Données et Archives » de l'université de Lille a été consulté pour aider à la construction du questionnaire. Le questionnaire était commun pour l'ensemble des professionnels de santé vaccinateurs.

Pour maximiser le taux de réponse, un questionnaire court a été élaboré (d'autant que les participants devaient naviguer au préalable sur le site). Le temps moyen estimé pour répondre au questionnaire (sans prendre en compte la navigation préalable sur le site) était de moins de 5 minutes. Des variables qualitatives nominales et ordinales ont été utilisées pour l'ensemble des items du questionnaire. Pour l'évaluation des critères de qualité du site web, il a été décidé d'opter pour une échelle de Likert à 4 modalités (1= « Non, pas du tout », 2 = « Non, pas tellement », 3 = « Oui, moyennement » et 4 = « Oui, tout à fait »). Ce modèle de réponse a l'avantage d'obliger le participant à se positionner et d'éviter les réponses neutres.

Au total, le questionnaire comprend 23 questions obligatoires à choix unique et 3 espaces de commentaires libres, afin de recueillir d'éventuelles remarques supplémentaires. Le questionnaire se divise en 5 parties :

- La première partie contient des questions sociodémographiques pour catégoriser les répondeurs.
- La deuxième partie permet de savoir si le répondeur vaccine, à quelle fréquence il rencontre des patients hésitant à se faire vacciner et s'il est à l'aise pour répondre à leurs questions, dans le but d'évaluer l'influence de ces paramètres sur l'utilisation future du site.
- La troisième partie évalue la pertinence et la crédibilité du contenu scientifique.
- La quatrième partie concerne le design, la navigabilité et le contenu du site web.
- Enfin, la cinquième partie recueille l'avis général final sur l'outil et la susceptibilité du répondeur de l'utiliser à l'avenir.

L'intégralité du questionnaire est disponible en **ANNEXE N°7 page 107** . L'aspect et le contenu du site sont restés figés jusqu'à la fin du questionnaire afin d'assurer la comparabilité des réponses.

Google Forms a été utilisé pour l'élaboration du questionnaire en ligne. Un lien positionné sur la page d'accueil du site Internet permettait d'y accéder directement.

Les réponses au questionnaire sont anonymes.

2.3.5 Autorisations légales

Selon l'arrêté du 9 mai 2017, ce questionnaire auprès de professionnels de santé ne relève pas du champ de la loi Jardé et ne nécessite donc pas de soumission auprès d'un comité de protection des personnes. (57)

Aucune demande d'autorisation CNIL n'a été faite, sur l'avis de l'institut national des données de santé en janvier 2018, qui a jugé cette démarche non nécessaire devant l'absence d'informations médicales sur les patients, l'absence de partage d'informations médicales personnelles et l'absence de nécessité pour les professionnels de santé de devoir rechercher des données dans les dossiers des patients.

2.3.6 Diffusion du questionnaire

S'agissant d'une étude d'acceptabilité, la représentativité de l'échantillon n'a pas été recherchée. De plus, la diffusion du questionnaire en ligne directement via le site VaccinClic ne permettait pas d'établir une méthode d'échantillonnage.

Plusieurs voies de diffusion ont été utilisées : diffusion dans l'entourage, diffusion sur les réseaux sociaux Twitter et Facebook (groupe de promotion d'étudiants, groupe de professionnels et groupe de formation), diffusion par mail auprès des centres de protection maternelle et infantile via le Conseil Départemental du Nord, diffusion par mail via les cadres de santé des maternités des Hauts de France, ainsi qu'au congrès du collège national des généralistes enseignants à Tours en novembre 2018. Un

message explicatif bref a été donné concernant l'objectif du site et la nécessité de naviguer au préalable sur le site web.

La participation était volontaire et non indemnisée.

2.3.7 Critères d'exclusion

Les réponses fournies par une personne ne faisant pas partie des professionnels de santé concernés par la vaccination, ainsi que par tout répondeur ayant clairement exprimé avoir rempli le questionnaire sans connaître le site web, ont été exclues. Tous les items du questionnaire (en dehors des champs libres) nécessitaient une réponse obligatoire. Ainsi, aucune réponse au questionnaire n'a dû être exclue pour cause de donnée(s) manquante(s).

2.3.8 Plan d'analyses statistiques

Les données collectées ont été incluses dans le tableur Excel.

2.3.8.1 Représentativité de l'échantillon

Aucune méthode d'échantillonnage n'a été utilisée. Ainsi, les répondeurs constituent un échantillon non probabiliste, c'est-à-dire qu'ils ne constituent pas un échantillon représentatif de la population. A titre d'information, les données démographiques de la population médicale selon le DRESS (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) sont présentées en annexe. Dans le questionnaire, des modalités de variables différentes que celles du DRESS ont été utilisées pour les données sociodémographiques. Ainsi, aucun test statistique de comparaison des proportions (entre la population de l'étude et la population médicale de référence du DRESS) n'est possible (dans le but d'évaluer, *a posteriori*, la représentativité de la population de l'étude sur ces variables sociodémographiques).

2.3.8.2 *Analyse des données*

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble de la population des médecins et sur l'ensemble des autres professionnels de santé non-médecins, ainsi que pour les sous-groupes : les médecins généralistes et les pédiatres pour la population « médecins » ; les pharmaciens, les sages-femmes et les infirmières pour la population « autres professionnels de santé ». Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage pour chaque variable qualitative. L'échantillon étant non représentatif, aucun paramètre de dispersion (intervalle de confiance) n'a été calculé pour les pourcentages. L'analyse des variables qualitatives ordinales est présentée sous la forme d'histogrammes.

L'acceptabilité du site web n'a pas été comparée entre les différents professionnels vaccinateurs car ce n'est pas l'objectif de cette étude. Les professionnels ayant répondu « oui, tout à fait » ou « oui, moyennement » sont considérés comme « satisfaits » du critère de qualité étudié.

2.3.8.3 *Analyses croisées*

Des analyses univariées ont été effectuées pour évaluer l'utilisation future en fonction de la pratique de la vaccination, des paramètres de l'hésitation vaccinale mesurés (fréquence de patients hésitants en consultation et aisance à répondre à leurs questions) et de la satisfaction pour les critères de qualité du site. La dépendance de ces variables a été évaluée par un test d'indépendance (test de Khi deux ou test de Fisher exact, en fonction des effectifs), via la plateforme en ligne BiostaTGV, à partir d'un tableau de contingence 2 x 2. L'hypothèse H0 étant l'indépendance du facteur d'étude (l'utilisation future du site: oui/non) et des variables de réponse (pratique vaccinale : oui/non, rencontre fréquente de patients hésitant à se faire vacciner : oui/non, aisance à répondre à leur question: oui/non, satisfaction pour les critères de qualité: oui/non). La significativité des résultats de ces tests d'indépendance sont exprimés par la valeur p.

2.3.8.4 Analyse des commentaires libres

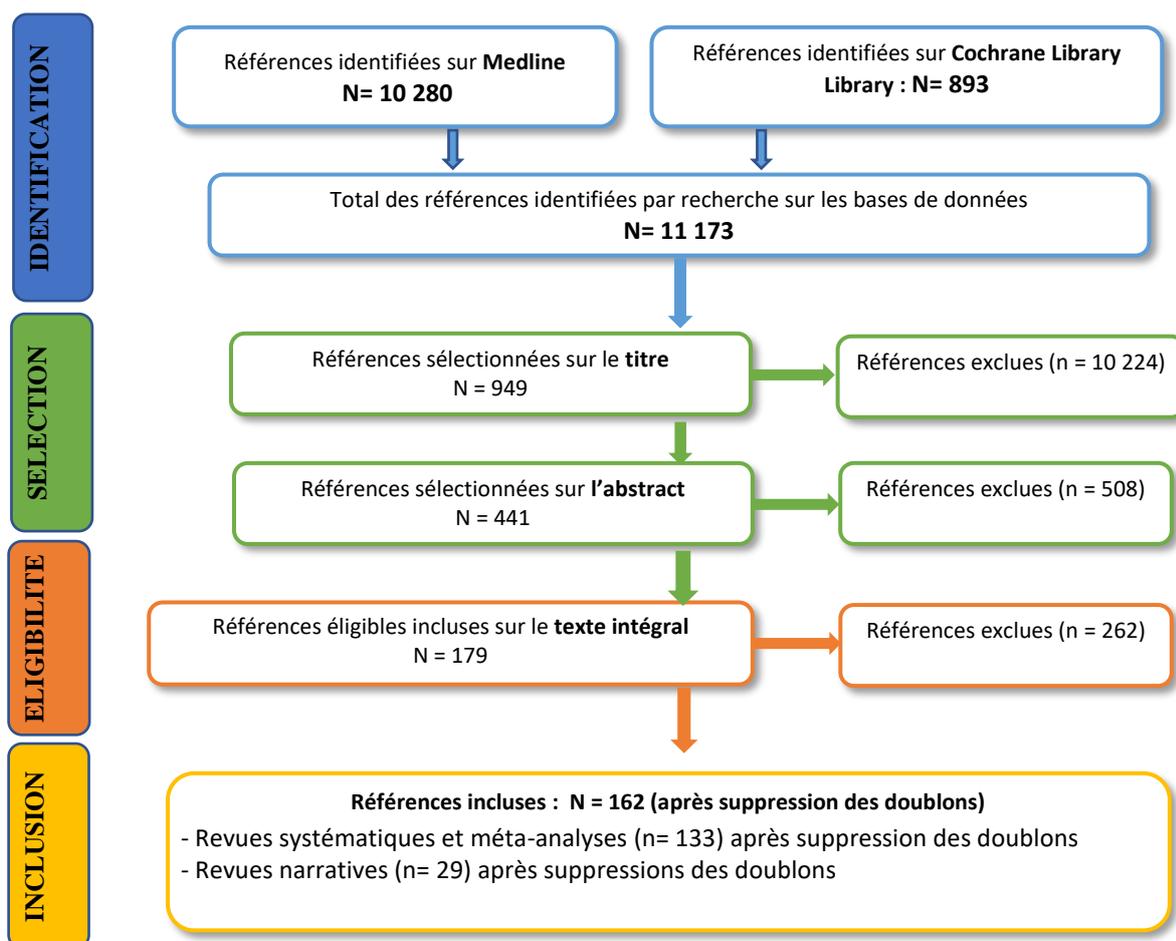
Les verbatims recueillis à l'aide des espaces de commentaires libres ont été regroupés en thématiques définies a posteriori. »(58)

3 - RESULTATS

3.1 Résultats de la revue systématique de la littérature

3.1.1 Sélection des revues

11 173 références ont été identifiées sur les bases Medline et Cochrane Library, à partir des mots-clés disponibles en ANNEXE N°3 page 100. Le processus de sélection des études est décrit dans le diagramme de flux ci-dessous, et correspond à l'ensemble des freins ayant fait l'objet d'une recherche de la littérature. Au total, **162 revues** (29 revues narratives et 133 revues systématiques / méta-analyses) ont été incluses et analysées après suppression des doublons.



Les *flowcharts* ont été réalisés indépendamment pour chaque frein. Ils sont disponibles en ANNEXE N°8 page 109. A titre informatif, plus de 350 références de littérature grise ont également été incluses.

3.1.2 Caractéristiques et résultats des revues incluses

Pour chaque revue systématique et méta-analyse, l'objectif, les auteurs, la date de publication, le nombre d'études incluses, la taille de la population, les principaux résultats et les conclusions des auteurs ont été rapportés de la manière la plus objective. Les synthèses narratives contenant les revues incluses sont disponibles en ANNEXE n°18 page 131, ou sur le site www.vaccinlic.com.

3.1.3 Qualité méthodologiques des revues incluses

Le tableau ci-dessous présente la qualité méthodologique des revues systématiques et méta-analyses incluses pour chaque frein étudié. Celle-ci a été évaluée via l'échelle AMSTAR ("Assessment of Multiple Systematic Reviews" – ANNEXE N°5 page 104), avec 3 niveaux de qualité : « très bonne qualité » (score de 9 à 11), « qualité moyenne » (score de 5 à 8) et « faible qualité » (score de 0 à 4).

<i>Freins étudiés (n= nombre de revues systématiques incluses)</i>	<i>Qualité méthodologique des revues systématiques (échelle AMSTAR)</i>		
	Très bonne qualité (9-11)	Qualité moyenne (5-8)	Faible qualité (0-4)
Efficacité Coqueluche (n=9)	2	5	2
Efficacité Haemophilus influenzae b (n=6)	1	3	2
Efficacité Hépatite B (n=4)	2	0	2
Efficacité Rougeole (n=7)	2	1	4
Efficacité Oreillons (n=4)	1	0	3
Efficacité Rubéole (n=4)	0	1	3
Efficacité Grippe (n= 30)	10	17	3
Efficacité Zona (n=6)	3	2	1
Immunité naturelle (n=12)	4	3	5
Immunité de groupe (n=17)	4	7	6
Informations contradictoires (n=9)	1	4	4
Syndrome de Guillain-Barré (n=19)	4	5	10
Mort subite du nourrisson (n=4)	0	2	2
Les fausses contre-indications (n=12)	3	4	5
La peur des composants (n=3)	0	0	3
Pas d'utilité à me faire vacciner (n=4)	0	0	4

L'évaluation de la validité méthodologique par l'échelle PRISMA est disponible dans les synthèses narratives disponibles en ANNEXE N°18 page 131.

3.2 Conception du site Web

Le site est disponible sur Internet à l'adresse suivante : www.vaccin clic.com. Il a été ouvert aux internautes le 18 novembre 2018.

3.2.1 Pictogrammes d'illustration des menus

Les pictogrammes ont été choisis afin d'attirer l'œil du navigateur sur les principaux thèmes et orienter sa navigation sans devoir lire chaque titre. Ils apportent de plus une dimension « ludique ». Les logos ont délibérément été sélectionnés pour leur représentation négative de la vaccination (enfant effrayé, institutions corrompues, effets indésirables mortelles...) puisqu'il s'agit des freins des patients à se faire vacciner.

Les pictogrammes sont issus d'une base d'images libres de droit (disponible sur www.thenounproject.com). Ils bénéficient tous de la licence « Creative Commons », avec deux spécificités :

- Licence de type « CC-BY », autorisant leur utilisation et leur modification sous réserve de citer les créateurs (ceux-ci sont cités dans le “A propos” du site web).
- Licence de type « CC-Zero », l'auteur la cédant au domaine public ce qui permet son utilisation et modification sans aucune mention.

Les logos ont été retravaillés à l'aide du logiciel gratuit *Inkscape* afin d'homogénéiser leurs graphismes et leurs couleurs, et donner une cohérence au site VaccinClic. L'ensemble des pictogrammes et leurs licences sont disponibles en ANNEXE N°9 page 114.

3.2.2 Design et structure du site Web

Le site contient : une page d'accueil avec 6 menus interactifs ; des rubriques secondaires (Plan du site, Nouveautés, A propos et Liens utiles) ; des pages « En Bref » et des pages « En détail ».

3.2.2.1 Page d'accueil

The screenshot shows the homepage of 'VaccinClic'. At the top left (1) is the logo 'VaccinClic' with the tagline 'UNE RÉPONSE SCIENTIFIQUE AUX IDÉES REÇUES DU PATIENT SUR LA VACCINATION'. At the top right (2) is a search bar labeled 'Recherche...'. Below this is a dark blue navigation bar (3) with the following items: 'ACCUEIL', 'Freins à la Vaccination', 'Nouveautés', 'A propos', and 'Liens utiles'. The main content area features six light blue boxes with icons and titles: 'LA VACCINATION' (1), 'MALADIE, EFFICACITE ET COMPOSITION DES VACCINS' (2), 'REFUS DE SE FAIRE VACCINER' (3), 'POLITIQUE, ECONOMIE ET LOBBYING' (4), a central box listing conditions like 'Adjuvants - Aluminium - Narcolepsie', 'Diabète de type 1', 'Sclérose en Plaques', 'Syndrome de Guillain Barré', 'Autisme', 'Mort subite du nourrisson', and 'Surcharge du système immunitaire' (5), and 'PEUR DU VACCIN' (6). Below these is a yellow banner stating 'SITE EXCLUSIVEMENT DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTE'. Underneath (7) is a section titled 'Votre patient a des doutes au sujet de la vaccination ?' with a paragraph of text. At the bottom (8) is a red-bordered box containing three lines of text: '- Méthodologie : revue systématique de la littérature avec, pour chaque frein du patient, inclusion des revues systématiques et méta-analyses, ainsi que les avis des institutions ou des organismes référents.', '- Le contenu proposé ne se substitue pas à la lecture complète des articles indispensable pour interpréter les principaux résultats cités.', and '- Le contenu du site ne se substitue pas à la responsabilité de prescription du prescripteur.'

La page d'accueil contient (de haut en bas) :

1. Le logo du site rappelant son objectif en bref.
2. Le moteur de recherche interne facilitant les recherches directes.
3. Un menu en barre permettant d'accéder aux rubriques secondaires.

4. Le menu principal en cases correspondant aux 6 grandes catégories de freins à la vaccination. Il est interactif : le passage de la souris sur chaque case fait apparaître les différents freins. Ce système permet de trouver rapidement le frein sur lequel s'interroge le professionnel de santé.
5. Une brève introduction résume l'objectif et la population auquel le site se destine.
6. Un résumé des points primordiaux à savoir avant d'explorer le site Internet : la méthodologie utilisée, les principales mentions légales et l'absence de conflits d'intérêts. En dessous de ce résumé, une zone « pour plus d'informations » renvoie, grâce à des liens hypertextes, à ces informations de manière plus détaillée.

3.2.2.2 Pages « En Bref »

Les pages « En Bref » sont les premières pages qui s'affichent lorsque l'on clique sur les freins. Elles comprennent (de haut en bas) :

1. Le menu principal interactif, qui reste présent sur chaque page du site, dans le but de pouvoir facilement passer d'un frein à un autre.
2. Le titre de l'article.
3. Un menu déroulant, représenté par une roue dentée, permettant d'imprimer le résumé ou d'envoyer le lien de la page par mail à une tierce personne.
4. Le résumé du sujet en bref (concis et facilement compréhensible pour tous les professionnels de santé).
5. Un bouton « plus d'informations » qui accède aux pages « En détail ».
6. Des liens hypertextes menant vers les autres articles en lien avec celui en lecture.
7. L'ensemble des sources utilisées dans la rédaction de l'article.

1

2 **LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS** 3

4

En bref,

Les contre-indications définitives à la vaccination sont rares. Les principales, valables pour tous, sont : une réaction allergique grave connue à l'un des composants du vaccin ou à un précédente injection du vaccin, et l'immunodépression (congénitale ou acquise) pour les vaccins vivants atténués.

Certaines conditions sont perçues à tort comme des contre-indications, représentant des occasions manquées de vacciner les individus :

- Un enfant malade lors de la consultation n'est une contre-indication qu'en cas d'infection modéré à grave, et celle-ci reste temporaire. Les infections mineures ne doivent pas entraîner le report de la vaccination.
- La grossesse constitue une contre-indication temporaire aux vaccins vivants atténués. Le risque est essentiellement théorique et les données de pharmacovigilance pour ces vaccins sont rassurantes. La vaccination anti-grippale peut être faite en toute sécurité. La vaccination anti-coqueluche est recommandée dans certain pays. Les données de sécurité sont par ailleurs rassurantes pour les autres vaccins inactivés.
- La vaccination est rarement contre-indiquée chez les sujets allergiques (sauf en cas de réaction allergique grave au vaccin ou à l'un de ses composants). Il faut rappeler qu'une "personne allergique" n'est pas allergique à tout.

5 Cliquez ici pour plus d'informations

6 Articles reliés : Le risque d'anaphylaxie, Les effets indésirables des vaccins

7

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

1. Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 31 oct 2018;1-13. (Prisma ●●●- ; Amstar ●●-)
2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonì C. Vaccines for preventive influenza in healthy adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

3.2.2.3 Pages « En détail »

Il s'agit du contenu détaillé de la revue systématique de la littérature. La page se présente globalement comme le « En Bref », avec quelques spécificités :

1. Des onglets permettant de structurer l'article en plusieurs parties.
2. Le plan de l'article. Le fait de cliquer dessus mène directement au paragraphe souhaité.
3. La synthèse narrative de l'article.
4. Pour certains articles, les critères d'exclusion spécifiques au frein étudié ont été ajoutés dans un encadré jaune en début de page.

The screenshot shows a webpage with the title "LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS". At the top, there are three icons: a stethoscope, a computer monitor, and a smiley face. Below the title, there are two tabs: "Les contre-indications aux vaccins" and "Les fausses contre-indications", with the second tab selected. A box labeled "1" points to the selected tab. Below the tabs, there are three sections: "L'ENFANT MALADE LORS DU RENDEZ-VOUS", "LA FEMME ENCEINTE", and "L'INDIVIDU ALLERGIQUE". A box labeled "2" points to the "LA FEMME ENCEINTE" section. Below these sections, there is a paragraph of text. A box labeled "3" points to this paragraph. At the bottom, there is a section titled "/// L'ENFANT MALADE LORS DU RENDEZ VOUS" with a dashed line below it.

LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications aux vaccins | Les fausses contre-indications 1

2

L'ENFANT MALADE LORS DU RENDEZ-VOUS

LA FEMME ENCEINTE

Les risques des maladies à prévention vaccinale pendant la grossesse
 Les vaccins contre-indiqués
 Les vaccins recommandés
 Le cas des autres vaccins
 Allaitement et contre-indications
 Les données de sécurité chez la femme enceinte

L'INDIVIDU ALLERGIQUE

LES AUTRES SITUATIONS

Un vaccin ne doit pas être administré en présence d'une contre-indication. Cependant, certaines conditions sont souvent perçues à tort comme des contre-indications. Cela constitue des occasions manquées de vacciner les individus. Il faut également distinguer les "précautions" des "contre-indications". Une précaution est une condition qui pourrait augmenter le risque d'effet indésirable grave ou compromettre la capacité du vaccin à produire une immunité. En général, les vaccins doivent être différés lorsqu'une précaution est présente. Cependant, si le bénéfice de protection l'emporte sur le risque, la vaccination pourrait toutefois être indiquée. [19]

3

/// L'ENFANT MALADE LORS DU RENDEZ VOUS

Certains parents craignent que les enfants atteints de maladies aiguës soient moins susceptibles de réagir aux vaccins ou plus susceptibles de développer des effets indésirables aux vaccins en bon état. [13]

3.2.3 Le référencement

Un référencement¹ naturel, c'est-à-dire non payant, a été préféré bien qu'il nécessite davantage d'implication personnelle. Il a été réalisé pour Google car il s'agit du moteur de recherche le plus fréquemment utilisé pour les recherches médicales.(39)

3.2.3.1 *L'indexation*

L'indexation consiste à enregistrer les pages principales du site VaccinClic au sein de la base de données Google. Seules les pages indexées par Google sont accessibles directement via le moteur de

¹ Le référencement d'un site Web correspond à l'enregistrement du site dans les moteurs de recherche (appelé « indexation ») et à l'amélioration de sa visibilité parmi les autres résultats de recherche (appelée le « positionnement »).

recherche. Afin d'améliorer l'indexation de l'ensemble des pages créées, un sitemap (= plan du site) a été réalisé puis soumis à Google (voir ci-après).

3.2.3.2 *Le positionnement*

Le « positionnement » correspond à la position du site VaccinClic par rapport aux autres sites quand une recherche sur Google est effectuée. Pour que le site soit visible pour les professionnels de santé, il faut que celui-ci soit bien positionné pour les mots-clés qu'ils ont recherchés [1]. Pour cela, plusieurs méthodes ont été utilisées :

1. La première manière pour être bien positionné sur Google est d'optimiser les pages et leurs contenus (c'est-à-dire améliorer leur qualité). Certains critères de qualité utilisés par Google sont visibles par les internautes (qualité du contenu, qualité de l'écriture), mais d'autres ne sont pas visibles et pourtant bien utilisées. C'est le cas des « balises meta »¹. Pour cela, il a fallu :
 - a) **Rechercher des mots-clés** : la première étape a consisté à recenser l'ensemble des mots-clés en lien avec l'article. Pour cela, les mots-clés ont été choisis à partir du contenu des synthèses narratives, de *Zotero*, des sites de référence sur la vaccination (via leur code source), et d'un site web de suggestion de mots-clés (www.seoquantum.com).
 - b) **Evaluer les mots-clés** : Chaque mot-clé a été évalué via l'application en ligne app.neilpatel.com afin d'évaluer sa popularité (fréquence d'utilisation par les internautes) et sa compétitivité (capacité permettant de bien se positionner par rapport aux autres sites). Cela a permis de classer les mots-clés en principaux, secondaires et tertiaires.
 - c) **Créer le contenu des balises meta** : Les mots-clés ont servi de base pour compléter les différentes balises de la page Internet, en fonction de leur importance :

¹ Les balises meta sont des ensembles de données (invisibles pour les internautes) qui fournissent des informations au navigateur web pour l'aider à comprendre la composition de la page web.

- La balise « Title » contient les mots-clés principaux et doit être claire [2]. Le nom du site VaccinClic a été automatiquement ajouté à chaque titre afin d'être utilisé comme mot-clé.
- La balise « description » contient certains mots-clés secondaires. Il s'agit du texte qui s'affiche sous le titre (balise « Title ») dans le moteur de recherche [4]. Son but est de renseigner l'internaute sur le contenu qu'il trouvera en cliquant sur le lien. Le texte doit donc être accrocheur, simple et concis.
- La balise « keywords » contient les autres mots-clés secondaires et tertiaires, non visibles.



d) **Réécrire les URL** : les URL (ou adresses web) [3] ont été réécrites de manière à être lisibles. Au sein de chaque adresse, on retrouve les étapes ayant permis de trouver l'article (nom du site > nom de la catégorie > nom du frein étudié). C'est ce qu'on appelle un fil d'ariane.

2. La deuxième étape consiste à obtenir des liens depuis d'autres sites fiables et reconnus. C'est ce qu'on appelle le « Net-linking ». Un lien hypertexte vers VaccinClic depuis un autre site fiable améliore la notoriété et donc le positionnement du site VaccinClic dans Google. Pour cela, les sites référents sur la vaccination (vaccination-info-service, mesvaccins.net etc.), les universités, et les autres organismes référents (HAS, Conseil de l'Ordre des Médecins, CNGE et les URPS) seront contactés afin de faire connaître l'outil VaccinClic. Cependant, cela nécessite d'abord la validation de la thèse.

L'ensemble des mots-clés contenus dans les balises sont disponibles en ANNEXE N°10 page 115.

Le positionnement du site VaccinClic dans Google a été évalué via l'application *www.positeo.com*, environ 4 mois après la réalisation du référencement. Les résultats, pour les différents mots-clés recherchés, sont présentés en ANNEXE N°11 page 120.

3.2.4 Réalisation du Sitemap

Le sitemap, pour simplifier, est « un plan du site » VaccinClic. Il permet à Google de comprendre comment le site est organisé et comment les pages sont reliées entre-elles.

Le site a été organisé de manière à obtenir une pyramide hiérarchique (page d'accueil > articles « En Bref » > articles « En détail » et rubriques secondaires). Le sitemap contient alors l'ensemble des adresses web (URL) des pages du sites classées de manière hiérarchique. Une fois créé, celui-ci a été soumis au moteur de recherche Google afin d'indexer l'ensemble des pages web de manière logique. Le sitemap a été envoyé le 12 décembre 2018, et la dernière relecture du sitemap par Google date du 24 mars 2019. Au total, 103 ont été indexées.

3.2.5 Coût financier

Le budget nécessaire à la réalisation de ce site web est le suivant :

Libellé des dépenses	Coût
CMS Joomla	Gratuit
Programmation	0 € ¹
Design / logo	0 € ¹
Référencement	0 € ¹
Nom de domaine	16,74 € / an
Hébergement	114 € / 2 ans les 2 premières années, puis 143,3 € / an
Coût total annuel	Environ 160 € / an

¹ Coût revenant à 0 euro car ces travaux ont été effectués sans l'aide de professionnels.

3.2.6 Autres

La programmation du site, le logo principal, le choix du template et l'hébergement du site sont abordés dans la thèse de A. ANDRE.

3.3 Résultats de l'étude pilote d'acceptabilité

L'étude pilote d'acceptabilité a été réalisée du 20 novembre 2018 au 11 janvier 2019. Au total, 436 réponses ont été obtenues : 183 (42%) par les médecins et 249 (57%) par les autres professionnels de santé vaccinateurs ont été incluses. Quatre questionnaires (1%) ont été exclus : deux ont été remplis par des professionnels ne répondant pas aux critères d'inclusion (un vétérinaire et une préparatrice en pharmacie) et deux autres (un pharmacien et une infirmière) ont précisé ne pas connaître le site lors de leur réponse à l'étude. Le taux de réponses est de 12.3%, en se basant sur le nombre d'individus ayant visité le site sur cette période (n= 3543) (données de *Google Analytics*, ANNEXE N°15 page 125)

Conformément à l'objectif, les résultats traités ci-dessous correspondent uniquement aux réponses des professionnels de santé vaccinateurs autres que médecins (c'est-à-dire infirmiers, pharmaciens et sages-femmes). Par soucis de simplification de l'intitulé, ils seront désignés pour la partie résultat sous le terme « professionnels de santé (PDS) » en opposition au terme « médecins » utilisé dans le travail de thèse de A. ANDRE.

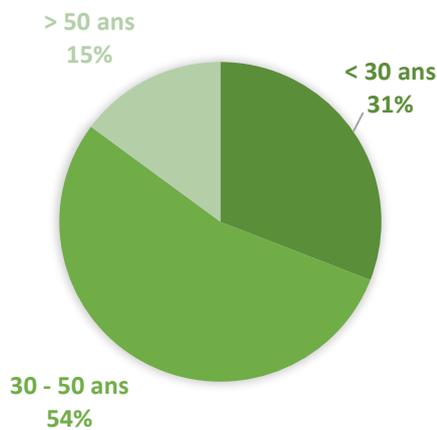
3.3.1 Caractéristiques de la population

Parmi les 249 réponses incluses, 143 (57.4%) sont des infirmier(e)s dont 7 ont précisé leur statut de puéricultrices, 68 (27.3%) sont des sages-femmes et 38 (15.3%) sont des pharmaciens.

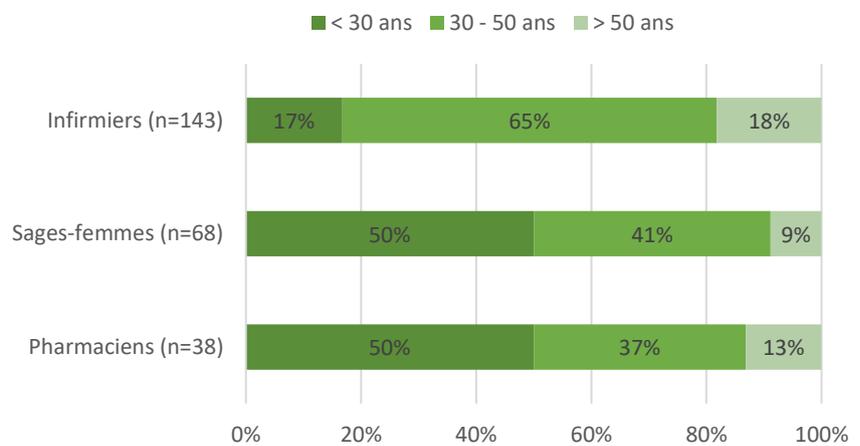
Parmi l'ensemble des professionnels de santé, seuls 10 (4%) étaient étudiants lors de l'évaluation du site VaccinClic.

La tranche d'âge la plus représentée est celle des 30-50 ans, comprenant 54% des répondeurs. Les plus de 50 ans sont peu nombreux (15%).

Répartition des tranches d'âge tous PDS confondus

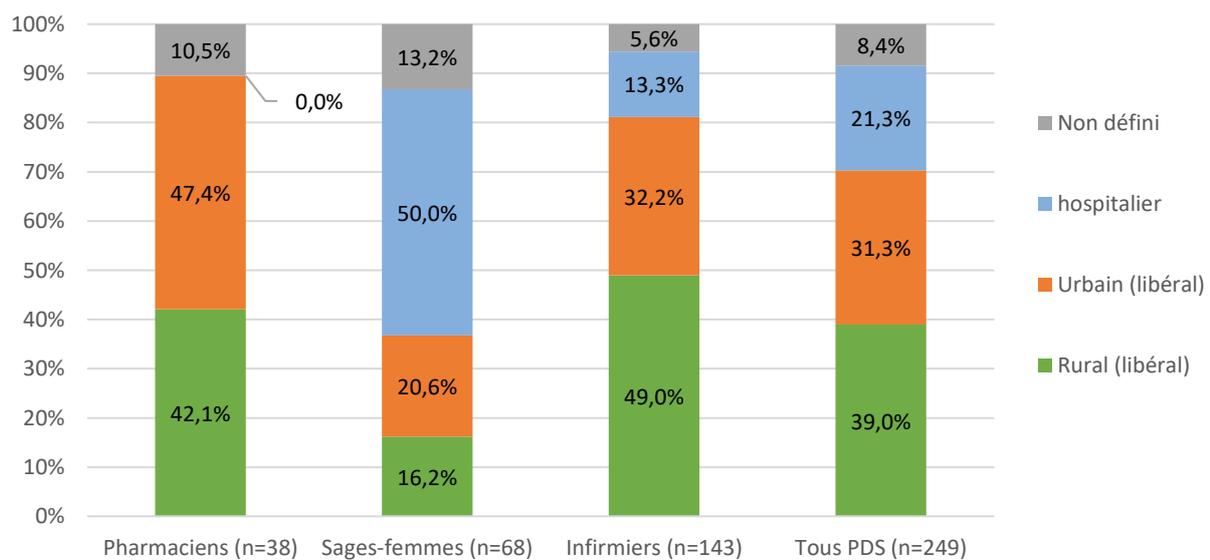


Tranches d'âge par profession



Toutes professions confondues, la grande majorité des participants ont un exercice libéral (70.3%) réparti entre le rural (39.0%) et l'urbain (31.3%). Le milieu hospitalier représente 21.3% des répondeurs.

Milieus d'exercices en fonction de la profession



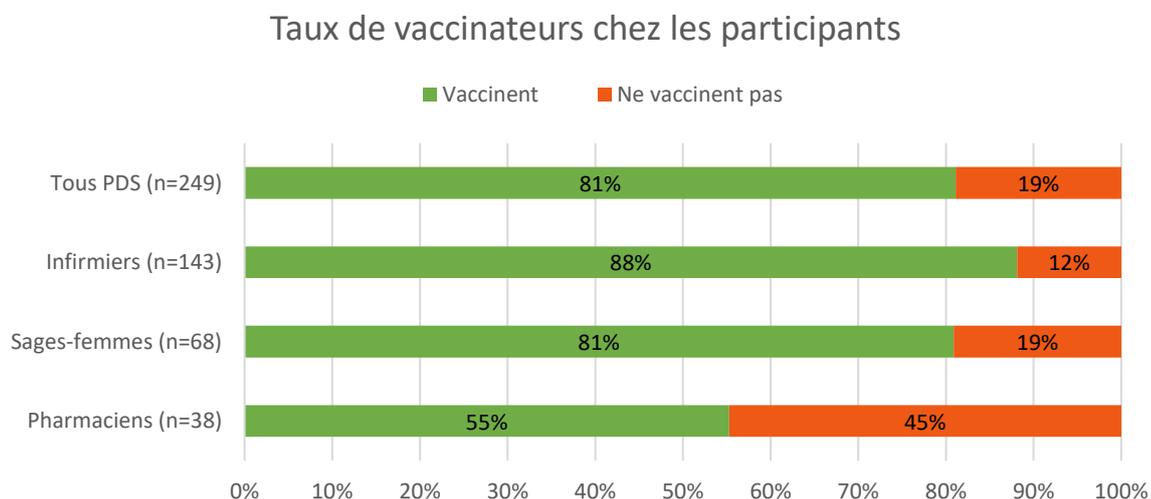
Parmi les pharmaciens répondeurs, la grande majorité (89.5%) exercent en libéral et aucun ne provient du milieu hospitalier. Parmi les infirmiers participants, la majorité provient également du milieu libéral (81.2%) et seulement 13.3% de l'hôpital. *A contrario*, les sages-femmes répondeuses travaillent pour la moitié d'entre-elles en milieu hospitalier (50.0%).

3.3.2 Représentativité de l'échantillon

Les caractéristiques de l'échantillon et de la population générale sont présentées en ANNEXE N°12 page 121. L'absence délibérée de ne pas évaluer la représentativité a posteriori sur les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon est discutée dans la partie discussion.

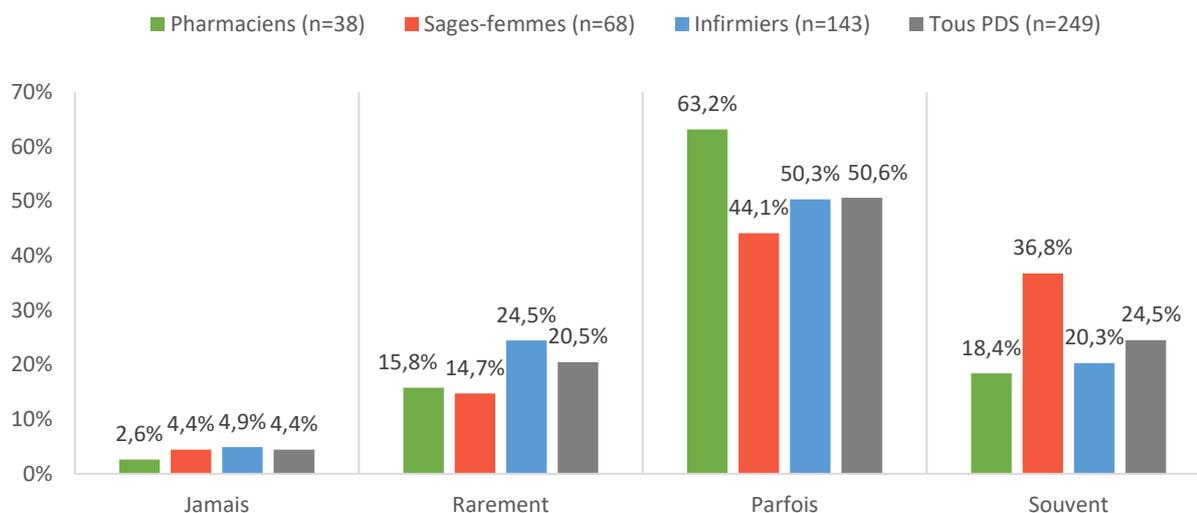
3.3.3 Pratique vaccinale et hésitation vaccinale selon les répondeurs

La majorité des professionnels de santé pratiquent la vaccination (81%). C'est parmi les pharmaciens que la proportion de ceux qui ne vaccinent pas est la plus élevée (45%).



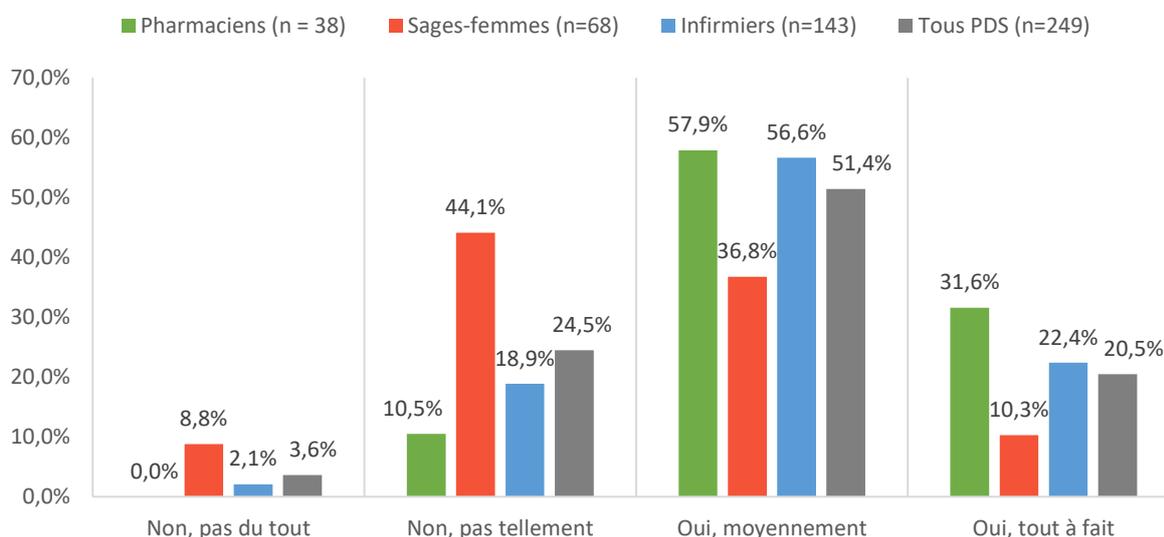
Environ 75% de l'ensemble des participants rencontrent « parfois » ou « souvent » des patients hésitant à se faire vacciner lorsqu'ils abordent la vaccination. Très peu (4.4%) n'ont jamais été confrontés à cette problématique.

"Lorsque vous abordez la vaccination, à quelle fréquence rencontrez-vous des patients hésitant à se faire vacciner ?"



Enfin, environ 28% des professionnels de santé participants ne se sentent « pas du tout » ou « pas tellement » à l'aise pour répondre aux questions des patients hésitants aux vaccinations. Pour les sages-femmes, ce taux monte à 53%. Seuls 20,5% de l'ensemble des professionnels de santé se sentent tout à fait à l'aise dans ce domaine.

"Vous sentez-vous à l'aise pour répondre à leurs questions ?"

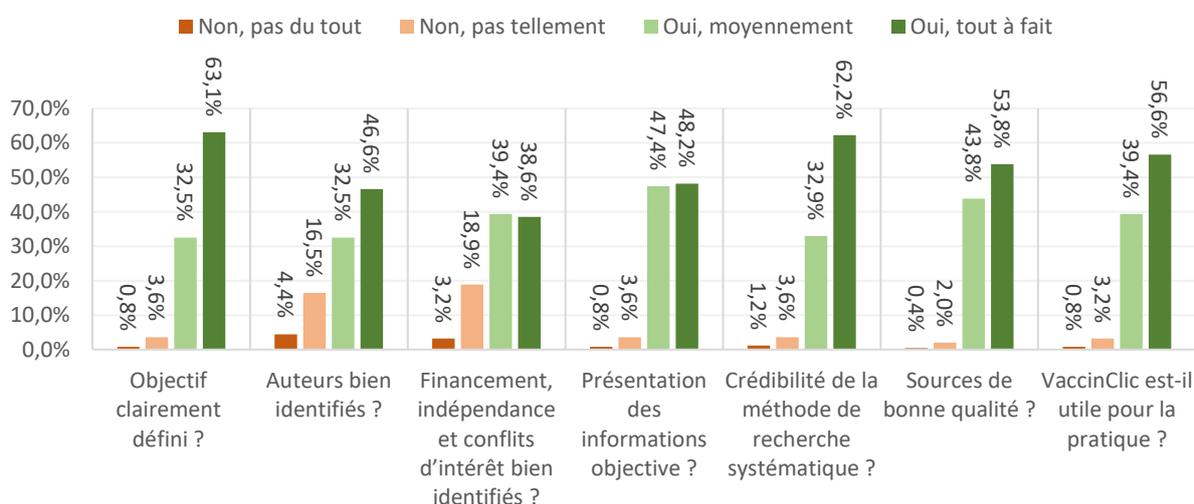


Pour la suite des résultats, nous considérons que les professionnels de santé sont « **satisfaits** » du critère étudié en cas de réponse par « Oui, tout à fait » et « Oui, moyennement », et « **insatisfaits** » pour les réponses « Non, pas du tout » et « Non, pas tellement ».

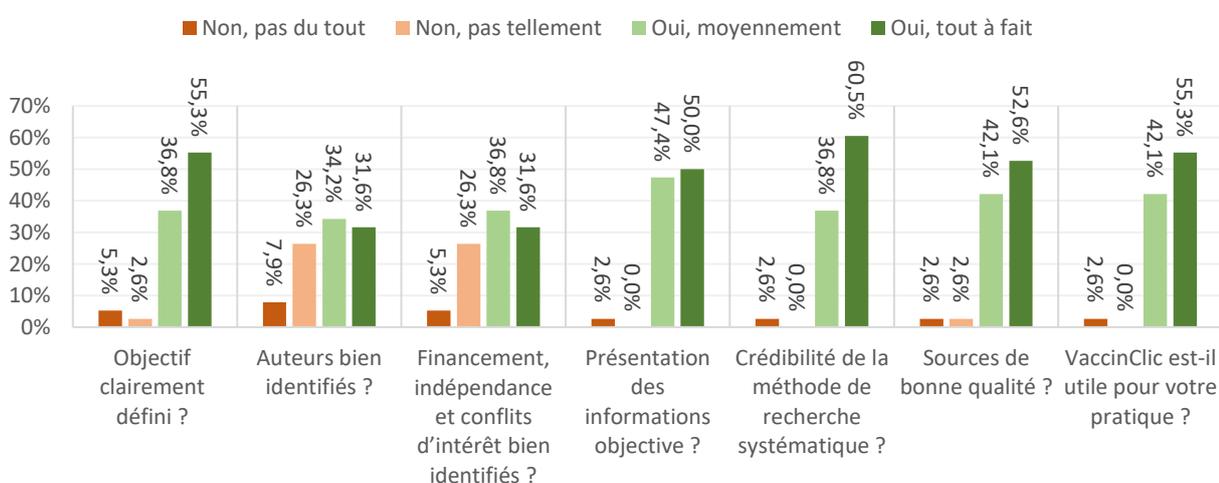
3.3.4 La crédibilité du site VaccinClic

La majorité des professionnels de santé (tous confondus) sont **satisfaits** des critères évalués. 96% trouvent que l'objectif du site est clair, 79% que les auteurs sont bien identifiés et 78% que le financement, l'indépendance et les conflits d'intérêt sont bien déclarés sur le site VaccinClic. De plus, parmi ces 249 répondeurs, 96% jugent que les informations sont présentées de manière objective, 95% que la méthode de recherche systématique permet de rendre crédible le travail effectué et 98% que les sources utilisées sont de bonne qualité. En ce qui concerne la pertinence de VaccinClic, 96% estiment que le site peut être utile pour leur pratique. Les résultats par profession sont détaillés ci-dessous.

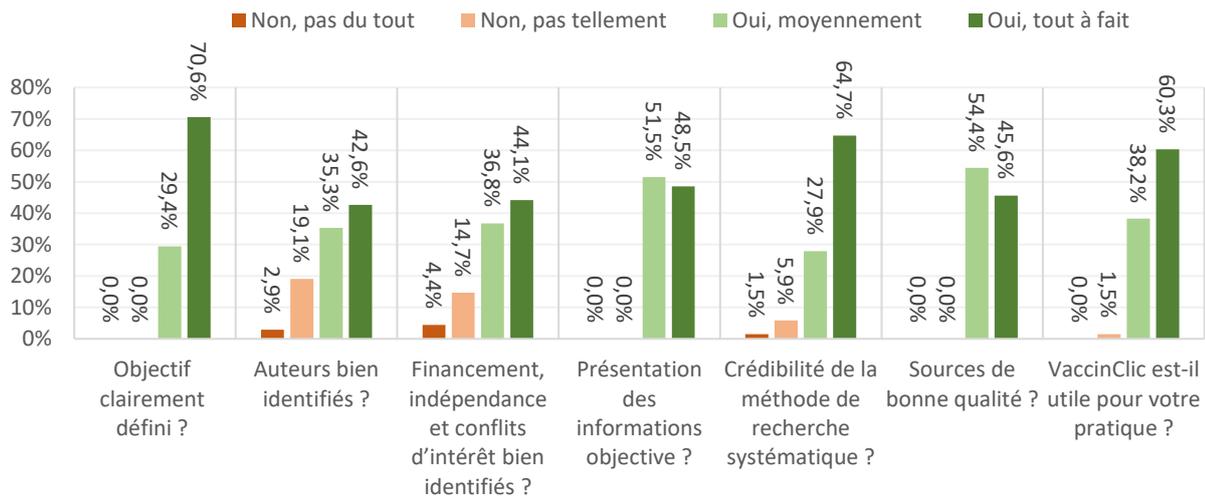
Crédibilité du site vacciniclic : Tous PDS (n=249)



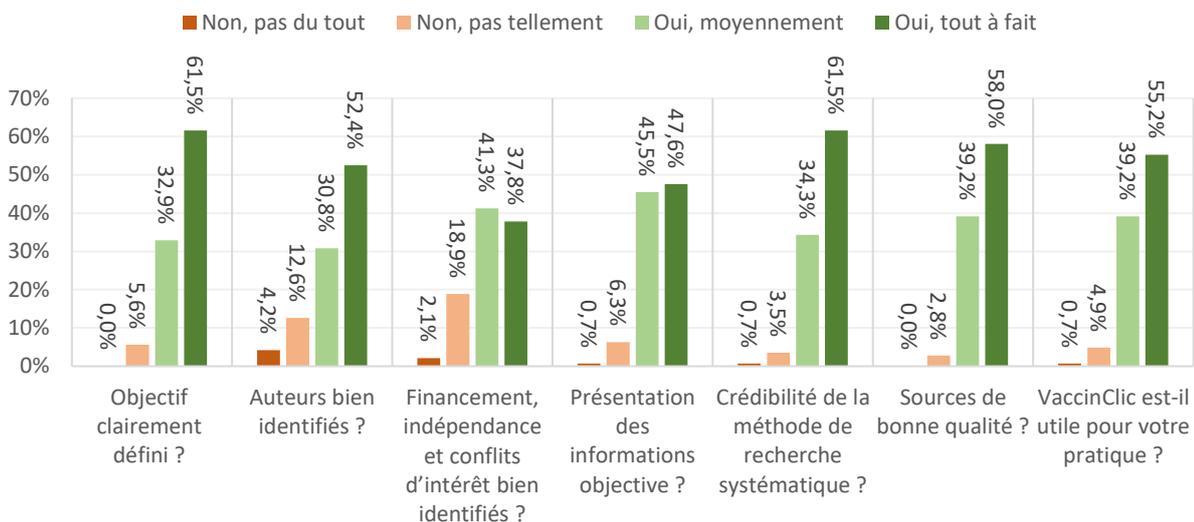
Crédibilité du site vacciniclic : Pharmaciens (n=38)



Crédibilité de vaccinClic : Sages-femmes (n=68)



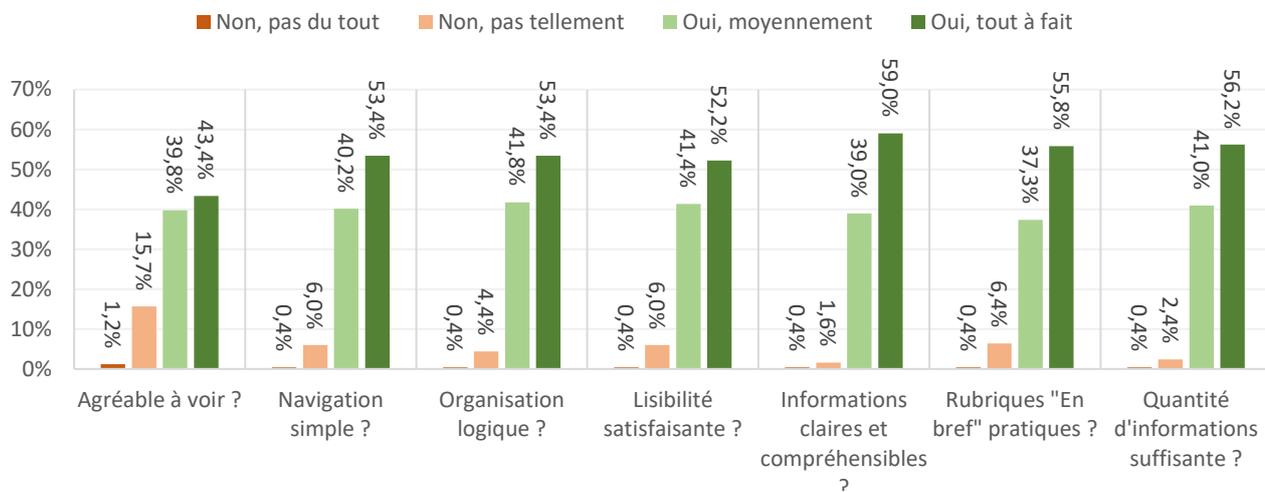
Crédibilité du site vaccinClic : Infirmiers (n=143)



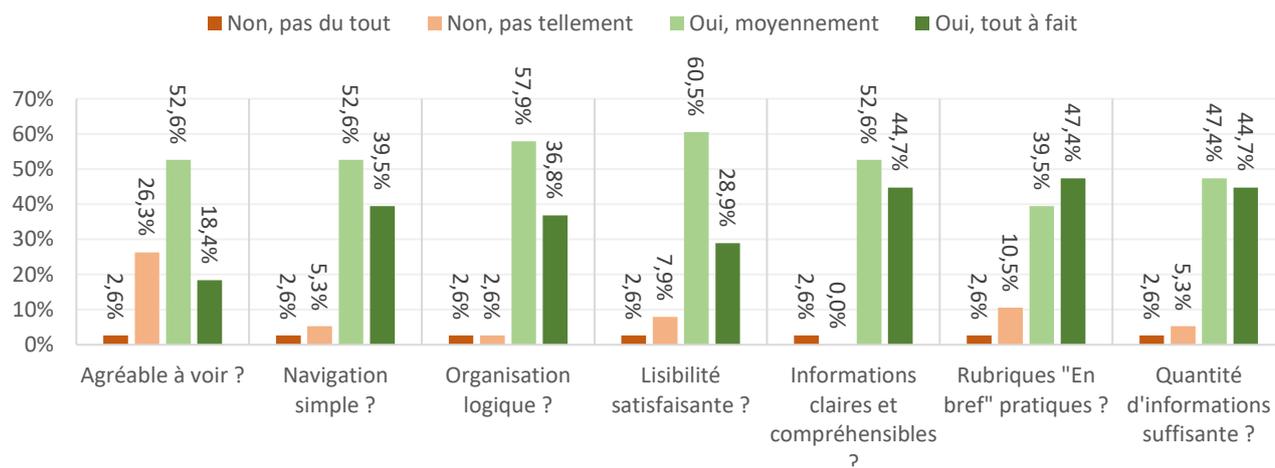
3.3.5 Le design, la navigabilité et le contenu du site VaccinClic

La grande majorité des professionnels de santé participants sont satisfaits de l'ensemble des critères évalués. Le site est agréable à voir pour 83% des répondeurs, la navigation dans le site est jugée simple pour 94%, l'organisation du site et des informations est logique pour 95%, la lisibilité des informations est satisfaisante pour 94%, les informations sont claires et compréhensibles pour 98%, les rubriques « En Bref » sont pratiques pour 93% et la quantité d'information est jugée suffisante pour 97% toutes professions confondues.

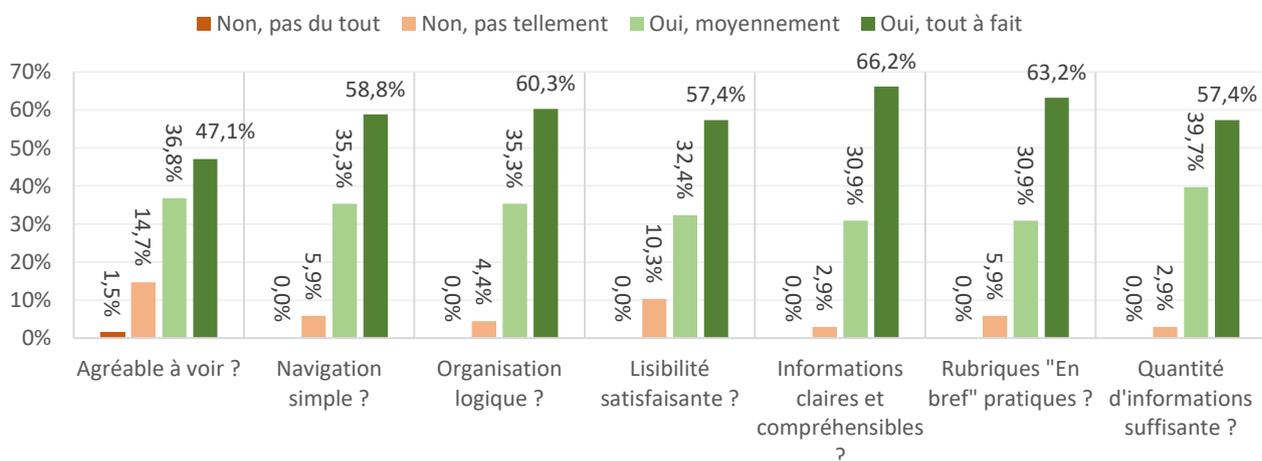
Design, navigabilité et contenu : Tous PDS (n=249)



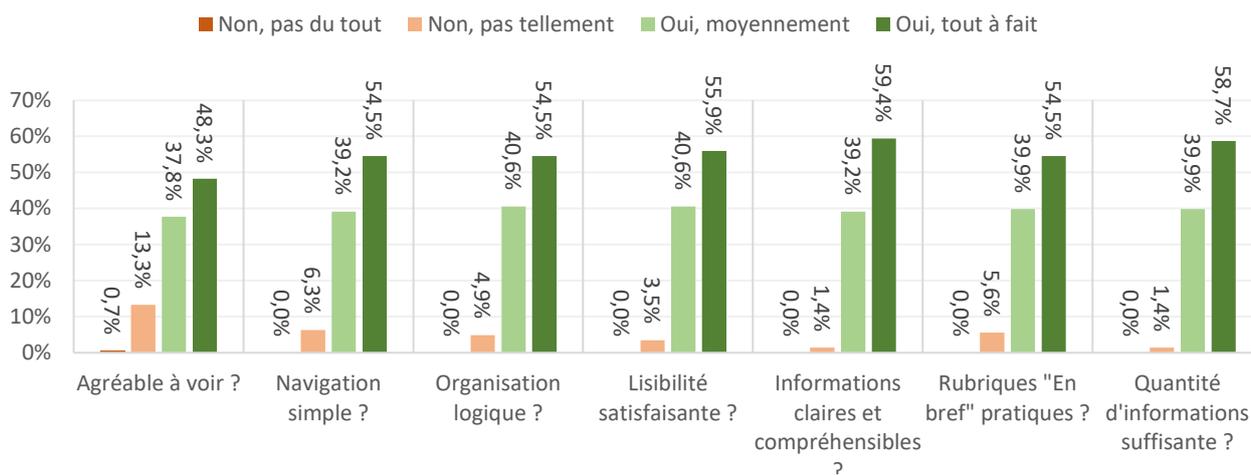
Design, navigabilité et contenu : Pharmaciens (n=38)



Design, navigabilité et contenu : Sages-femmes (n=68)



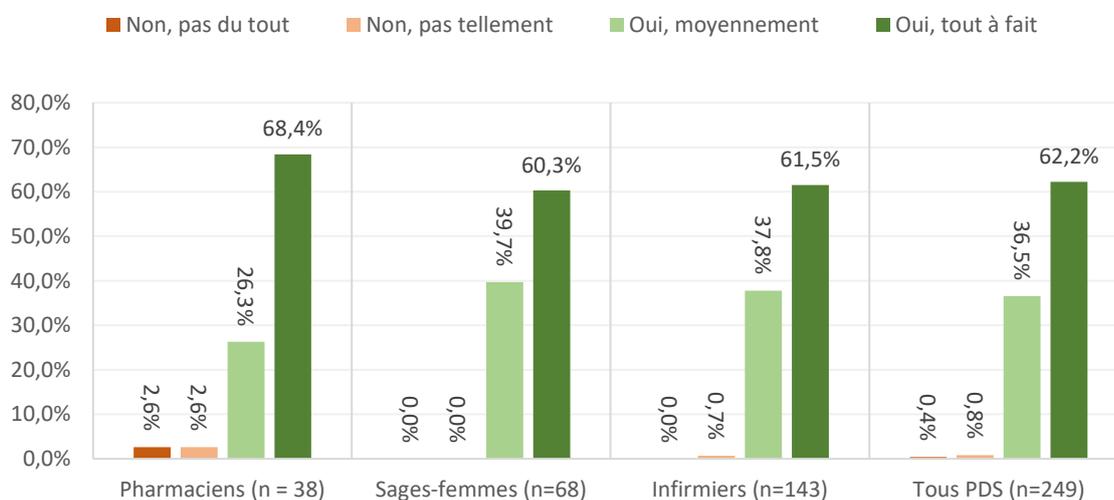
Design, navigabilité et contenu : Infirmiers (n=143)



3.3.6 Conclusion et utilisation future du site VaccinClic

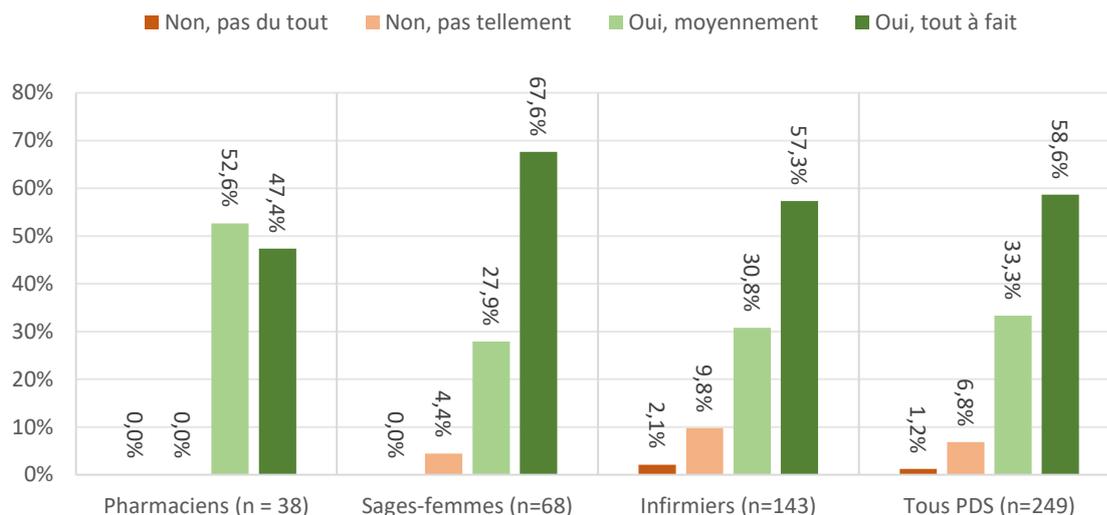
Au total, plus de 98% des professionnels de santé estiment que le site VaccinClic répond (moyennement ou tout à fait) à son objectif, c'est-à-dire qu'il leur permet de trouver les réponses aux doutes de leurs patients.

"Le site répond-il à son objectif ?"



Enfin, environ 92% des professionnels de santé interrogés déclarent qu'ils utiliseront le site VaccinClic à l'avenir (229 sur les 249 participants). Seulement 20 participants (17 infirmières et 3 sages-femmes) n'utiliseront « pas du tout » ou « pas tellement » l'outil élaboré.

"Utiliseriez-vous VaccinClic à l'avenir ?"



3.3.7 Résultats des analyses univariées

L'évaluation future du site VaccinClic a été évaluée en fonction de la pratique de la vaccination, des paramètres de l'hésitation vaccinale et de la satisfaction aux critères de qualité du site. Pour la réalisation des tests d'indépendance, certaines données ont été regroupées en tableau de contingence 2 x 2 disponibles en ANNEXE N°13 page 122.

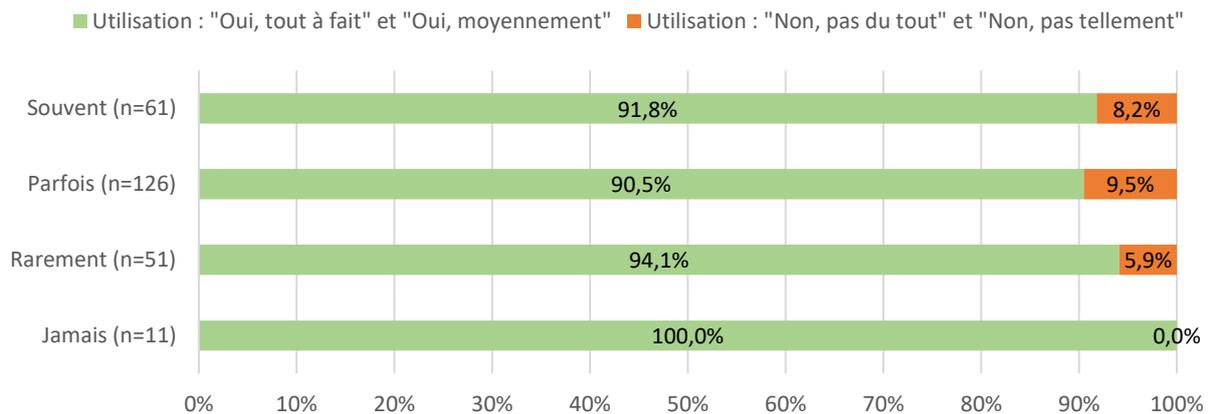
3.3.7.1 Utilisation future de VaccinClic en fonction de la pratique de la vaccination

91% des professionnels de santé qui vaccinent et 96% de ceux qui ne pratiquent pas la vaccination vont utiliser le site VaccinClic à l'avenir. L'analyse univariée par le test exact de Fisher n'a pas mis en évidence de lien statistique entre ces deux variables ($p=0.38$) (ANNEXE N°13 page 122).

3.3.7.2 Utilisation future de VaccinClic en fonction de la fréquence de patients hésitants rencontrés

L'utilisation future du site VaccinClic varie entre 90.5% et 100% en fonction de la fréquence de patients rencontrés hésitant à se faire vacciner par les professionnels de santé.

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la fréquence de patients hésitants rencontrés (tous PDS n= 249)

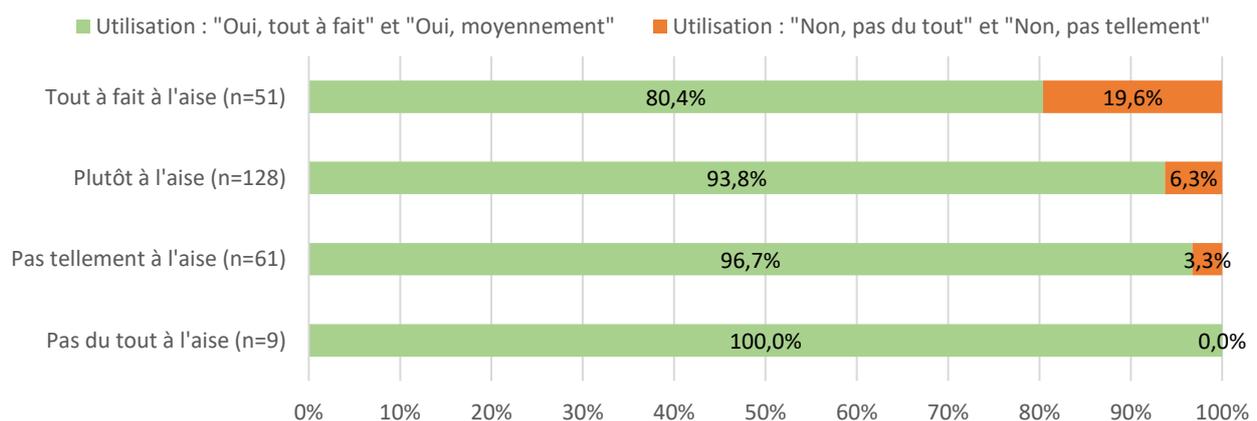


La réalisation du test exact de Fischer a nécessité de regrouper les variables qualitatives ordonnées « jamais » et « rarement » d'une part et « parfois » et « souvent » d'autre part, afin d'obtenir un tableau de contingence 2 x 2. L'analyse n'a pas permis de mettre en évidence de lien statistiquement significatif entre les deux variables ($p = 0.42$) (ANNEXE N°13 page 122).

3.3.7.3 Utilisation future de VaccinClic en fonction de l'aisance des professionnels de santé à répondre aux patients hésitant à se faire vacciner

L'utilisation future du site VaccinClic varie entre 80.4% et 100% en fonction de l'aisance des professionnels de santé à répondre aux patients hésitants. 19.6% de ceux qui s'estiment « tout à fait à l'aise » n'utiliseront « pas du tout » ou « pas tellement » VaccinClic, alors que tous l'utiliseront dans le groupe « pas du tout à l'aise ».

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la capacité des PDS à répondre à leurs questions (tous PDS n= 249)



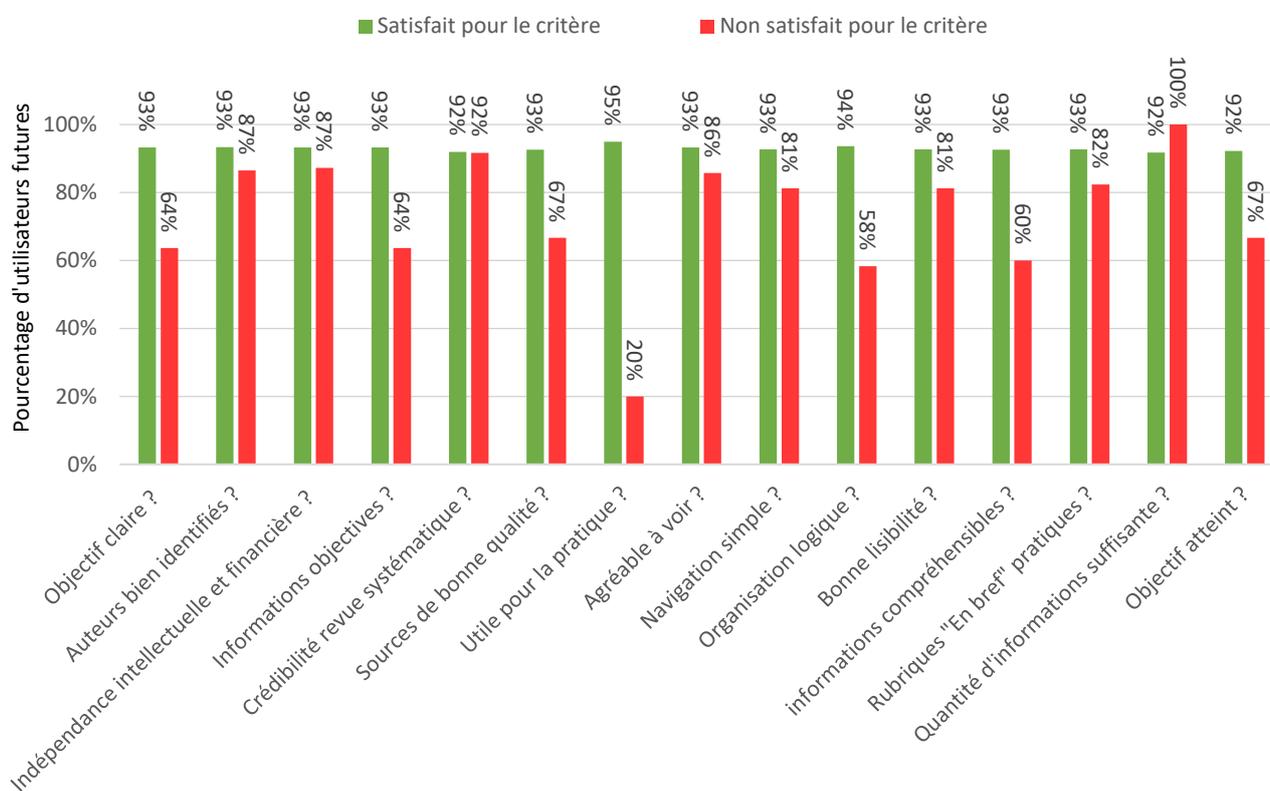
La réalisation du test exact de Fischer n'a pas permis de mettre en évidence de lien statistiquement significatif entre les deux variables ($p = 0.07$) (ANNEXE N°13 page 122).

3.3.7.4 Utilisation future du site en fonction de la satisfaction des PDS aux différents critères de qualité du site VaccinClic.

Pour évaluer si certains critères de qualité ont été déterminants dans le choix d'utiliser ou non le site à l'avenir, le taux d'utilisation future du site en fonction de la **satisfaction** (« Oui tout à fait » ou « Oui, moyennement ») et de l'**insatisfaction** (« Non, pas de tout » ou « Non, pas tellement ») a été calculé pour chaque critère.

Par exemple, 93.3% des participants qui trouvent que l'objectif du site est clair utiliseront le site à l'avenir, contre 64% chez ceux qui n'ont pas trouvé l'objectif clair.

Pourcentage d'utilisation à l'avenir du site en fonction de la satisfaction pour chaque critère (Tous PDS n=249)



Pour chaque item, un tableau de contingence et un test d'indépendance ont été réalisés. L'ensemble des résultats est décrit dans le tableau ci-dessous.

CRITERES ETUDIES	UTILISATION FUTURE DE VACCINCLIC		TEST EXACT DE FISHER Valeur de p (OR si significatif)
	Oui	Non	
Objectif claire ?	Oui 222	Non 16	0,007
	Non 7	4	
Auteurs bien identifiés ?	Oui 184	Non 13	0,15
	Non 45	7	
Indépendance intellectuelle et financière ?	Oui 181	Non 13	0,16
	Non 48	7	
Informations objectives ?	Oui 222	Non 16	0,007
	Non 7	4	
Crédibilité revue systématique ?	Oui 218	Non 19	1
	Non 11	1	
Sources de bonne qualité ?	Oui 225	Non 18	0,07
	Non 4	2	
Utile pour la pratique ?	Oui 227	Non 12	< 0,001
	Non 2	8	
Agréable à voir ?	Oui 193	Non 14	0,12
	Non 36	6	
Navigation simple ?	Oui 216	Non 17	0,13
	Non 13	3	
Organisation logique ?	Oui 222	Non 15	0,001
	Non 7	5	
Bonne lisibilité ?	Oui 216	Non 17	0,13
	Non 13	3	
Informations compréhensibles ?	Oui 226	Non 18	0,053
	Non 3	2	
Rubriques "en bref" pratiques ?	Oui 215	Non 17	0,15
	Non 14	3	
Quantité d'informations suffisante ?	Oui 222	Non 20	1
	Non 7	0	
Objectif atteint ?	Oui 227	Non 19	0,22
	Non 2	1	

Il existe, au sein de l'échantillon, une association statistiquement significative entre l'utilisation future du site VaccinClic et le fait d'être satisfait des critères suivants : clarté de l'objectif du site ($p=0.007$), objectivité de la présentation des informations ($p=0.007$), utilité du site pour la pratique ($p < 0.001$), et organisation logique du site et des informations ($p=0.001$).

3.3.8 Résultats des commentaires libres

Au total, 38 commentaires libres ont été émis. L'ensemble des commentaires est disponible en **ANNEXE N°14 page 123**. Leur analyse permet de dégager les différents thèmes abordés :

- Conseils pour améliorer le design et la présentation du contenu (améliorer la lisibilité : plus d'espace, police d'écriture plus grande, plus de couleurs et titre en gras ; synthétiser davantage les informations, logo du menu « vaccination » jugé inapproprié) ;
- Conseils pour améliorer le côté pratique de l'outil (développer une application pour smartphone, menu interactif proposant les réponses selon les items choisis sur le modèle Antibioclac, fiches techniques résumés rapidement lisibles) ;
- Demande d'adapter l'outil aux patients, sous forme d'une « version patient » qu'ils pourraient lire seul ;
- Nécessité d'améliorer la compréhensibilité des informations pour certains professionnels de santé (informations trop « médicales ») ;
- Le manque d'informations sur certains thèmes (comparaisons statistiques de morbi-mortalité entre vaccinés et non-vaccinés, calendrier vaccinal pour chaque pathologie, questions ouvertes pour aider les patients à verbaliser, pistes pour conduire l'entretien, co-vaccinations possibles, schéma de rattrapage, autres vaccinations : rotavirus, BCG et varicelle) ;
- Le manque de précision du questionnaire (exercice en zone péri-urbaine, précision « puéricultrices », milieu d'activité autre que ceux proposés) ;
- Affirmation de l'utilité du site pour la pratique (fournit davantage d'arguments, permet de mieux répondre aux patients, complète les connaissances) ;
- Informations sur leur vécu personnel actuel (refus de vaccination en PMI, confrontation fréquente dans leur métier, documentation via les sites d'état etc.) ;
- Conseils sur la crédibilité du site (labellisation par la HAS) ;
- Félicitations et encouragements.

4 - DISCUSSION

4.1 Discussion de la revue systématique

4.1.1 Résultat principal

Au total, 162 revues dont 133 revues systématiques ou méta-analyses ont été incluses pour ce travail de thèse, permettant de répondre aux freins du patient de manière scientifique et exhaustive. Plus de 350 références provenant de la littérature grise ont également complété le travail.

4.1.2 Synthèse des niveaux de preuves

Le niveau de preuve¹ de cette revue est difficilement évaluable. En effet, le niveau de preuve d'une revue systématique dépend des études qu'elle inclut (types et qualité des études), et prend peu en considération la méthode de la revue en elle-même.(59) Par exemple, une revue systématique bien menée, mais qui n'inclut que des études observationnelles de mauvaise qualité, ne pourra prétendre à un bon niveau de preuve.

Ainsi, le respect des critères PRISMA pour ce travail ne permet pas de juger du niveau de preuve que celui-ci apporte. Il faudrait, pour cela, évaluer le niveau de preuve de chaque revue incluse, et donc de chaque étude qu'elles contiennent. Cela n'a pas été fait. Cependant, à chaque fois qu'il était disponible, le niveau de preuve des revues a été indiqué dans les synthèses narratives. Les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés sont, elles, classées en niveau de preuve 1 selon la classification HAS.(59)

¹ Le niveau de preuve d'une étude correspond à sa capacité à répondre à la question posée, ce qui permet d'en déduire le degré de confiance que l'on peut accorder à ses résultats.

A titre indicatif, l'évaluation de la qualité méthodologique (par l'échelle AMSTAR) des 133 revues incluses retrouve 32 revues de très bonne qualité (24%), 52 de qualité moyenne (39%) et 49 de faible qualité (37%).

4.1.3 Discussion de la méthode : les forces et les limites

Medline et *Cochrane Library* ont été les deux sources choisies. *Medline* (60) est la base de données de référence des recherches en médecine et sciences de la santé. Elle est gratuite et contient plus de 29 millions d'articles.(61) *Cochrane Library* est une bibliothèque proposant plusieurs bases de données, dont l'une (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) met à disposition plus de 7000 revues systématiques *Cochrane* reconnues pour leur haute qualité méthodologique et leur indépendance.(62)

Le choix de ne pas inclure les vaccins non disponibles en France et les études dans des pays non développés était conforme à l'objectif de créer un site à destination des professionnels de santé français. La décision de n'étudier que les vaccins recommandés en population générale fait suite à la revue systématique de MAHE I. (base du projet VaccinClic), qui a recensé les freins à la vaccination dans la population générale.(5)

Plusieurs limites méthodologiques constituent un risque de biais de sélection. Seules les études disponibles gratuitement en texte intégral, via l'accès distant aux ressources électroniques du service commun de la documentation de l'université de Lille, ont été incluses. Elles devaient également être en anglais ou en français (toutefois, la plupart des articles sont publiés en anglais). En cas d'absence ou de méthodologie incomplète permettant de juger du caractère systématique, les auteurs n'ont pas été contactés et les revues ont été exclues (ou considérées comme narratives). Enfin, la sélection des études a été faite à deux auteurs : le deuxième doctorant a vérifié l'éligibilité de chaque étude sélectionnée par le premier, suivi d'une discussion en cas de désaccord. Cependant, cette « triangulation » n'est pas parfaite. Elle aurait gagné en qualité si chaque auteur avait effectué la sélection des études indépendamment à partir des mêmes équations de recherche, avant de mettre en commun leur sélection. Cela aurait permis de limiter le risque de ne pas inclure certaines revues à tort.

Par ailleurs, le fait de n'avoir inclus que les études publiées expose à un risque de biais de publication, mais celui-ci n'a pas fait l'objet d'une évaluation.

Concernant l'extraction des données des articles, la collaboration des deux doctorants a été un point fort, puisqu'elles ont été systématiquement contrôlées par le second auteur. Ceci a permis de limiter les biais d'interprétation et les erreurs de traduction. Les synthèses narratives finales ont également été vérifiées par les deux auteurs, de manière à s'assurer que les informations étaient présentées de manière objective.

L'évaluation du risque de biais a été effectuée pour chaque revue et méta-analyse incluse afin que l'internaute puisse juger des résultats en connaissant la qualité méthodologique de la revue.

Enfin, seule une synthèse narrative a pu être effectuée. Aucune synthèse quantitative (méta-analyse) ni analyse complémentaire n'a été effectuée. En effet, la complexité de ce genre d'étude dépassait les compétences des doctorants.

Au total, nous avons respecté 21 des 27 critères de l'échelle de validité méthodologique PRISMA.

4.1.4 Littérature externe

A notre connaissance, aucun argumentaire proposant des réponses scientifiques à l'ensemble des freins à la vaccination, basé sur une revue systématique de la littérature, n'a été réalisé à ce jour.

Un travail de thèse (Groussin M.), réalisé en 2014, propose un argumentaire pour les professionnels de santé suite à une revue systématique, mais elle ne concerne que les adjuvants vaccinaux.(63)

La thèse de Carnot J. (64), soutenue en 2016, a initié ce type d'argumentaire. Cependant, les lacunes méthodologiques (absence de triangulation, recherche systématique incomplète, manque de certains freins à la vaccination) ont motivé la réalisation d'une nouvelle revue.

4.2 Discussion du site VaccinClic

4.2.1 Résultat principal

Le site VaccinClic réalisé est une aide aux professionnels de santé pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Il est conforme à l'objectif fixé a priori : il s'agit d'un outils pratique, utilisable en consultation, en libre accès via Internet et indépendant des autorités et de l'industrie. Le site est disponible en ligne depuis le 18 novembre 2018, et l'ensemble des articles ont été mis en ligne avant la fin de rédaction de ce manuscrit.

4.2.2 L'intérêt et la place de VaccinClic

4.2.2.1 *VaccinClic dans la démarche de l'Evidence-Based Medecine*

Le concept de médecine fondée sur les preuves (« Evidence-Based Medecine » ou EBM) a été développé par la Faculté de médecine McMaster (Canada) au début des années 1980.(65) L'EBM consiste à fonder ses décisions cliniques sur les données actuelles les plus probantes. En pratique, 3 composantes doivent être intégrées : l'expérience clinique du praticien ; les meilleures preuves scientifiques actuelles ; et les préférences (ou valeurs) du patient. Le professionnel doit ainsi rechercher dans la littérature les articles pertinents, évaluer leur validité et intégrer ces résultats à la situation de son patient. (65,66) L'EBM implique donc une hiérarchie des preuves au sein des études, avec en haut de l'échelle les essais cliniques randomisés (ECR) et les revues systématiques d'ECR.(65,67)

L'EBM est aujourd'hui à la base de la qualité des soins et s'impose au médecin comme stipulé dans l'article 32 du code de déontologie : «le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents.»(68) C'est dans cette démarche « EBM » que nous avons décidé de réaliser une revue systématique « parapluie » en incluant uniquement les méta-analyses et revues systématiques de la littérature afin de présenter les données de meilleur niveau de preuve. Ces

informations ont été complétées par la littérature grise, qui apporte des données épidémiologiques et de pharmacovigilance précieuses pour répondre à certains freins d'efficacité et de sécurité vaccinale.

4.2.2.2 La place de VaccinClic parmi les outils d'aide à la consultation

Pratiquer L'EBM n'est pas si aisé, notamment au vu de l'abondance des publications médicales. Déjà dans les années 1990, une étude estimait qu'un médecin généraliste devait étudier 19 articles par jour, 365 jours par an, pour être « à jour ».(67) Or, une étude de la DREES de 2012 révélait que les médecins généralistes y consacraient en moyenne 2h par semaine.(69) Une thèse qualitative de 2006 a étudié les perceptions de la médecine factuelle auprès de 16 médecins généralistes en France.(70) Parmi les principaux freins, étaient retrouvés le manque de temps, la difficulté d'accès à des informations valides pertinentes (excès d'informations disponibles ; langue anglaise ; accès payant) et le manque de compétence pour interpréter et critiquer une étude scientifique.(70) Ce sont ces mêmes freins qui sont retrouvés concernant la recherche sur Internet selon deux thèses de 2009 et 2016 auprès de médecins généralistes.(34,39) Pour pallier ces difficultés, les médecins ont fait part de leur besoin d'avoir un accès pendant la consultation aux données EBM les plus pertinentes, actuelles, de manière rapide et gratuite avec également des synthèses. Ils souhaitaient obtenir plus de données valides concernant la médecine générale avec des travaux de recherches faits « par des représentants de la profession », et de manière « indépendante ».(34,70) VaccinClic tend à répondre à l'ensemble de ces requêtes.

De notre point de vue, VaccinClic s'inscrit parmi les « systèmes d'aides à la décision médicale » (SADM). Ces outils sont définis comme « des applications informatiques dont le but est de fournir aux cliniciens en temps et lieux utiles les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées, correctement filtrées et présentées, afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients »(40). VaccinClic fournit en ligne les informations scientifiques de référence aux différents freins à la vaccination, aidant les professionnels de santé à répondre et rassurer leurs

patients. Cela pourrait améliorer la qualité des soins en termes de prévention. Selon une enquête diligentée par la HAS, environ deux tiers des études rapportées dans la littérature jugent que l'utilisation de SADM entraîne une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (40). Cependant, l'impact de VaccinClic peut s'avérer limité puisqu'il ne répond pas à l'ensemble des facteurs de réussite des SADM. Par exemple, il n'est pas intégré au logiciel métier du clinicien et ne se déclenche donc pas automatiquement. De plus, ce site n'émet pas de recommandation ni de conduite à tenir, mais présente uniquement les preuves scientifiques disponibles.(71)

4.2.2.3 La place de VaccinClic dans la lutte contre l'hésitation vaccinale

Si les stratégies de lutte contre l'hésitation vaccinale sont nombreuses, leur impact réel a cependant peu été évalué dans la littérature. Une revue systématique de 2015 (72) révèle que l'une des stratégies efficaces est la formation des professionnels de santé aux outils de communication et d'informations.(72)

En France, une concertation citoyenne a été organisée par le Ministère de la santé afin de trouver des solutions pour restaurer la confiance des citoyens français dans la vaccination et améliorer le taux de couverture vaccinale (24). Les mesures proposées sont multiples, comme notamment : garantir le principe de transparence ; améliorer l'information du public sur les avantages de la vaccination ; promouvoir l'éducation de la santé ; simplifier le parcours vaccinal en élargissant le personnel habilité à pratiquer la vaccination ; ou encore améliorer la formation universitaire et la formation médicale continue des professionnels de santé sur la vaccination afin qu'ils soient en capacité de répondre aux questions des patients. (12,24)

VaccinClic fait partie des outils de lutte contre l'hésitation vaccinale. Tout d'abord parce que sa conception respecte le principe de transparence et d'indépendance. Ensuite, parce qu'il fournit une liste exhaustive des données validées par la science et actualisées. Enfin, parce qu'il permet aux

différents professionnels de santé vaccinateurs de les aider dans leur rôle de conseil, d'informations et d'éducation auprès des patients.

4.2.2.4 La place de VaccinClic face à l'obligation vaccinale

L'extension de l'obligation vaccinale a été adoptée fin 2017 (73). Plusieurs facteurs ont contribué à cette décision : l'insuffisance de couverture vaccinale ; la coexistence de vaccins obligatoires et recommandés qui n'étaient plus adaptés à l'épidémiologie (74) ; le risque d'une perte d'adhésion à la vaccination en cas de levée de l'obligation vaccinale (75,76) ; et la saisie du conseil d'état par des citoyens français devant l'absence de vaccin ne contenant que les 3 valences obligatoires (DTP)(77). Ainsi, pour les nourrissons nés depuis le 1^{er} janvier 2018, les huit vaccinations autrefois recommandées sont devenues obligatoires, en plus des 3 précédentes, et exigées pour leur entrée ou leur maintien en collectivité.(78)

Un article publié en février 2019 (79) révèle les premiers résultats de l'impact de la vaccination obligatoire en France, et ceux-ci sont plutôt prometteurs. Il se base sur une enquête, intitulée « Vaccinoscopie », réalisée annuellement sur Internet depuis 2008. L'étude retrouve une nette progression des couvertures vaccinales, pour au moins une dose à l'âge de 6 mois, concernant les valences qui étaient en-dessous des objectifs de santé publique. Ainsi, le taux de couverture vaccinale pour l'hépatite B est passé de 88.7% en 2017 à 96.8% en 2018 (pour au moins une dose à 6 mois).

L'obligation vaccinale ne remet toutefois pas en cause l'intérêt du site VaccinClic.

Tout d'abord, selon l'article 35 du code de déontologie (80), « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée [...] sur les soins qu'il lui propose », et ce afin d'obtenir implicitement (mais obligatoirement) son consentement avant tout traitement défini par l'article 36 (81). L'obligation vaccinale ne soustrait donc pas les médecins à leur obligation d'informer les patients. D'ailleurs, un travail de thèse réalisé en 2018 (Bécourt M.) (82)

auprès de médecins généralistes du Nord Pas-de-Calais conclut que l'obligation vaccinale a peu changé leur pratique lors de la prescription de vaccins : « ils y passent autant de temps et délivrent les mêmes informations ». On constate également que pour la majorité des MG (55%), les parents posent toujours autant de questions, et pour près d'un tiers, ils en poseraient même davantage.

Deuxièmement, la médecine actuelle s'inscrit dans l'ère de la « décision médicale partagée ». Elle correspond à un échange d'informations entre le médecin et le patient, avec d'une part les données médicales objectives, et d'autre part les valeurs du patient, afin d'impliquer les deux parties dans le processus de décision.(83,84) C'est dans ce cadre que le Collège de la Médecine Générale et le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) s'étaient initialement prononcés en défaveur de l'obligation vaccinale, craignant qu'une posture autoritaire n'augmente les résistances à la vaccination. Ils préconisaient d'autres méthodes afin de lutter contre l'hésitation vaccinale, basées sur l'information et le respect des convictions des patients, pour négocier la décision vaccinale de manière partagée.(85,86) VaccinClic espère ainsi lever un des obstacles à la décision partagée qu'est le défaut de connaissances de certains professionnels de santé sur les risques et bénéfices des vaccinations.(84) Enfin, selon les données du baromètre santé 2016 (7), on constate que les 3 vaccins qui recueillent le plus d'opinions défavorables sont les vaccins antigrippaux (15.4%), contre l'hépatite B (13.0%) et contre les infections à papillomavirus humains (5.8%). Parmi eux, deux voient leur couverture vaccinale diminuer d'années en années : les vaccins contre la grippe et le papillomavirus (18). Or ces deux vaccins ne sont pas concernés par l'obligation vaccinale, et d'autres approches sont donc nécessaires.

4.2.3 Forces et limites

4.2.3.1 Conception du site

L'utilisation d'un logiciel CMS nous a permis de réaliser le site seuls, grâce à ses fonctionnalités prêtes à l'emploi. Nous n'étions pas compétents initialement dans ce domaine. Le site n'a donc pas prétention

à atteindre le niveau de qualité, d'ergonomie, de design qu'aurait pu apporter une agence de conception de site web. De même, certaines de nos idées n'ont pu être conçues.

Cependant, cette liberté nous a permis d'adapter et d'améliorer VaccinClic tout au long de sa conception. Les retours des professionnels de santé via les commentaires libres du questionnaire d'acceptabilité ont permis d'apporter les dernières modifications, à la suite de son utilisation en situation réelle.

4.2.3.2 Comparaison aux critères du cahier des charges

Le cahier des charges est un point fort qui permet de s'assurer que le projet ne s'éloigne pas des lignes directrices et de ses objectifs de qualité.

La cible : le site s'adresse à l'ensemble des vaccinateurs. Le contenu n'est pas vulgarisé. C'est pourquoi il a été décidé de placer la mention « site exclusivement destiné aux professionnels de santé » en évidence sur la page d'accueil. Toutefois, nous avons fait le choix de ne pas demander d'inscription ni de confirmation du statut professionnel préalable pour deux raisons : conserver un accès rapide au site et garantir la transparence des données scientifiques pour tout individu intéressé sur le sujet.

L'accessibilité : le site est accessible via Internet et gratuit. Il est indexé dans Google, principal moteur de recherche. Aucun logiciel et aucune inscription n'est requise.

L'indépendance : nous avons entièrement financé le projet et déclarons n'avoir aucun lien d'intérêts avec les industries du vaccin. Le site refuse toute forme de publicité.

L'ergonomie : grâce au menu central à cases, disponible sur chaque page, tous les articles peuvent être obtenus en maximum 3 clics (et les pages « En Bref » en seulement 1 ou 2 clics), ce qui en fait le vrai point fort. Cependant, le fait de ne pas avoir disposé d'une agence de conception de site web a limité certaines fonctionnalités.

Le contenu : Le travail effectué est exhaustif. 51 synthèses narratives et 39 résumés « En Bref » ont été réalisées au total. Tous les freins à la vaccination recensés dans la revue systématique de Mahé (5) ont été étudiés, et la plupart ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature. La classification des freins a en revanche été modifiée. En effet, la classification initiale en 3 parties (« réticences sur le principe », « réticences sur le bien-fondé » et « réticences par rapport aux effets indésirables ») n'était pas intuitive et freinait la recherche du frein exploré.

La fiabilité du contenu : Le comité éditorial a veillé au respect des critères d'inclusion et à ce que la présentation des données soit objective et fidèle à la source originale. Chaque information est accompagnée de sa source, ce qui permet de vérifier le contenu du site et la qualité des sources utilisées. La qualité et la validité méthodologique des revues systématiques sont présentées via les échelles Prisma et Asmtar à côté de chaque sources.

En revanche, contrairement aux critères du Net Scoring, ce projet n'a pas bénéficié de comité scientifique. Le rôle du comité scientifique est de contrôler la qualité scientifique du site (71), et son absence pourrait être considéré comme une limite. Cependant, aucune recommandation n'est émise. Les preuves scientifiques sont simplement exposées. De plus, des modifications secondaires apportées par un comité scientifique pourraient avoir un impact négatif en réduisant le niveau de preuve et l'objectivité des informations proposées.

L'utilisation d'un langage adaptée à tous les professionnels de santé a été respecté pour l'élaboration des pages « En Bref ». De plus, un lexique a été mis à disposition.

4.2.3.3 *Le référencement*

Actuellement, le site est placé en première position lorsque « vaccinlic » est recherché dans le moteur de recherche Google. Cependant, il se place de manière variable et parfois loin dans les résultats pour d'autres recherches n'incluant pas le nom du site (ANNEXE N°11 page 120). Or, le nom du site n'étant

pas encore connu, il est indispensable que celui-ci puisse être facilement retrouvé à travers les autres mots-clés.

Ce positionnement pourrait être amélioré grâce à des liens externes depuis d'autres sites à haute fréquentation. Cette méthode, appelée « Net-linking », est un moyen de favoriser le positionnement du site dans Google. A l'heure actuelle, de rares sites Internet citent VaccinClic : *kitmédical.fr*, le site de la maison de santé universitaire du provinois *msu-provinois.com*, le blog d'un médecin généraliste *mimiryudo.com...* et quelques sites anti-vaccins. La diffusion plus large du site nécessite d'attendre l'autorisation de diffusion de la thèse (voir les perspectives)

4.2.4 Utilisation du site : les premières données de Google Analytics

Google Analytics est un service gratuit d'audience d'un site web. Les données sont détaillées en ANNEXE N°15 page 125. Sur les 14 derniers jours de diffusion du questionnaire, reflétant l'utilisation moyenne du site, 20 utilisateurs se connectaient en moyenne par jour.

4.3 Discussion de l'étude d'acceptabilité

4.3.1 Principaux résultats

VaccinClic a été bien accueilli auprès des professionnels de santé participants. Les résultats confirment que notre projet a respecté son cahier des charges et son objectif. Le travail réalisé est jugé crédible par une large majorité notamment en ce qui concerne l'objectivité des informations, la qualité des sources utilisées et son utilité dans la pratique professionnelle. Le design et la navigabilité du site ont également satisfait la plupart des professionnels interrogés. Seule l'apparence du site divise davantage,

mais reste très largement acceptée. Plus de neuf professionnels sur dix déclarent qu'ils utiliseront à l'avenir le site VaccinClic, ce qui signifie que l'outil répond à leurs attentes.

4.3.2 Discussion de la méthode et des résultats

4.3.2.1 L'objectif et la population cible

L'objectif de l'étude pilote était d'obtenir les premiers retours sur l'acceptabilité du site VaccinClic auprès des professionnels de santé (pertinence, intérêt, conception...). C'est une première étape qui permet de poursuivre l'amélioration du projet. Cette étude n'a pas pour vocation d'évaluer l'impact du site dans la lutte contre l'hésitation vaccinale. Ceci aurait nécessité une méthode et des critères de jugement différents (amélioration des pratiques ou augmentation de la couverture vaccinale).

La décision d'étudier l'acceptabilité du site auprès des pharmaciens, infirmiers et sages-femmes provient de l'élargissement des personnels habilités à pratiquer la vaccination suite à la concertation citoyenne de 2016 (24), qui a fait l'objet de nouvelles recommandations HAS en 2018.(25)

4.3.2.2 Les modalités de l'étude

Le questionnaire a été réalisé à partir des critères de qualité d'un site web présentés dans la revue de la HAS (37). Les professionnels de santé devaient juger de l'acceptabilité du site via des critères fondés. En effet, la HAS, suite à l'arrêt du partenariat avec l'organisme de labellisation Health On the Net, souhaite désormais privilégier l'esprit critique des internautes et leur proposer des repères afin de les aider à repérer un site fiable.(87)

Le questionnaire a été diffusé en ligne via le site VaccinClic. Ainsi, les participants devaient naviguer sur le site avant d'accéder au questionnaire, ce qui était indispensable pour y répondre correctement. L'application *Google Forms* a été choisie pour sa simplicité d'utilisation et la possibilité d'anonymiser les réponses. Les critères d'exclusion étaient peu nombreux et nécessaires. Seules 4 réponses ont été exclues, ce qui représente moins de 1% du total de réponses.

4.3.2.3 *Caractéristiques de l'échantillon*

La majorité des participants étaient des infirmiers. Il s'agit en effet de la profession la plus représentée des trois dans la population médicale et paramédicale. Les plus de 50 ans étaient minoritaires (15%), probablement liés au mode de diffusion du questionnaire via Internet et les réseaux sociaux.

Peu d'étudiants ont participé (4%) malgré une large diffusion via les réseaux sociaux, alors qu'ils étaient 23% dans la population des médecins de A. ANDRE. Ceci peut s'expliquer par la diffusion de l'étude via certains groupes Facebook réservés aux PDS diplômés et via les mails professionnels en maternité pour ce travail de thèse.

Dans cette étude, quatre infirmiers sur cinq travaillent en libéral, alors qu'ils sont majoritairement hospitaliers en population générale. De même, aucun pharmacien hospitalier n'a participé. Cela s'explique probablement par le fait que la vaccination concerne davantage les professions libérales et la pharmacie d'officine que le milieu hospitalier.

4.3.2.4 *Pratique et hésitation vaccinale*

Les pharmaciens étaient moins nombreux à vacciner que les autres professionnels de santé (55%). En effet, lors de la diffusion du questionnaire, la vaccination par les pharmaciens n'étaient encore qu'au stade d'expérimentation dans 4 régions.(88) Toutefois, ce résultat concorde avec la thèse de David M. (enquête auprès de 234 pharmaciens du NPDC en 2016) dans laquelle seulement 56% étaient prêts à vacciner leurs patients (27).

Trois quarts des professionnels de santé interrogés dans notre étude rencontrent « parfois » ou « souvent » des patients hésitant à se faire vacciner, ce qui montre l'ampleur du phénomène. La thèse de pharmacie de David M. (2016)(27) et le mémoire de sage-femme (SF) de Traineau M. (sur 94 SF du Maine-et-Loire - 2017)(16) montraient également que 79% des pharmaciens et 89% des SF interrogés étaient parfois ou souvent confrontés aux questions sur la vaccination.

Concernant les pharmaciens, seulement 52% se sentaient suffisamment formés et informés pour y répondre dans la thèse de David M de 2016 (27), alors qu'ils sont 89.5% dans ce travail à avoir déclaré se sentir «oui, moyennement » ou «oui, tout à fait » à l'aise pour répondre aux questions des patients hésitants. L'une des explications possibles est qu'en 2016, les pharmaciens ne vaccinaient pas encore et n'avaient donc pas bénéficié des formations pédagogiques actuelles. L'autre explication possible peut simplement venir de la non-représentativité de l'échantillon.

Concernant les sages-femmes (SF), il s'agit de la population qui s'est déclarée la moins à l'aise pour répondre aux questions des patients dans cette étude (à 53%). De même, dans le mémoire de Traineau M. (16), 48.5% des SF se sentaient insuffisamment informées à propos de la vaccination, et très peu étaient à l'aise pour donner des explications sur la sécurité vaccinale (34%) et le rôle des adjuvants (7%). Dans l'enquête SAGEVAX (enquête auprès de 904 SF françaises – thèse publiée en 2018), 59.2% estimaient que leur formation et connaissances au sujet de la vaccination étaient insuffisantes.(89)

Au total, un peu plus d'un quart des PDS ne se sentaient pas tellement ou pas du tout à l'aise pour répondre aux questions des patients hésitants. Ceci confirme la recommandation d'améliorer la formation initiale et continue des PDS sur la vaccination, proposée par la concertation citoyenne de 2016.(24)

4.3.2.5 L'acceptabilité du site

Quelle que soit la profession concernée, la très large majorité des PDS se sont déclarés satisfaits de la crédibilité, du design, de la navigabilité et du contenu du site. Trois critères sont légèrement moins acceptés : l'identification des auteurs, l'identification de l'indépendance et des conflits d'intérêts et l'apparence du site (également évoquée dans les commentaires libres).

L'identification des auteurs est présente en bas de chaque page et dans le « A propos ». Cependant, la durée moyenne de visite du site pendant la durée du questionnaire n'est que de 3min20 selon les données Google Analytics, ce qui a pu être insuffisant pour trouver cette information.

L'identification de l'indépendance est présentée en page d'accueil, au sein d'un encadré rouge. Toutefois, le lien du questionnaire ayant été placé au-dessus durant l'étude d'acceptabilité, cet encadré a pu sortir du champ de l'écran d'ordinateur des navigateurs.

Enfin, concernant l'apparence du site, le fait de ne pas avoir bénéficié de professionnels pour la conception du site peut expliquer une moins bonne adhésion à ce critère. Nous avons depuis modifié le design afin de rendre le site plus sobre, conformément à son objectif de site e-santé.

Dans l'ensemble, le site a été bien accueilli. Les résultats sont semblables du côté des médecins (thèse de A. ANDRE) comme le montre le tableau comparatif proposé en ANNEXE N°16 page 128. Des accueils similaires ont pu être constatés pour d'autres travaux de thèse similaires ayant réalisé des SADM, comme *Aporose*, *Antibiocliv*, *Gestacliv*, *Décliviolence*, ou encore *Ophthalmocliv*. Toutefois, ces travaux n'ont évalué leur acceptabilité qu'auprès des médecins et ne peuvent donc pas être comparés à la population des professionnels de santé de ce travail de thèse.

4.3.2.6 Les analyses univariées

Plus de 9 PDS sur 10 ont déclaré qu'ils utiliseront le site VaccinClic à l'avenir. Leur satisfaction sur certains critères du site semble avoir été déterminant dans l'utilisation future du site :

- *Trouver l'objectif du site clair*, probablement car il sous-tend que les PDS ont compris dans quelles situations le site pourrait leur servir.
- *Trouver les informations objectives*, car cela fait face aux nombreuses informations erronées présentées dans les médias ou Internet et la méfiance envers les industries pharmaceutiques auxquelles sont également confrontés les professionnels de santé.

- *Trouver que l'organisation des informations est logique*, ce qui leur permet d'accéder rapidement aux réponses dont ils ont besoin.
- Enfin, *trouver que le site est utile pour la pratique* sous-tend son utilisation future.

4.3.3 Les limites

4.3.3.1 *Représentativité de l'échantillon*

Il n'a pas été réalisé de méthode d'échantillonnage.

Aucune analyse statistique n'a été réalisée afin d'évaluer la représentativité de l'échantillon a posteriori. Deux raisons expliquent ce choix. D'une part, l'échantillon obtenu ne peut en aucun cas être représentatif car il est soumis à des « erreurs d'échantillonnage » qui le rendent non probabiliste ainsi qu'à des « erreurs de couverture » (car seule une partie de la population cible a été contactée).(90) D'autre part, les critères socio-professionnels utilisés par la DRESS ne correspondent à ceux de ce travail (ANNEXE N°12 page 121).

En conclusion, les données obtenues ne sont donc pas extrapolables et ne doivent être interprétées que dans le cadre de la population participante.

4.3.3.2 *Biais de formulation du questionnaire*

Le questionnaire s'est révélé incomplet sur certains points, avec notamment certains critères socio-professionnels manquants relevés par les participants. De plus, les modes d'exercices choisis ne sont pas identiques à ceux utilisés par la DRESS (libéraux exclusifs, mixtes, salariés hospitaliers et autres salariés), et sont moins judicieux. Cela empêche toute comparaison *a posteriori*.

4.3.3.3 *Les biais de sélection*

Les questionnaires ont principalement été diffusés via Internet. Ce mode de diffusion entraîne un biais de sélection. Cependant, le site s'adressant aux PDS utilisant Internet, cela diminue l'impact du biais sur les résultats. C'est en revanche la diffusion via les médias sociaux qui majore ce risque de biais, car l'échantillon obtenu est plus jeune et plus connecté. Cela peut influencer certains paramètres, comme la facilité de navigation, car il s'agit d'une population plus à l'aise sur Internet. Mais c'est une population qui peut plus facilement comparer ce site aux autres existants, et être plus critique sur le design et la lisibilité.

De plus, la disponibilité du questionnaire en ligne sans contrôle entraîne un second biais de sélection : il est plus probable que les PDS intéressés par le sujet (par manque de connaissance, parce qu'ils sont fréquemment confrontés à l'hésitation vaccinale) répondent par rapport aux autres, modifiant certains paramètres de l'hésitation vaccinale. Le tout pourrait donc influencer sur l'acceptabilité globale du site et son utilisation future, en les surestimant.

4.3.3.4 *L'évaluation d'une version partielle de VaccinClic*

Le questionnaire a été initié avant que le contenu complet ne soit disponible sur le site Internet. En effet, environ 20% des réponses aux freins à la vaccination n'étaient pas présents lors de la présentation au congrès CNGE en novembre 2018. Cependant, l'opportunité qui s'offrait de pouvoir diffuser largement le site lors de cet évènement était majeur. L'évaluation de l'acceptabilité a donc été réalisée sur une version partielle du contenu final. Il s'agit d'une limite de l'étude. Toutefois, l'aspect et le contenu sont restés figés le temps du questionnaire. Ainsi, seul le critère « quantité d'informations suffisantes » aurait pu être sous-estimé. Or, 97% des PDS ont jugé que la quantité d'informations était suffisante et aucun n'a mentionné de frein manquant en commentaire libre.

4.3.3.5 *Limites des analyses univariées*

Les analyses univariées ne doivent être interprétées que dans le cadre de l'échantillon et ne peuvent être extrapolées à la population des professionnels de santé. Leur intérêt était de dégager certains axes d'amélioration du site qui semblaient avoir eu le plus d'influence sur l'utilisation future du site.

Les paramètres de l'hésitation vaccinale n'ont pas influencé l'utilisation future du site chez les PDS. Dans la thèse de A. ANDRE, il existe une association significative entre l'aisance à répondre aux questions et l'utilisation future du site. L'une des raisons possibles est le manque de puissance de cette étude, notamment dans certains sous-groupes peu représentés (peu de PDS ont déclaré ne pas utiliser le site à l'avenir). L'écart étant faible, il aurait fallu un échantillon plus important pour trouver un résultat significatif. Le nombre de sujets nécessaires *a priori* pour évaluer cet impact n'a pas été défini en amont de l'étude.

Dans la thèse d'A. ANDRE, la quasi-totalité des paramètres de qualité évalués était statistiquement associée à l'utilisation future du site, alors que seulement quatre sont ressortis chez les PDS non-médecins. Ceci peut témoigner d'un manque de puissance ou d'une réelle différence des critères considérés comme importants entre les différents professionnels de santé.

4.4 Perspectives du projet VaccinClic

4.4.1 La diffusion du site

Le projet VaccinClic a été présenté au congrès du CNGE en novembre 2018 à Tours, via une affiche et une présentation orale dans le parcours « vaccins et prévention ». Il a remporté à ce titre le prix de la meilleure communication affichée (ANNEXE N°17 page 129). Le site a également été relayé via les médias sociaux Facebook et Twitter, dans le cadre de l'étude pilote d'acceptabilité.

Il est prévu d'informer par mails ou courriers les autorités référentes de santé (Santé Publique France, la HAS, le Conseil de l'Ordre des médecins), les sites référents sur la vaccination (vaccination-info-service, mesvaccins.net), les URPS, l'université de Lille, la faculté de médecine Henri Warembourg et son Département de Médecine Générale de la création du site VaccinClic.

Le comité éditorial de VaccinClic projette également de soumettre le site en tant que candidat au VSN (vaccinesafetynet.org), qui est un réseau de sites web à travers le monde fournissant des informations fiables sur la sécurité des vaccins.

4.4.2 Pistes d'amélioration suite aux commentaires libres

Concernant l'ergonomie et le design du site, certaines modifications ont déjà été réalisées. Certaines pistes ont déjà été évoquées, mais nécessiteraient probablement une aide professionnelle extérieure.

Certains professionnels souhaiteraient un développement de VaccinClic sous forme d'une application pour smartphone. En effet, les données *Google Analytics* confirment que de nombreux utilisateurs du site le font via leur téléphone. L'affichage a donc été adapté aux smartphones, mais le site est principalement destiné à une lecture sur ordinateur.

Plusieurs participants aimeraient qu'une version vulgarisée de VaccinClic, destinée aux patients, soit réalisée. Cependant, la disponibilité du site vaccination-info-service depuis 2017 rend peu pertinent un tel projet.

Le projet de créer « une boîte à outils » est envisagé. L'internaute aurait ainsi un accès direct aux tableaux résumés utilisés dans les synthèses narratives et au calendrier vaccinal.

Certaines informations ont été perçues comme manquantes par les participants, mais il s'agissait de questions pratiques sur la vaccination qui n'entraient pas dans le cadre du projet de thèse.

4.4.3 La labellisation

VaccinClic ne bénéficie actuellement d'aucun label. A ce jour, malgré l'existence de nombreux référentiels d'évaluation ou de labellisation répertoriés par la HAS (37), aucun n'est validé.(71)

Le « HONcode » est un label connu, mais son partenariat avec la HAS n'a pas été renouvelé, cette dernière jugeant qu'il ne permettait pas de garantir suffisamment la qualité du contenu des sites.(87)

Toutefois, l'obtention de cette certification traduit l'engagement des auteurs a diffusé une information de qualité, transparente et objective, en respectant les 8 principes¹ de l'organisme Health On Net (91).

La demande d'accréditation sera donc effectuée prochainement, afin de garantir nos engagements auprès des internautes.

4.4.4 La mise à jour des données

Nous estimons qu'une mise à jour des données effectuée tous les 1 à 2 ans est suffisante. L'objectif est de mettre à jour les derniers avis publiés, d'inclure les revues les plus récentes, de répondre à de nouveaux freins et d'ajouter d'éventuels vaccins qui seraient inclus dans le calendrier vaccinal. La quantité de travail nécessaire est telle qu'elle devrait s'inscrire dans le cadre de futurs travaux de thèse.

Nous souhaitons toutefois conserver le comité éditorial actuel afin de garantir le respect du cahier des charges. A ce jour, nous n'avons pas encore organisé les modalités exactes de ce travail et n'avons pas recruté les successeurs.

Une adresse mail est également disponible sur le site afin de joindre le comité éditorial pour toutes remarques. Celles-ci seront prises en compte pour d'éventuelles adaptations.

¹ L'autorité (noms et qualité des auteurs adapté), la complémentarité (le site ne remplace pas la relation avec les PDS), la confidentialité, l'attribution des informations diffusées (sources et dates), la justification (preuves scientifiques), le professionnalisme (auteurs joignables), la transparence du financement et l'honnêteté dans la publicité.

CONCLUSION

Le phénomène grandissant de l'hésitation vaccinale met en péril les enjeux de santé publique établis pour la vaccination. La place des professionnels de santé est majeure dans cette lutte, car ils sont fortement sollicités en tant que source d'informations fiable sur la vaccination. Cependant, ils sont mis en difficultés par les questions et réticences auxquels ils font face, avec parfois le sentiment d'être insuffisamment formés sur le sujet.

Le site VaccinClic est une aide aux professionnels de santé pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Il est destiné à tous les professionnels vaccinateurs (pharmaciens, infirmiers, médecins et sages-femmes). Son contenu, basé sur une revue systématique de la littérature, permet d'apporter des informations scientifiques fiables et exhaustives en toute indépendance. L'ergonomie et l'organisation des informations ont été réfléchies pour une navigation simple et rapide, permettant son utilisation pendant la consultation. Les premiers retours obtenus, via l'étude pilote d'acceptabilité, montrent un très bon accueil du site auprès des professionnels de santé. Celui-ci respecte les principes de qualité de sites Internet sur la santé et semble répondre aux attentes des professionnels qui vaccinent : 92% déclarent qu'ils l'utiliseront à l'avenir. Ce travail s'appuie sur deux fondements de la médecine actuelle : la « médecine fondée sur les preuves » et la « décision médicale partagée ».

La mise à jour régulière des informations, les améliorations prévues (design, contenu et référencement) et la large diffusion de ce projet sont les clés de la réussite future du site VaccinClic.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Vaccination [Internet]. WHO. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
2. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
3. Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50.
4. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccines Immunother*. août 2013;9(8):1763-73.
5. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
6. 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
7. Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2016/index.asp>
8. sante-action-423.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/SLH/pdf/sante-action-423.pdf>
9. Stahl J-P, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T, et al. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect*. mai 2016;46(3):117-22.
10. Tafuri S, Gallone MS, Cappelli MG, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Addressing the anti-vaccination movement and the role of HCWs. *Vaccine*. 27 août 2014;32(38):4860-5.
11. Betsch C, Brewer NT, Brocard P, Davies P, Gaissmaier W, Haase N, et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine*. 28 mai 2012;30(25):3727-33.
12. Begue P. Vaccination Hesitation and Vaccination Challenges in 2017. *Int J Med Surg*. 2017;4(s):78-83.
13. Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>
14. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.
15. Verger P, Fressard L, Collange F, Gautier A, Jestin C, Launay O, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine*. 23 juin 2015;2(8):891-7.

16. TRAINÉAU M. Perception et pratique de la vaccination par les sages-femmes du Maine-et-Loire. :32.
17. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Article ANNEXE.
18. Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale>
19. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919.
20. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 07 2017;2:CD011787.
21. Aidalina M, Damyanthi K. SOURCES OF INFORMATION AND THEIR IMPACT ON PARENTS' VACCINATION DECISIONS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Int J Public Health Clin Sci*. 15 nov 2014;1(2):121-31.
22. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 27 2017;35(45):6059-69.
23. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(9):2584-96.
24. Rapport sur la vaccination - Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/164000753.pdf>
25. Haute Autorité de Santé - Recommandation vaccinale sur l'extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2867268/fr/recommandation-vaccinale-sur-l-extension-des-competences-des-professionnels-de-sante-en-matiere-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere
26. Qui peut effectuer un vaccin ? | Justice.fr [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.justice.fr/fiche/effectuer-vaccin>
27. David M. Etude de la perception de la vaccination par des pharmaciens du Nord-Pas-de-Calais : Rôle du Pharmacien dans l'amélioration de la couverture vaccinale [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c528b46b-3679-4f53-b8eb-5b0e2897071a>
28. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 20 déc 2016;34(52):6700-6.
29. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.
30. Davies K, Harrison J. The information-seeking behaviour of doctors: a review of the evidence. *Health Inf Libr J*. juin 2007;24(2):78-94.

31. fichier_fiche11_gestion_simultanee_aigue_chroniques229e4.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/812/fichier_fiche11_gestion_simultanee_aigue_chroniques229e4.pdf
32. Les pratiques numériques des professionnels de santé, 2ème année du baromètre [Internet]. Ipsos. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-pratiques-numeriques-des-professionnels-de-sante-2eme-annee-du-barometre>
33. Santé Connect' 2018 : quelles sont les sources d'informations majeures des professionnels de santé ? [Internet]. Ipsos. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/sante-connect-2018-queelles-sont-les-sources-dinformations-majeures-des-professionnels-de-sante>
34. BERNARD E. Utilisation par les médecins généralistes de l'Internet comme outil de recherche documentaire pour la pratique clinique : obstacles et facteurs facilitant. Revue de la littérature et enquête auprès de médecins généralistes exerçant en France. [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/546/fichier_these_bernardd2c85.pdf
35. Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa E-R. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. JAMA. 22 mai 2002;287(20):2691-700.
36. Patel PR, Berenson AB. The internet's role in HPV vaccine education. Hum Vaccines Immunother. 2014;10(5):1166-70.
37. evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf
38. recherche_informations_medicales_internet.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recherche_informations_medicales_internet.pdf
39. Perrin SC. Quels sites internet utilisent les médecins généralistes en consultation ? Enquête de pratique auprès de 100 médecins généralistes libéraux installés en Gironde. :71.
40. etude_sadm_synthese.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/etude_sadm_synthese.pdf
41. Antibiocllic : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://antibiocllic.com/>
42. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <http://aporse.fr/entrer.php>
43. GESTACLIC - Accueil [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.gestaclic.fr/>
44. Accueil ophtalmoclic [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://ophtalmoclic.fr/>
45. Le suivi des enfants de 0 à 6 ans | Pediadoc [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <http://pediadoc.fr/>

46. KitMédical - Le kit numérique des médecins généralistes [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://kitmedical.fr/>
47. Accueil [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/>
48. Accueil PRO | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/>
49. Infovac France - Accueil [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/>
50. Patte M, Levy C, Béchet S. Perception de l'hésitation vaccinale par les médecins impliqués dans la vaccination: l'enquête Infovac [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.infovac.fr/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1496-article-enquete-infovac&category_slug=hesitation&Itemid=384
51. Code de la santé publique - Article L1451-1. Code de la santé publique.
52. Déontologie et éthique / L'Agence / Accueil [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/L-Agence/Deontologie-et-ethique>
53. MERLE C, ANDRE A. Introduction - VaccinClic -Création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Lille; 2019.
54. PRISMA : TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/>
55. Darmoni S, Leroux V, Thirion B, Santamaria P, Gea M. NET SCORING : CRITERES DE QUALITE DE L'INFORMATION DE SANTE SUR L'INTERNET. :21.
56. Code de la propriété intellectuelle - Article L122-5. Code de la propriété intellectuelle mars 7, 2019.
57. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine | Legifrance [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte>
58. ANDRE A, MERLE C. Méthode - VaccinClic -Création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Lille; 2019.
59. etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
60. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
61. pubmed1-tutoriel-biusante.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/ressources/pdf/pubmed1-tutoriel-biusante.pdf>
62. Cochrane Reviews | Cochrane Library [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/>
63. Groussin A, Poutrain J-C. Adjuvants et freins à la vaccination : revue d'une littérature et argumentaire. 2014;52.

64. Carnot Julien. Freins à la vaccination : argumentaire.
65. Médecine fondée sur des preuves [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://ccf.cochrane.org/medecine-fonde-sur-des-preuves>
66. Savard G. Enjeux et limites de la médecine factuelle (Evidencebased medicine). [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea_savard.pdf
67. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
68. Article 32 - Qualité des soins | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-32-qualite-des-soins-256>
69. Jakubovitch S. Les emplois du temps des médecins généralistes. :8.
70. Bernard-Houillon C. La démarche EBM et la médecine générale, quels sont les freins, les facilitations, les besoins en France en 2016 ? Thèse. :80.
71. Gilbert R, Jeanmougin P, Hamouda AB, Bercherie J, Valencia JSS, Baruch D. Outils d'aide à la décision clinique. 2014;5.
72. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine*. 14 août 2015;33(34):4180-90.
73. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 | Legifrance [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>
74. Hurel MS. Rapport sur la politique vaccinale. :122.
75. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C, Institut de veille sanitaire (France). Enquête Nicolle 2006: connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Saint-Denis: INPES; 2008.
76. Collange F. Opinions des médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sur le régime obligatoire ou recommandé des vaccins en population générale, 2015. :8.
77. Vaccination obligatoire [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.conseil-etat.fr/Actualites/Communiques/Vaccination-obligatoire>
78. Santé publique France. Obligations vaccinales chez le nourrisson [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1836.pdf>
79. Cohen R, Gaudelus J, Leboucher B, Stahl J-P, Denis F, Subtil D, et al. Impact of mandatory vaccination extension on infant vaccine coverages: Promising preliminary results. *Médecine Mal Infect*. 1 févr 2019;49(1):34-7.
80. Article 35 - Information du patient | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-35-information-du-malade-259>

81. Article 36 - Consentement du patient | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-36-consentement-du-malade-260>
82. Becourt M. Conséquences de l'obligation vaccinale au 1er janvier 2018 : Analyse des modifications de pratique des médecins généralistes lors de la prescription [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/6a263ff9-ea2d-4f9c-a4cb-0d99fedd7bf3>
83. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1982. mars 1997;44(5):681-92.
84. fichier_fiche34_decision_medicale_partagee6347f.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: http://www.sfmng.org/data/generateur/generateur_fiche/836/fichier_fiche34_decision_medicale_partagee6347f.pdf
85. Lutter contre l'hésitation vaccinale, restaurer la confiance : le Collège de la Médecine Générale s'engage [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: http://www.sfmng.org/data/actualite/actualite_fiche/442/fichier_communique_vaccins_c97329.pdf
86. Le CNGE pour une politique vaccinale cohérente et efficace - Décembre 2016 [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/le_cnge_pour_un_e_politique_vaccinale_cohérente_et/
87. Haute Autorité de Santé - Vers une évolution de la certification des sites santé [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1590507/fr/vers-une-evolution-de-la-certification-des-sites-sante
88. Expérimentation de la vaccination à l'officine - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>
89. Massot E. Étude SAGEVAX: l'opinion des sages-femmes et des étudiant-e-s sages-femmes concernant les vaccinations dirigées contre la grippe et la coqueluche: étude observationnelle déclarative. :62.
90. Meilleures_pratiques_sondages_en_ligne.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: https://grandsorganismes.gouv.qc.ca/fileadmin/Fichiers/Publications/Mesure%20de%20la%20satisfaction/Meilleures_pratiques_sondages_en_ligne.pdf
91. Health On the Net fait la promotion d'une information de santé en ligne fiable et transparente grâce à la certification HONcode. [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.healthonnet.org/fr/>
92. Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale>
93. MesVaccins.net - Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web>

94. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. MesVaccins.net [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/bonnes-pratiques-en-region/nouvelle-aquitaine/article/mesvaccins-net>
95. INPES - Vaccination - Guide des vaccinations 2012 - Téléchargements [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/telechargements.asp>
96. Immunisation against infectious disease [Internet]. GOV.UK. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>
97. Centre médical [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical>
98. Avis et rapports du HCSP [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>
99. L'ANSM et les vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0)
100. Vaccination | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vaccination>
101. Vaccines and Immunizations | Home | CDC [Internet]. 2018 [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>
102. Questions and answers about childhood vaccination [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/childhood-vaccination/faq>
103. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/fr/>
104. OMS | Notes de synthèse de l'OMS sur les vaccins [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/position_papers/fr/
105. OMS | Sujets [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/fr/
106. Vaccine Safety Net [Internet]. Vaccine Safety Net. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.vaccinesafetynet.org/>
107. ANDRE A, MERLE C. Annexes - VaccinClic -Création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Lille; 2019.
108. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol [Internet]. déc 2007 [cité 19 mars 2019];7(1). Disponible sur: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>

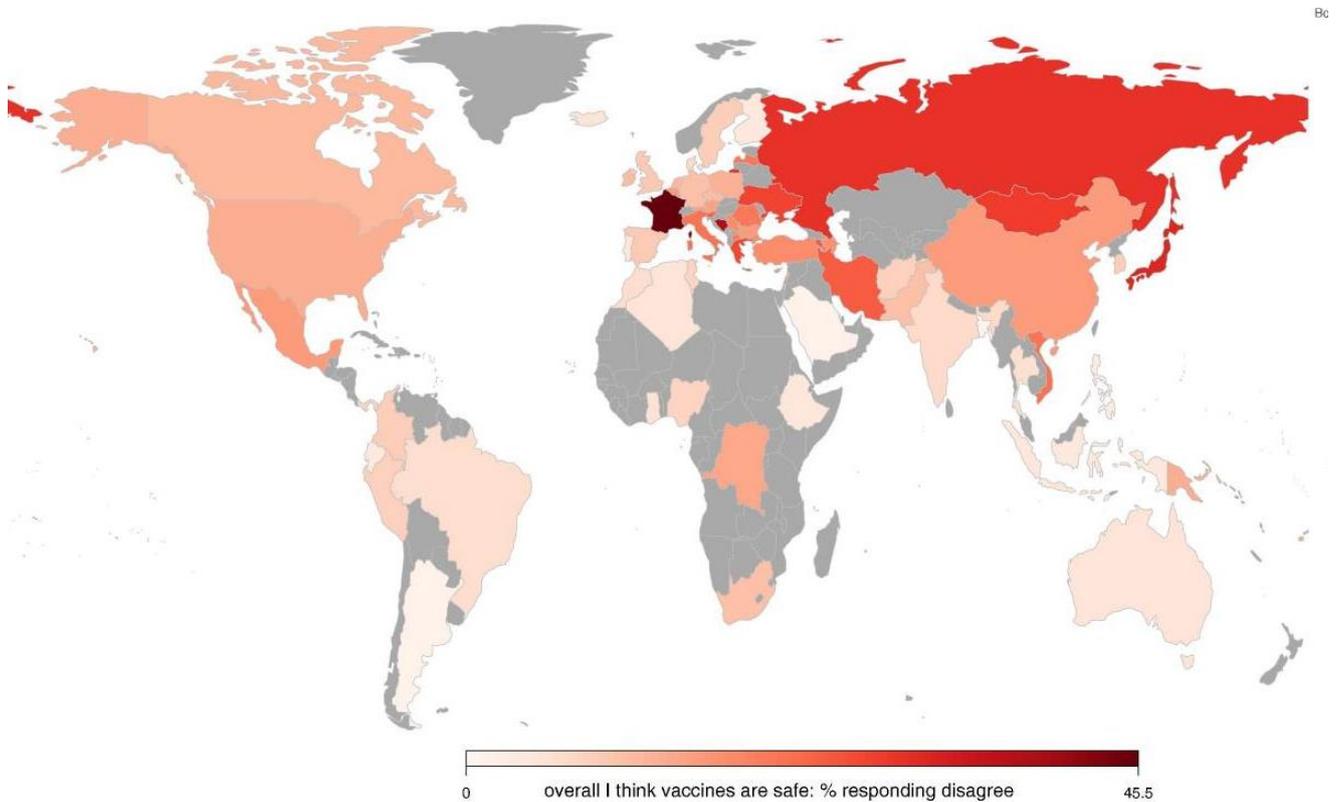
109. La démographie des professionnels de santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/professions-de-sante-et-du-social/la-demographie-des-professionnels-de-sante/article/la-demographie-des-professionnels-de-sante>

ANNEXES

ANNEXE N° 1: Confiance dans la vaccination à travers le monde	94
ANNEXE N° 2: Revue des sites existants sur la vaccination.....	95
ANNEXE N° 3: Equations de recherche	100
ANNEXE N° 4 : PRISMA checklist	102
ANNEXE N° 5 : AMSTAR checklist.....	104
ANNEXE N° 6 : Critères du Net Scoring (55).....	105
ANNEXE N° 7 : Questionnaire diffusé	107
ANNEXE N° 8: Flowcharts des différents freins étudiés.....	110
ANNEXE N° 9 : Logos des menus, licences et citation des auteurs.	114
ANNEXE N° 10 : Métadonnées et mots-clés	115
ANNEXE N° 11 : Positionnement du site VaccinClic selon les mots-clés.....	120
ANNEXE N° 12 : Comparaison des caractéristiques de l'échantillon et la population générale.....	121
ANNEXE N° 13 : Tableau de contingence et analyses univariées.....	122
ANNEXE N° 14 : Commentaires libres	123
ANNEXE N° 15 : Données <i>Google Analytics</i>	125
ANNEXE N° 16 : Résultats de l'étude d'acceptabilité chez les médecins et les autres professionnels de santé.....	128
ANNEXE N° 17 : Prix congrès CNGE 2018 et poster	129
ANNEXE N° 18 : Revue systématique de la littérature	131

ANNEXE N° 1: Confiance dans la vaccination à travers le monde

Pourcentage de réponses négatives concernant l'affirmation « Dans l'ensemble, je pense que les vaccins sont sans danger ».



Tiré de la revue de Larson et al. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey*. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301. (14)

ANNEXE N° 2: Revue des sites existants sur la vaccination

« InVs - Santé Publique France »

« Santé Publique France » est l'agence nationale de santé publique en France, sous tutelle du ministère de la santé. Elle a été créée par la loi de modernisation du système de santé de 2016, regroupant notamment l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). Ses missions sont : l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ; la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ; la promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé ; le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ; la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires ; le lancement de l'alerte sanitaire. Conformément aux articles L1451-1 à 4, Santé Publique France applique la déclaration publique des liens d'intérêts au personnel de l'agence et aux experts extérieurs, afin de s'assurer que ces personnes ne présentent pas d'intérêts susceptibles de compromettre son indépendance.

Son site Internet *invs.santepubliquefrance.fr* met à disposition les données de la couverture vaccinale en France. Sont également proposés des dossiers pour chaque maladie à prévention vaccinale avec un descriptif de la maladie, le dispositif de surveillance, les données épidémiologiques et les publications scientifiques associées. Enfin, l'ensemble des numéros du bulletin épidémiologique hebdomadaire y sont disponibles.(92)

Limites : Le site est vaste et difficilement utilisable en consultation ; le site ne traite pas des vaccins, de leur sécurité, des réponses à apporter dans le cadre de l'hésitation vaccinale ; le site n'est pas indépendant de l'état.

MesVaccins.net

MesVaccins.net est un site d'information, de communication et d'expertise sur les vaccins et la préparation aux voyages. Une cinquantaine d'experts bénévoles (pédiatres, infectiologues, médecins généralistes, médecins épidémiologistes, vétérinaires...) constituent le comité éditorial. Il ne bénéficie d'aucun financement par l'industrie ni de publicité.(93) L'objectif du site est d'améliorer la politique vaccinale, en mettant à disposition des outils pour les citoyens et les professionnels de santé.(94) Sa principale fonctionnalité est d'apporter les informations sur les vaccins nécessaires, en fonction d'un algorithme basé sur les caractéristiques de l'individu et les recommandations des autorités de santé

mises à jour en temps réel. Il propose également un *carnet de vaccination électronique* consultable par le patient (gratuit) et le professionnel de santé (payant). Enfin il dispose d'un volet spécifique pour conseiller les voyageurs sur les mesures de prévention nécessaires.

Parmi les autres fonctionnalités, on note la présence de fiches sur les maladies à prévention vaccinale (symptômes, recommandations vaccinales, données épidémiologiques et de couverture vaccinale) et une liste exhaustive de l'ensemble des vaccins (avec leur disponibilité en temps réel et leur composition).

Limites : Les principaux sujets de l'hésitation vaccinale ne sont pas traités ; méthodologie non décrite ; pas de recherche approfondie de la littérature scientifique.

Guide des vaccinations 2012 de l'INPES

Le guide des vaccinations édition 2012 est un ouvrage destiné aux professionnels de santé synthétisant les connaissances récentes sur la vaccination. Il a été rédigé conjointement par le Comité technique des vaccinations, la direction générale de la Santé, l'InVS, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), l'INPES et de nombreux spécialistes. Celui-ci est mis à disposition sur le site inpes.santepubliquefrance.fr

Une première partie intitulée « guide pratique » développe pour chaque vaccin : l'épidémiologie et les symptômes de la maladie, les caractéristiques des vaccins, leur efficacité, le mode d'administration, les effets indésirables, les recommandations, les contre-indications etc. Elle traite également de la vaccination des populations spécifiques. La seconde partie (« guide théorique ») traite d'informations plus générales sur la vaccination : la fabrication, les bases immunologiques, la politique vaccinale, la surveillance des effets indésirables, le suivi des programmes de vaccination etc. (95)

Limites : Ouvrage à télécharger, non interactif et peu pratique en consultation ; non exhaustif ; méthodologie utilisée non décrite.

GreenBook - Information for public health professionals on immunisation

Le « *GreenBook* » est un ouvrage contenant les dernières informations sur les vaccins au Royaume-Uni, réalisé par « Public Health England ». Il est à disposition sur le site du gouvernement britannique www.gov.uk. C'est l'équivalent du « guide des vaccinations » en France, avec une partie générale sur

les principes et pratiques de la vaccination, et une partie détaillée sur chaque maladie.(96) Les limites sont donc les mêmes, en plus de la langue anglaise.

Institut Pasteur

L'institut Pasteur est un institut international de recherche et d'enseignement. Sa mission est de contribuer à la prévention et au traitement des maladies, en priorité infectieuses, par la recherche, l'enseignement, le développement de l'innovation et des actions en santé publique. Le site Pasteur informe sur les vaccinations et autres mesures de prévention pour les voyageurs. Il propose également une série de fiche maladie et plus ou moins quelques informations sur les vaccins associés. (97) Limites : Nombreuses infections ne sont pas abordées ; peu d'information sur les vaccins ; sources non citées.

Site du Haut Conseil de Santé Publique

Le HCSP a pour mission de fournir aux pouvoirs publics, en lien avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire.

Le site *www.hcsp.fr* met à disposition l'ensemble des rapports et avis du HCSP relatif à la vaccination. Le Comité Technique des Vaccinations élabore des avis disponibles en ligne sur la recommandation ou non d'un nouveau vaccin, les modalités de vaccination, le suivi épidémiologique avec l'impact de la vaccination, etc.(98)

Limites : Non adapté à l'utilisation en consultation ; ne traite pas des freins des patients.

Le site de l'ANSM

Le site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) propose un dossier thématique sur la vaccination, dans lequel elle explique son rôle dans la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et la surveillance de sa sécurité d'emploi. Pour chaque vaccin, elle propose des liens pour trouver les informations sur leurs développements, leur RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), leurs recommandations, les données épidémiologiques et les rapports de l'ANSM sur la sécurité du vaccin.(99)

Limites : Les informations sur les vaccins sont limitées à certaines données, non synthétisées et non adaptées pour une utilisation rapide.

Le site de l'assurance maladie

Le site de l'assurance maladie *www.ameli.fr* propose un dossier sur la vaccination destiné au grand public. Sont proposées de courtes synthèses pour les patients sur les principes de la vaccination, la sécurité, les vaccins obligatoires et ceux recommandés, associées à quelques infographies.(100)

Limites : Absence de données scientifiques ou de la littérature ; peu de freins aux vaccinations évoqués ; non destiné aux professionnels de santé.

Le site du CDC - Centers for Disease Control and Prevention

Le site du CDC, agence fédérale de santé publique aux Etats-Unis, est un site Internet très complet sur la vaccination (indication, recommandations, maladies, contre-indications, couverture vaccinale, voyages, sécurité etc...) pour les patients et les professionnels de santé. (101)

Limites : Les informations sont très nombreuses, non limitées au domaine de l'hésitation vaccinale et donc pas facilement accessibles ; les informations sont adaptées aux recommandations et au fonctionnement américain ; le site est en anglais.

Le site de l'ECDC

L'*European Centre for Disease prevention and Control* (ECDC) est une agence de l'union européenne de lutte contre les maladies infectieuses, créée en 2005. Il assure plusieurs fonctions (surveillance, avis scientifiques, formation, communication, rapports) dans le domaine des maladies transmissibles (dont les maladies à prévention vaccinale). Un volet vaccination est disponible sur le site de l'ECDC, avec notamment une série de questions-réponses sur la vaccination infantile, des catalogues d'information (dont sur l'hésitation vaccinale) et les données de surveillance épidémiologique en Europe. (102)

Limites : site rédigé en langue anglaise uniquement ; pas de synthèse des informations ; publications multiples et catalogues d'informations complexes destinés essentiellement aux institutions publiques de santé des pays ; non adapté à l'utilisation en consultation ; pas toujours en lien avec les données françaises.

Le site de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

L’OMS est une institution spécialisée de l’Organisation des Nations Unies (ONU) pour le domaine de la santé publique, créée en 1948. Son objectif est « d’amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible »(1). Deux organes de l’OMS travaillent sur le volet vaccination : Le *Groupe stratégique consultatif d’experts sur la vaccination* (SAGE) chargé de formuler les recommandations et de conseiller l’OMS sur les stratégies à mettre en place ; et le *Comité Consultatif pour la Sécurité Vaccinale* (GACVS), un groupement d’experts en recherche scientifique chargé de fournir des avis indépendants et scientifiquement valides sur la sécurité vaccinale.

Le site propose de nombreux supports sur la vaccination : des fiches d’informations, les plans d’actions de l’OMS, des rapports mondiaux sur l’état de la vaccination dans le monde, des articles et reportages vidéo.

Trois outils mis à disposition sont utiles pour la pratique :

- Le *relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH), apportant des informations épidémiologiques mondiales régulières.(103)
- Les *notes de synthèse* avec les recommandations mondiales sur la vaccination pour orienter les Etats Membres sur les questions de politique sanitaire. Elles récapitulent l’épidémiologie des maladies, l’efficacité des vaccins et des programmes vaccinaux. Elles se terminent par la position de l’OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.(104)
- Les sujets de sécurité vaccinale traités par le GAVCS.(105)

L’OMS a également créé un site annexe, appelé VSN (www.vaccinesafetynet.org), qui regroupe un ensemble de site web à travers le monde fournissant des informations fiables sur la sécurité des vaccins.(106)

Limites : Site adapté aux recommandations vaccinales mondiales et non françaises ; certaines informations ne sont disponibles qu’en langue anglaise ; difficilement utilisable en consultation. » (107)

ANNEXE N° 3: Equations de recherche

FREINS	Recherche sur Cochrane Library	Recherche sur Medline
Efficacité coqueluche	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (pertussis OR whooping cough OR pertusses OR aP OR TdaP OR DTP)	Filtres : « Systematic review », « meta-analysis » ou "review" , « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (pertussis OR whooping cough OR pertusses OR aP OR TdaP OR DTP)
Efficacité Hemophilus influenzae de type b	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (Hib OR hemophilus influenzae type b OR haemophilus influenzae type b)	Filtres : « Systematic review », "review" ou « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (Hib OR hemophilus influenzae type b OR haemophilus influenzae type b)
Efficacité Hépatite B	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (VHB OR hepatitis b OR hepatitis b virus infection OR liver fibro* OR chronic hepatitis b OR liver cancer OR hepatocellular carcinoma)	Filtres : « Systematic review », "review" ou « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (VHB OR hepatitis b OR hepatitis b virus infection OR liver fibro* OR chronic hepatitis b OR liver cancer OR hepatocellular carcinoma)
Efficacité Rougeole	In title, abstract or Keyword : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (measles OR MMR OR ROR)	Filtres : « Systematic review », "review" ou « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (measles OR MMR OR ROR)
Efficacité Oreillons	In title, abstract or Keyword : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (MMR OR ROR OR mumps OR epidemic parotitis OR epidemic parotitides)	Filtres : « Systematic review », "review" ou « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (MMR OR ROR OR mumps OR epidemic parotitis OR epidemic parotitides)
Efficacité Rubéole	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (MMR OR ROR OR rubella OR german measles OR german measle OR three day measle*)	Filtres : « review » ou « meta-analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (MMR OR ROR OR rubella OR german measles OR german measle OR three day measle*)
Efficacité Grippe	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (influenza OR flu OR grippe OR influenzas)	Filtres : « review », "systematic review", « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (influenza OR flu OR grippe OR influenzas)
Efficacité Zona	In title, abstract or keywords : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (herpes zoster OR Zoster OR shingles OR zona)	Filtres : « review », "systematic review", « meta- analysis », « Anglais / français », « Titre / Abstract » : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (herpes zoster OR Zoster OR shingles OR zona)
Immunité naturelle	(hypersensitivity OR allerg* OR asthma OR hay fever OR atopic OR hygiene hypothes*) AND (vaccin* OR immuniz*) (natural immunity OR naturally acquired immunity OR naturally induced immunity) AND (vaccine immunity OR vaccine induced immunity OR vaccine acquired immunity)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta- analysis" ; "Anglais / français" ; "Titre / Abstract" (hypersensitivity OR allerg* OR asthma OR hay fever OR atopic OR hygiene hypothes*) AND (vaccin* OR immuniz*) (natural immunity OR naturally acquired immunity OR naturally induced immunity) AND (vaccine immunity OR vaccine induced immunity OR vaccine acquired immunity)

Immunité de groupe	(Herd immunity OR immunity, Herd OR herd protection OR indirect efficacy OR indirect protection) AND (vaccin* OR immuniz*)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta-analysis" ; "Anglais / francais" ; "Titre / Abstract" (Herd immunity OR immunity, Herd OR herd protection OR indirect efficacy OR indirect protection) AND (vaccin* OR immuniz*)
Informations contradictoires	In title, abstract or keywords : (vaccin* OR immuniz*) AND (information OR internet OR World Wide Web OR media OR social media OR family) AND (anti-vaccination movement OR impact OR quality OR reliability)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta-analysis" ; "Anglais / francais" ; "Titre / Abstract" 1/ (vaccin* OR immuniz*) AND (information OR internet OR World Wide Web OR media OR social media Or family) AND (anti-vaccination movement OR impact OR quality OR reliability) 2/ (health information) AND (World Wide Web OR internet) AND (quality OR reliability) (systematique et Meta-analyse uniquement)
Syndrome de Guillain-barré	In title, abstract or keywords : (vaccin* OR immuniz*) AND (guillain barré OR guillain barré syndrome OR gbs OR acute autoimmune neuropath*)	Filtres : « review » ou « meta-analysis » ou "systematic review", « Anglais / francais », « Titre / Abstract » : (vaccin* OR immuniz*) AND (guillain barré OR guillain barré syndrome OR gbs OR acute autoimmune neuropath*)
Syndrome de mort subite du nourrisson	In title, abstract or keywords : (vaccin* OR immuniz* OR hexavalent vaccine) AND (sudden infant death OR sudden infant death syndrome OR sudden unexpected infant death OR cot death OR crib death OR SID OR SIDS OR SUDI OR SUID)	Filtres : « review » ou « meta-analysis » ou "systematic review", « Anglais / francais », « Titre / Abstract » : (vaccin* OR immuniz* OR hexavalent vaccine) AND (sudden infant death OR sudden infant death syndrome OR sudden unexpected infant death OR cot death OR crib death OR SID OR SIDS OR SUDI OR SUID)
Les fausses contre-indications à la vaccination	In title, abstract or keywords : (vaccin* OR immuniz*) AND (contraindication* OR adverse effects OR safety) AND (pregnant women OR pregnancy OR gestation OR fever OR infection*)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta-analysis" ; "Anglais / francais" ; "Titre / Abstract" : (vaccin* OR immuniz*) AND (contraindication* OR adverse effects OR safety) AND (pregnant women OR pregnancy OR gestation OR fever OR infection*)
"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner "	In title, abstract or keywords : (vaccin* OR Immuniz* OR vaccine-preventable diseases) AND (breastfeeding OR immunity, maternally-acquired OR hygiene OR Sanitation OR drinking water OR diet OR Healthy lifestyle)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta-analysis" ; "Anglais / francais" ; "Titre / Abstract" : (vaccin* OR Immuniz* OR vaccine-preventable diseases) AND (breastfeeding OR immunity, maternally-acquired OR hygiene OR Sanitation OR drinking water OR diet OR Healthy lifestyle)
Peur des composants des vaccins	In title, abstract or keywords : (thiomersal OR thimerosal OR mercury OR ingredients OR components OR formaldehyde OR preservatives OR excipients OR stabilizers) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (adverse effects OR side effects OR toxicity OR cancer OR neoplasms)	Filtres : "Systematic review", "review" ou "meta-analysis" ; "Anglais / francais" ; "Titre / Abstract" : (thiomersal OR thimerosal OR mercury OR ingredients OR components OR formaldehyde OR preservatives OR excipients OR stabilizers) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (adverse effects OR side effects OR toxicity OR cancer OR neoplasms)

ANNEXE N° 4 : PRISMA checklist

(Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (54)

Section/topic	N°	Checklist item	Page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	753
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	753
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	7
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	18
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	20
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	20
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	20
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	22
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	23
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	23
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	23
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	23

Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	24
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Non réalisé
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Non réalisé
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Non réalisé
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	39
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	40
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	40
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	39
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Non réalisé
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Non réalisé
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Non réalisé
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	63
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Non réalisé
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	83CONCLUSION
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	30

ANNEXE N° 5 : AMSTAR checklist

AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews (108)

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed

e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

ANNEXE N° 6 : Critères du Net Scoring (55)

Catégorie	Critères	Échelle de Linkart
1 Crédibilité sur 99 points		
Source		
	Nom, logo, références de l'institution sur chaque document du site (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Nom et titres de l'auteur sur chaque document du site (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Révélation		
	Contexte : source de financement, indépendance de l'auteur (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Conflit d'intérêts (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Influence, biais (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Mise à jour : actualisation des documents du site avec date de création, date de mise à jour et éventuellement date de dernière révision (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Pertinence/utilité (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Existence d'un comité éditorial (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Existence d'un administrateur de site ou maître-toile (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Existence d'un comité scientifique (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Cible du site Internet, accès au site (libre, réservé, tarifé) (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Qualité de la langue (orthographe et grammaire) et/ou de la traduction (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Méta-données (critères essentiels)	0 1 2 3 N/A
2 Contenu sur 87 points		
	Exactitude (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Hiérarchie d'évidence et indication du niveau de preuve (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Citations des sources originales (critères essentiels)	0 1 2 3 N/A
	Dénégation (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Organisation logique (navigabilité) (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Facilité du déplacement dans le site		
	Qualité du moteur interne de recherche (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Index général (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Rubrique « quoi de neuf » (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Page d'aide (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
	Plan du site (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
	Exclusions et omissions notées (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
	Rapidité de chargement du site et de ses différentes pages (critère important)	0 1 2 3 N/A
	Affichage clair des catégories d'informations disponibles (informations factuelles, résumés, documents en texte intégral, répertoires, banque de données structurées) (critère important)	0 1 2 3 N/A

3 Hyper liens sur 45 points	
Sélection (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Architecture (critère important)	0 1 2 3 N/A
Contenu (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Liens arrières (back-links) (critère important)	0 1 2 3 N/A
Vérification régulière de l'opérationnalité des hyper liens (critère important)	0 1 2 3 N/A
En cas de modification de structure d'un site, lien entre les anciens documents et les nouveaux (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
Distinctions hyper liens internes-externes (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
4 Design sur 21 points	
Design du site (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Lisibilité du texte, des images fixes et animées (critère important)	0 1 2 3 N/A
Qualité de l'impression (critère important)	0 1 2 3 N/A
5 Interactivité sur 18 points	
Mécanisme pour la rétroaction, commentaires optionnels : courriel de l'auteur de chaque document du site (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Forums, chat (« causerie ») (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
Traçabilité : informations des utilisateurs de l'utilisation de tout dispositif permettant de récupérer automatiquement des informations (nominatives ou non) sur leur poste de travail (cookies, etc.) (critère important)	0 1 2 3 N/A
6 Aspects quantitatifs sur 12 points	
Nombre de machines visitant le site et nombre de documents visualisés (critère important)	0 1 2 3 N/A
Nombre de citations de presse (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
Nombre de productions scientifiques issues du site avec indices bibliométriques (critère mineur)	0 1 2 3 N/A
7 Aspects déontologiques sur 18 points	
Responsabilité du lecteur (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Secret médical (critère essentiel)	0 1 2 3 N/A
Le non-respect des règles déontologiques est un élément disqualifiant un site	
8 Accessibilité sur 12 points	
Présence dans les principaux répertoires et moteurs de recherche (critère important)	0 1 2 3 N/A
Adresse intuitive du site (critère important)	0 1 2 3 N/A
Maximum 312 points	

ANNEXE N° 7 : Questionnaire diffusé

« Message explicatif lors de l'envoi par mail

Madame, Monsieur,

Un patient hésite à se faire vacciner ?

Afin d'aider les professionnels de santé vaccinateurs à répondre aux idées reçues des patients sur la vaccination, nous avons élaboré le site "VaccinClic".

Il s'agit d'un travail de thèse en cours, et nous avons besoin de ce fait de votre aide. Un questionnaire d'évaluation du site est directement disponible sur le site www.vaccin clic.com. Il ne prend que 5 minutes à remplir et nous permettra de mener à terme ce projet.

Ce questionnaire est destiné à tous les professionnels vaccinateurs : médecins, infirmiers, sages-femmes et pharmaciens.

Merci d'y participer, votre avis nous est très précieux.

Liens vers le site : <https://www.vaccin clic.com>

Cordialement,

A. ANDRE & C. MERLE

Message explicatif lors de la diffusion sur les réseaux sociaux

Questionnaire de Thèse

Vous avez un patient qui hésite à se faire vacciner ? Le site VaccinClic a pour objectif de vous donner une réponse scientifique à ses doutes sur la vaccination.

Dans le cadre de notre travail de thèse nous avons besoin de votre avis sur l'intérêt de ce site via notre questionnaire en ligne, disponible via le site !

N'hésitez pas à le diffuser à tous professionnels qui vaccinent (infirmiers, sages-femmes et pharmaciens) (questionnaire commun).

Message explicatif diffusé sur le site VaccinClic

Médecins, infirmiers, sages-femmes et pharmaciens

Veillez trouver ci-dessous le questionnaire à remplir pour l'évaluation de ce site web dans le cadre de notre travail de thèse. Ce questionnaire est anonyme et nous permettra de réaliser notre étude d'acceptabilité. Ce questionnaire nécessite moins de 5 min à remplir. Il vous est demandé de naviguer au préalable sur ce site avant de remplir ce questionnaire pour pouvoir l'évaluer. »(107)

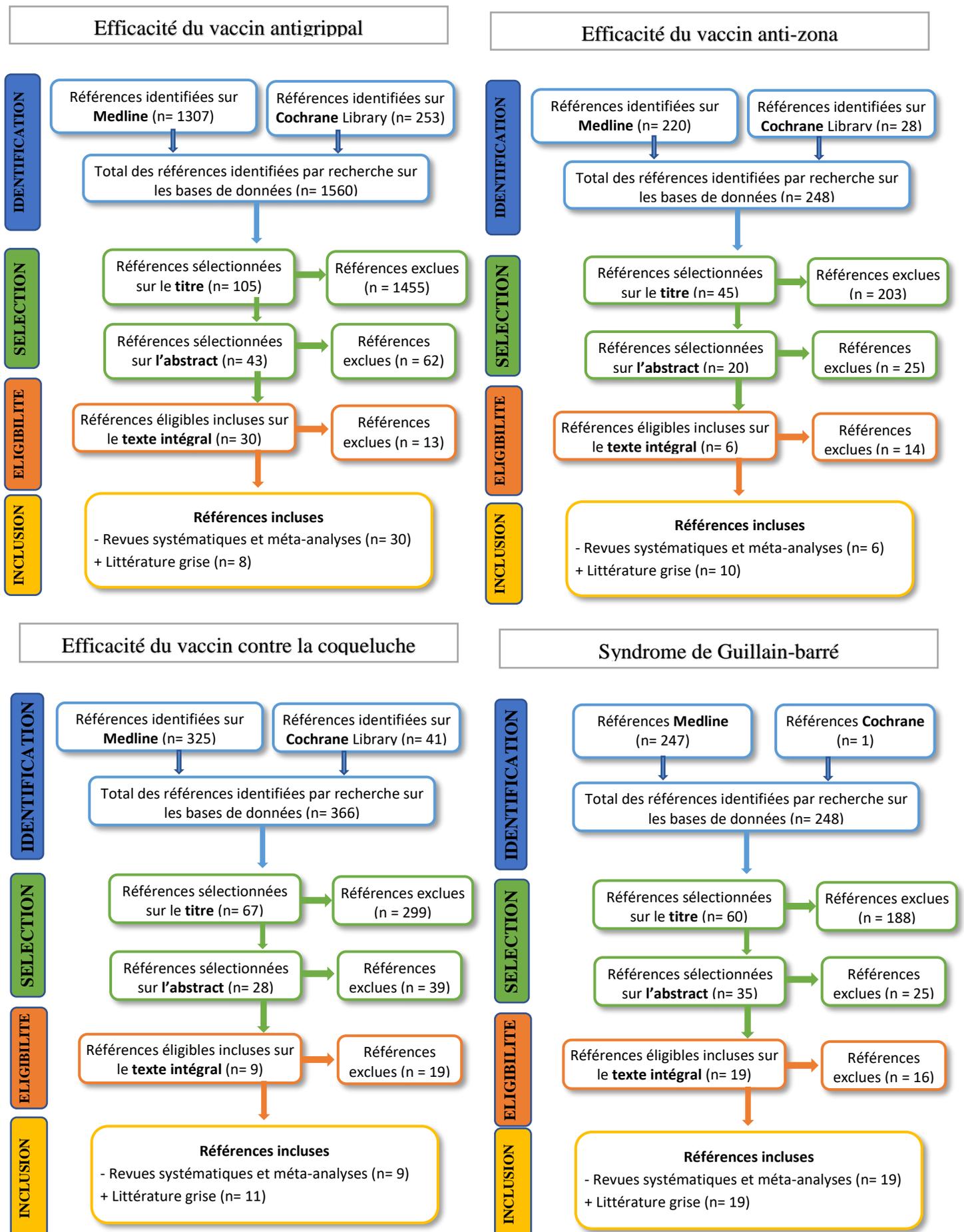
« Questionnaire diffusé »

Qui êtes-vous ?				
Spécialité *	Médecin généraliste / Pédiatre / Pharmacien / Sage-femme / infirmier(e)			
Statut*	Etudiant		Diplômé (ou fin de cursus) / Thésé	
Âge *	< 30 ans	30- 50 ans	> 50 ans	
Milieu d'exercice *	Exercice libéral en milieu rural	Exercice libéral en milieu urbain	Exercice hospitalier	Non défini pour l'instant
Quel est l'intérêt du site VaccinClic ?				
Vaccinez-vous ?*	OUI		NON	
Lorsque vous abordez la vaccination, à quelle fréquence rencontrez-vous des patients hésitant à se faire vacciner ? *	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Vous sentez-vous à l'aise pour répondre à leurs questions ? * (<i>ou dans l'hypothèse où vous seriez confrontés à un patient hésitant à se faire vacciner</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Le site est-il pertinent et crédible ?				
L'objectif du site VaccinClic est-il clairement défini ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Les auteurs du site Web sont-ils bien identifiés ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Les sources de financement, l'indépendance et les potentiels conflits d'intérêt sont-ils bien identifiés sur le site ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
La présentation des informations vous paraît-elle objective ?* (<i>absence de parti pris</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Pensez-vous qu'une méthode de recherche systématique rend le travail crédible ?* (<i>Une méthode de recherche systématique signifie que toutes les études sont incluses que leurs résultats soient positifs ou négatifs</i>).	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout

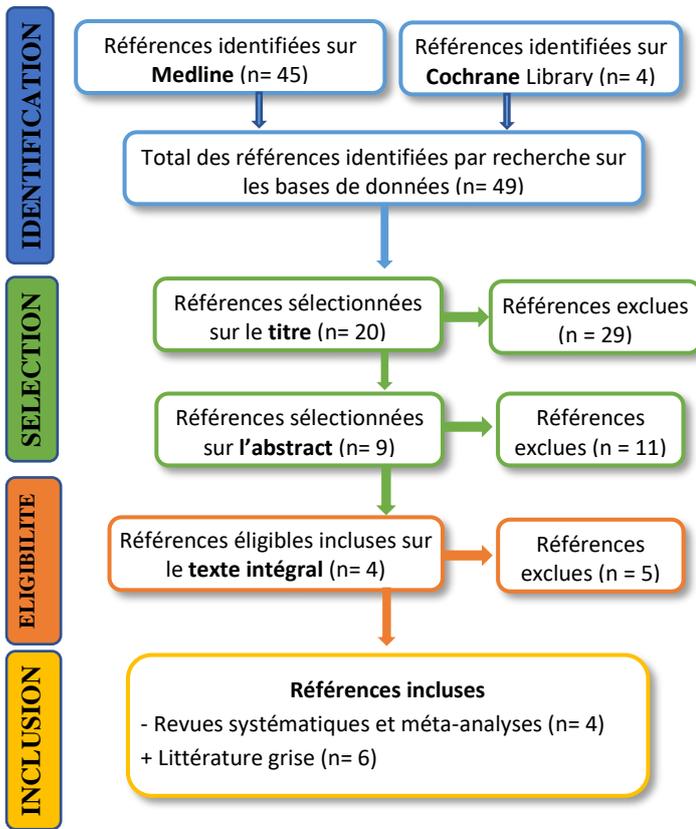
Les sources vous paraissent-elles de bonne qualité ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Trouvez-vous le site VaccinClic utile pour votre pratique ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Commentaires libres				
Le design, la navigabilité et le contenu				
Trouvez-vous le site agréable à voir ?* (<i>Design du site : graphisme, polices, couleurs...</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
La navigation dans le site est-elle simple ?* (<i>Utilisation du menu, changement de page, liens, moteur de recherche...</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
L'organisation du site et des informations vous semble-t-elle logique ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
La lisibilité des informations est-elle satisfaisante ?* (<i>Police d'écriture, structure du texte, mise en valeur des informations principales</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Les informations sont-elles claires et compréhensibles ?*	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Les rubriques "En bref" sont-elles pratiques ?* (<i>Devant un patient hésitant à se faire vacciner, cette rubrique est-elle adaptée pour trouver rapidement l'information ?</i>)	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
La quantité d'informations disponibles sur le site vous paraît-elle suffisante ? *	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Commentaires libres				
En conclusion				
Le site répond-il à son objectif ? (<i>Permet-il de trouver les réponses aux doutes de vos patients ?</i>) *	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Utiliseriez-vous le site VaccinClic à l'avenir ? *	Oui, tout à fait	Oui, moyennement	Non, pas tellement	Non, pas du tout
Avez-vous des propositions ? (<i>amélioration du site, doutes du patient non abordés, autre...</i>)	Commentaires libres			

»(107)

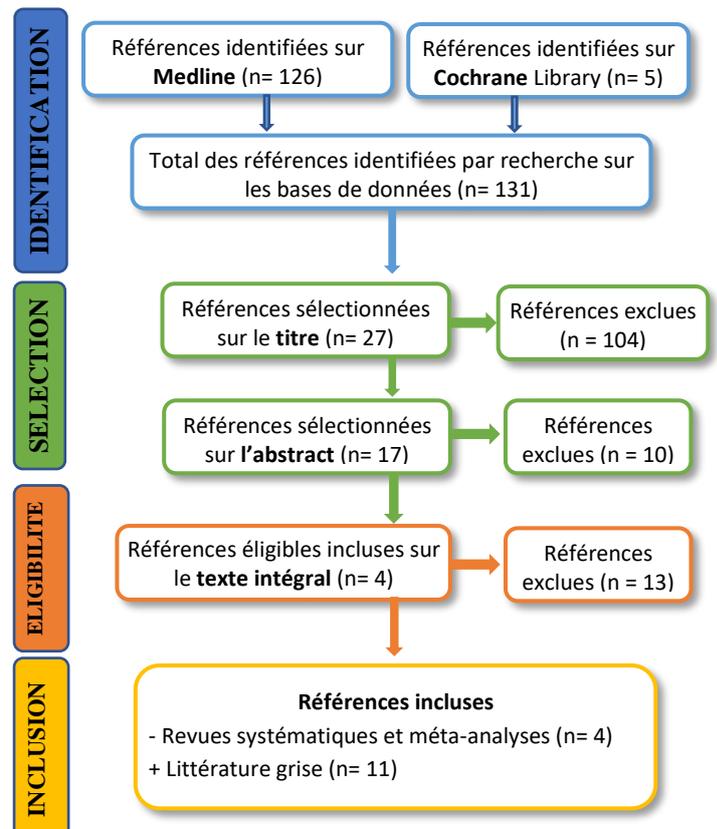
ANNEXE N° 8: Flowcharts des différents freins étudiés



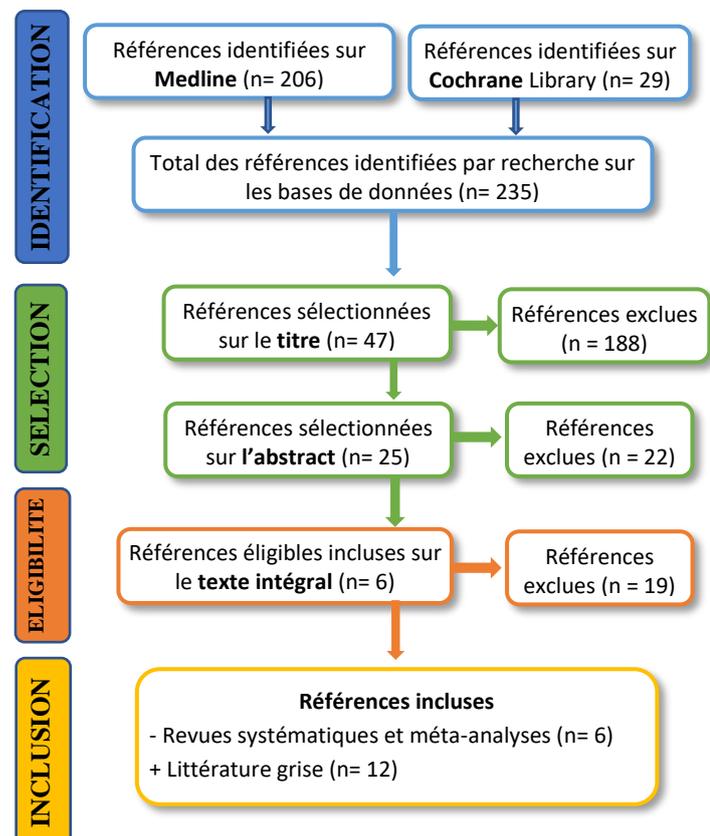
Mort subite du nourrisson



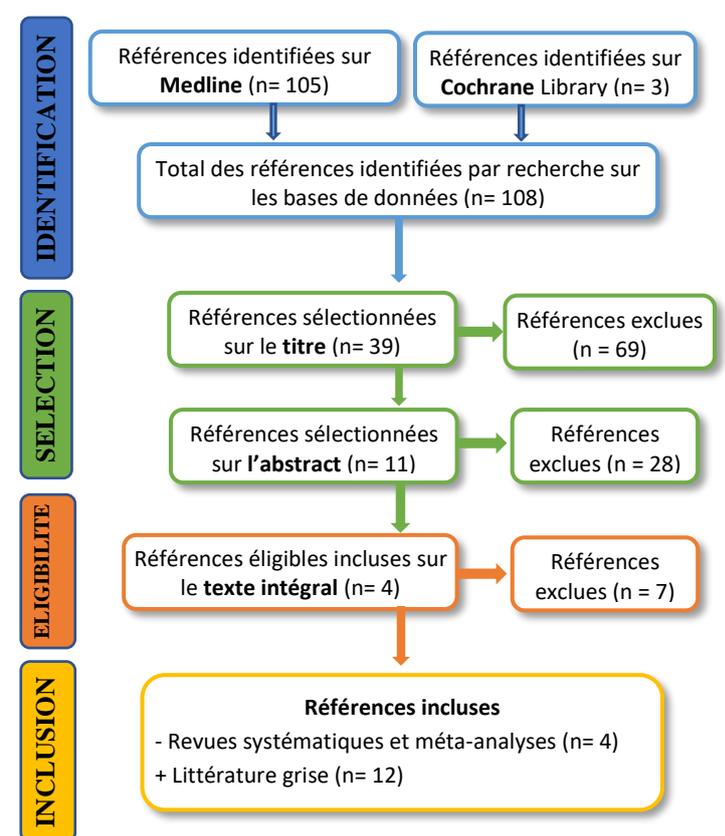
Efficacité du vaccin anti-rubéole



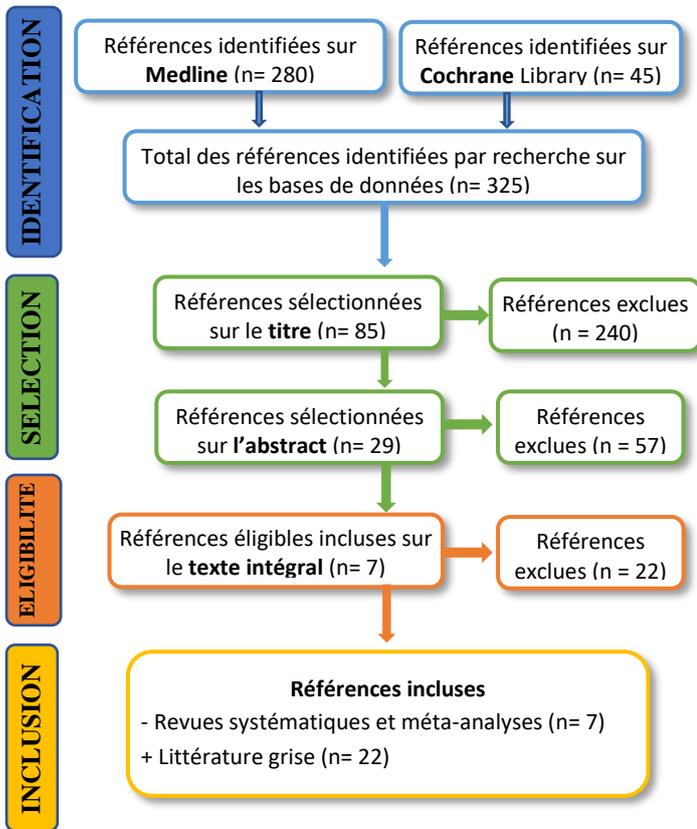
Efficacité du vaccin anti-Hib



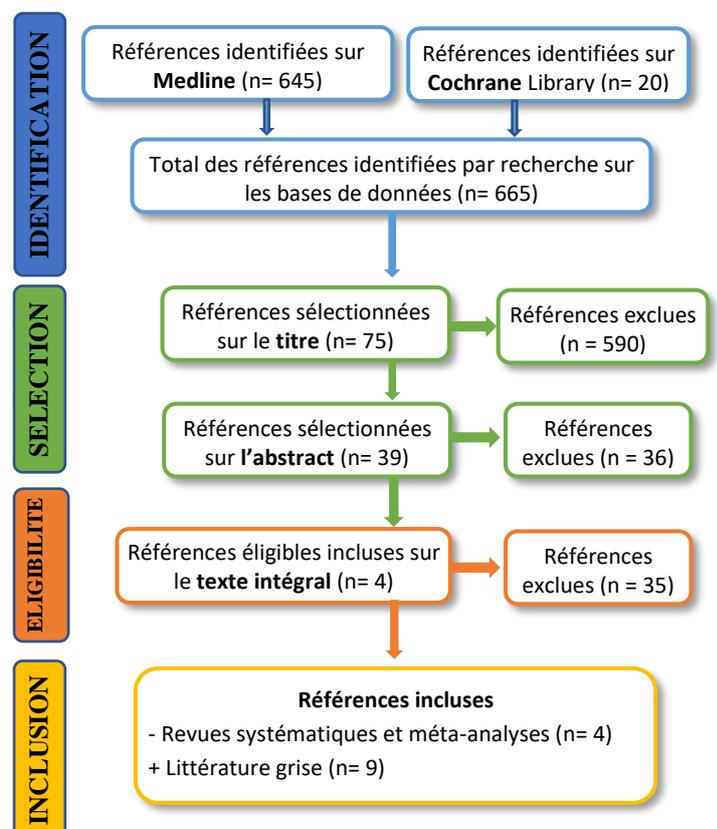
Efficacité du vaccin contre les oreillons



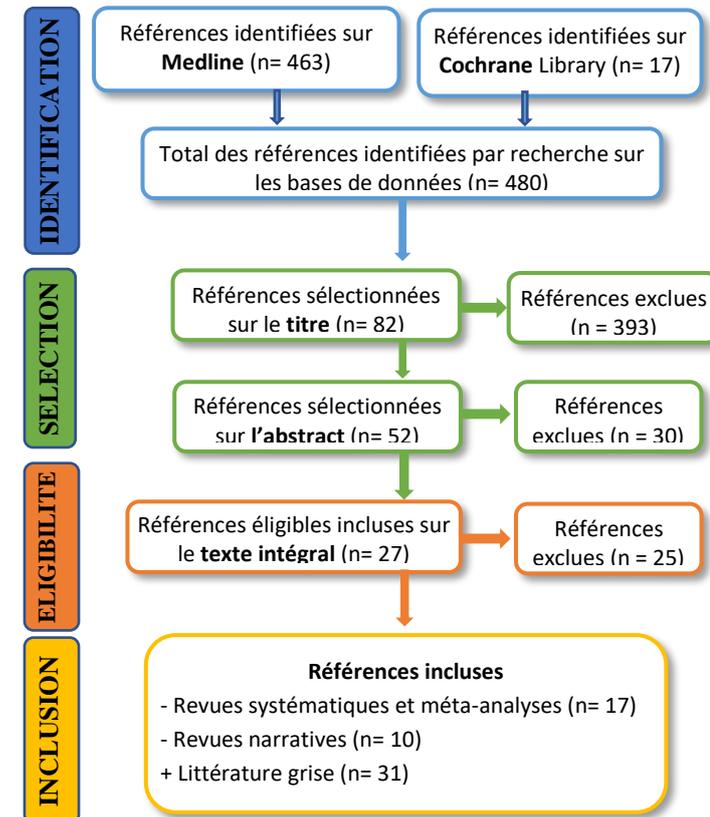
Efficacité du vaccin contre la rougeole



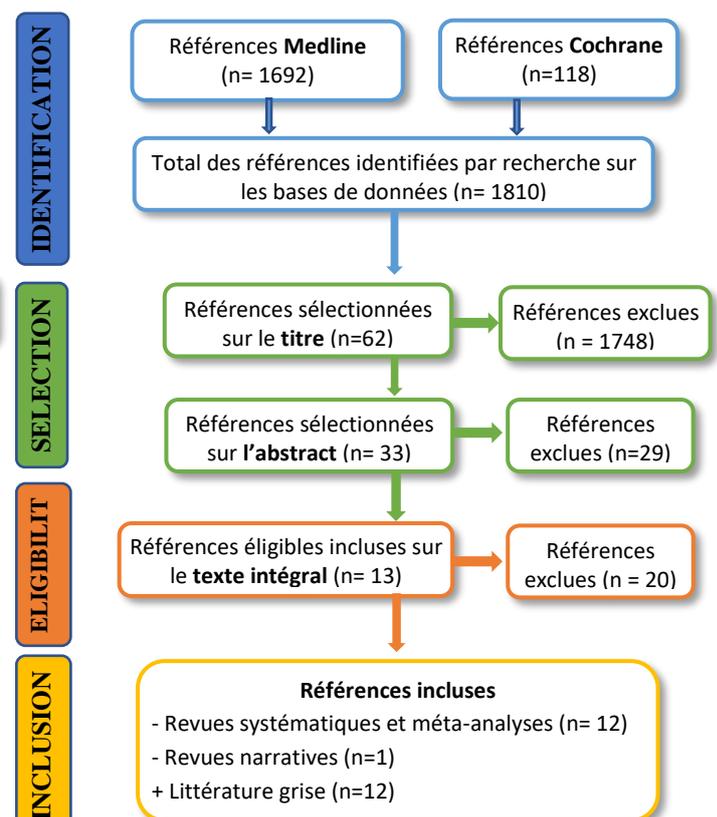
Efficacité vaccin anti-hépatite B

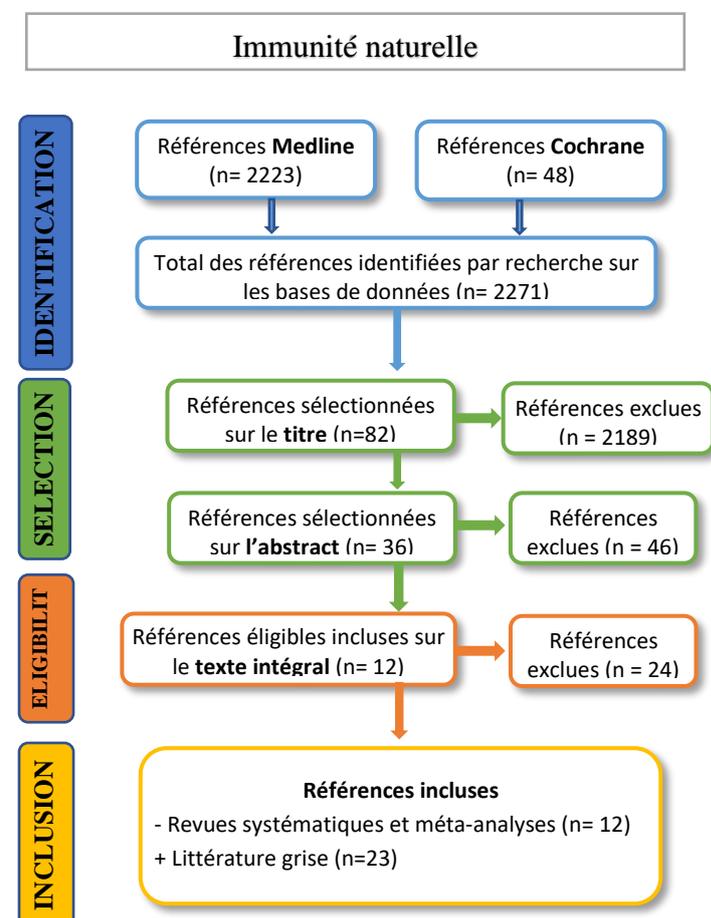
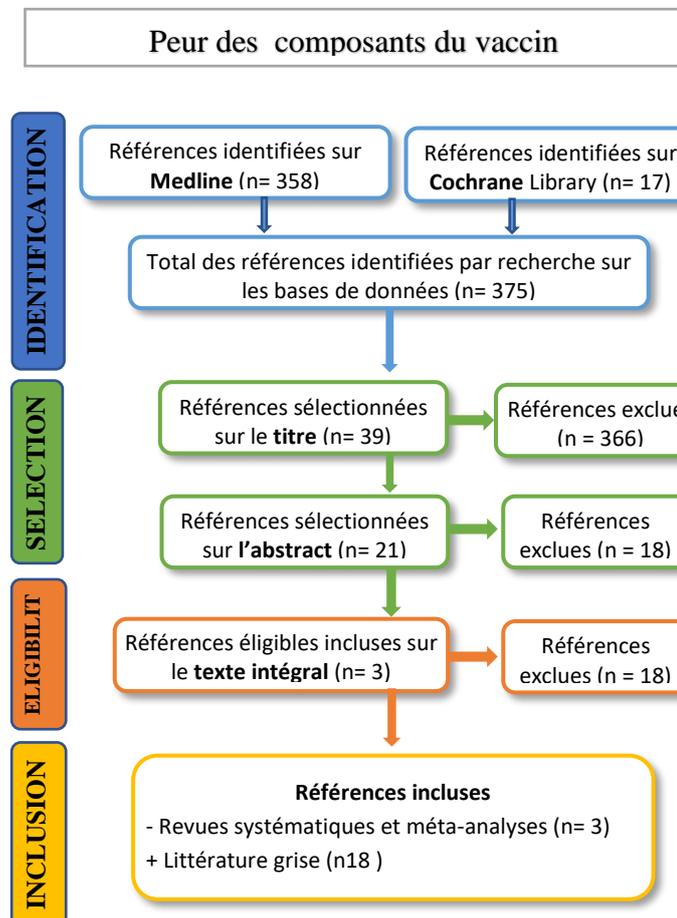
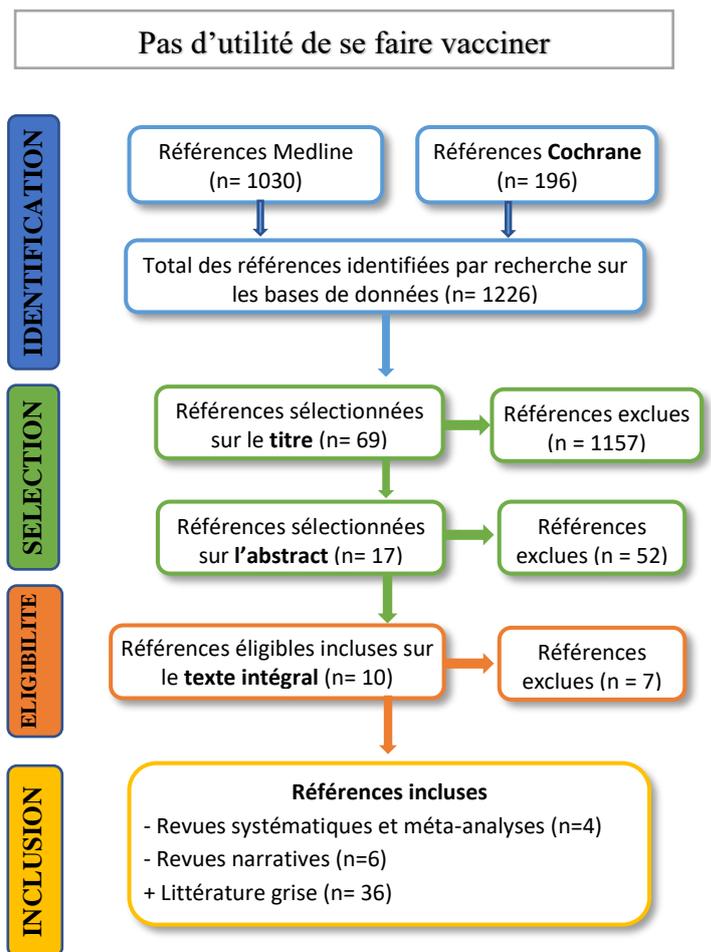
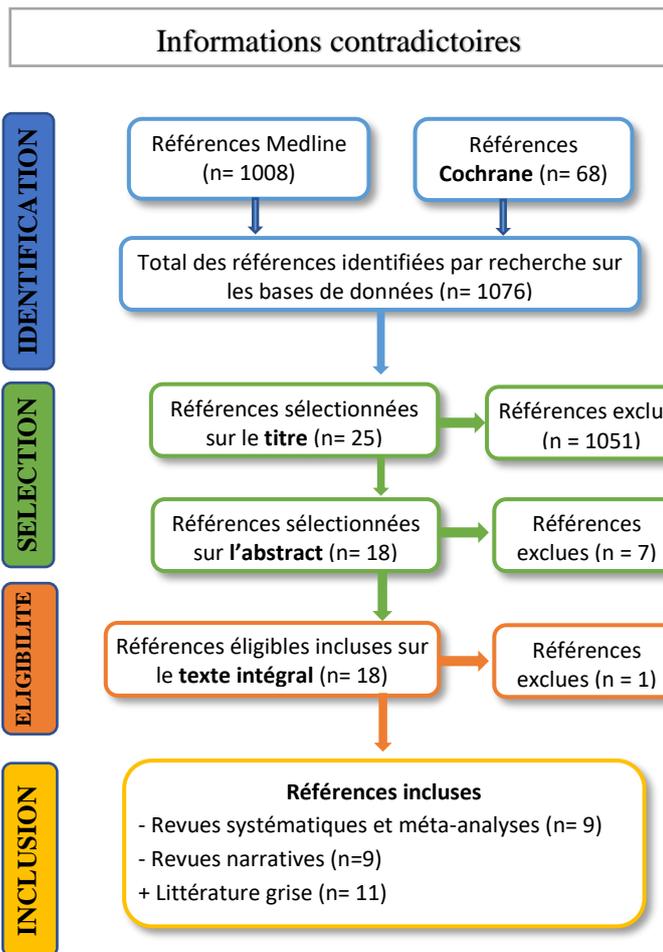


Immunité de groupe

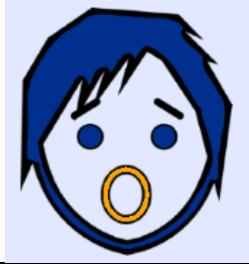
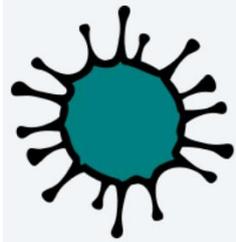
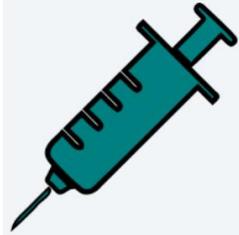


Les fausses contre-indications





ANNEXE N° 9 : Logos des menus, licences et citation des auteurs.

<p>Licence CC-BY “Baby Injection by Gan Khoon Lay from the Noun Project”</p> 	<p>Licence CC-BY “Television Adventure by Thomas Helbig from the Noun Project”</p> 
<p>Licence CC-BY “Decrease by Rediffusion from the Noun Project”</p> 	<p>Licence CC-BY “surprised by Daryl Vandemont from the Noun Project”</p> 
<p>Licence CC-BY “forbidden vaccine by b farias from the Noun Project”</p> 	<p>Licence CC-BY “virus by Delwar Hossain from the Noun Project”</p> 
<p>Licence CC-Zero Domaine publique</p> 	<p>Licence CC-BY “Syringe by Bakunetsu Kaito from the Noun Project”</p> 

ANNEXE N° 10 : Métadonnées et mots-clés

<u>Title (H1)</u>	<u>Métadonnées "description"</u>	<u>Métadonnées "keywords"</u>
Vaccinlic - accueil	Site d'information sur la vaccination pour les professionnels de santé, vaccin clic apporte les réponses scientifiques aux idées reçues des patients sur les vaccins.	Refus vaccination, efficacité vaccination, effets indésirables vaccins, données scientifiques vaccin, réponses vaccination vaccins, peur vaccins, freins vaccination, hésitation vaccinale, questions vaccins, doutes vaccination, intérêt vaccins
Méthodes de surveillance - Sécurité et innocuité des vaccins en bref	Comprendre la surveillance des effets indésirables et de l'efficacité des vaccins : essais cliniques pré AMM, données de pharmacovigilance active et passive, plan de gestion des risques et processus de libération de lots.	Effets secondaires vaccins, risques vaccins, autorisation mise sur marché, pharmaco épidémiologie, essai clinique vaccin, qualité vaccins, manifestations post vaccinale indésirables, ANSM, agence nationale de sécurité du médicament,
Adjuvants des vaccins en bref	Tout savoir sur les adjuvants vaccinaux (dont l'aluminium) : leur rôle dans l'efficacité des vaccins, les effets secondaires des adjuvants, les dangers de l'aluminium, les polémiques avec la myofasciite à macrophage et la narcolepsie	Aluminium dans vaccins, aluminium dangereux, adjuvants danger, réponse immunitaire adjuvant, toxicité adjuvants, rôle adjuvants vaccins, pourquoi adjuvants vaccins, peur adjuvants, aluminium vaccin symptômes, risques adjuvants vaccination, narcolepsie vaccins
Epidémiologie vaccinale	Comprendre la vaccination et les notions de bases sur l'épidémiologie vaccinale : efficacité des vaccins, taux d'attaque, taux de reproduction et surveillance épidémiologique des maladies.	taux de reproduction de base, seuil immunité de groupe, taux d'attaque définition, évolution programmes de vaccination, glissement épidémiologique, remplacement des sérotypes, lien de causalité vaccin, maladie éradiquée, maladie éliminée
Politique vaccinale en France en bref	Les informations sur la politique vaccinale en France, de l'organisation du calendrier vaccinal (par l'HCSP, le CTV et le ministre de la santé) aux mesures prises pour améliorer la couverture vaccinale : obligation vaccinale, vaccins combinés et simplification du calendrier vaccinal.	politique vaccination, calendrier vaccination, nouvelles recommandations vaccinales 2018, vaccins obligatoires, obligation vaccinale 2018, obligation vaccinale en france, vaccins obligatoire en france, mises à jour reco vaccins, vaccins recommandés, concertation citoyenne vaccination, haut conseil de la santé publique, comité technique de vaccination
Difficulté d'avoir un rendez-vous de vaccination en bref	Plusieurs mesures pour pallier la difficulté d'avoir un RDV pour se faire vacciner : l'implication de tous les professionnels de santé dans la vaccination (infirmière, sage-femme et pharmacien), la simplification du calendrier vaccinal et la création d'un carnet de vaccination électronique.	Rendez vous vaccin, rdv vaccin, rdv vaccination, pharmacien vaccination, pharmacien vaccination grippe, infirmière vaccination, sage femme vaccination, carnet de santé, calendrier vaccinal, vaccination école, consultation vaccination
Indisponibilité des vaccins et rupture de stock en bref	Pour lutter contre les pénuries fréquentes de vaccins, l'ANSM joue un rôle majeur dans la gestion des ruptures de stock, soutenu par la législation française qui oblige la mise en place de plan de gestion des pénuries par les industriels pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur .	rupture vaccins, pénurie vaccin, pourquoi rupture de stock vaccin, pénurie vaccin, rupture d'approvisionnement vaccin, ANSM rupture, ANSM rupture de stock, Agence nationale de santé et du médicament rupture, production vaccins, distribution vaccins, loi disponibilité vaccin
Conflits d'intérêts et lobby pharmaceutique en bref	Tout savoir sur le lobby pharmaceutique et les vaccins, les conflits d'intérêts des médecins, l'influence des industries et des visiteurs médicaux mais aussi les moyens de les limiter : loi anti cadeaux, base Transparence Santé, l'obligation de déclarer des conflits d'intérêts	liens d'intérêts, liens financiers, lobbying, lobbying vaccin, influence de l'industrie pharmaceutique, influence laboratoires médecins, labo pharmaceutiques, économie des vaccins, enregistrement prospectif des essais, biais publication
Diabète de type 1 et vaccination en bref	Toutes les données scientifiques sur le risque de diabète auto immun suite à la vaccination : hépatite b, ROR, DTP, HPV, haemophilus influenzae b. Aucun argument à ce jour ne confirme ce lien.	effets indésirables vaccins, diabète vaccin, diabète type 1 vaccin, diabète type i vaccination, vaccin provoque diabète, diabète rougeole oreillons rubéole, diabète papillomavirus, diabète diphtérie tetanos polio, diabète coqueluche
Sclérose en plaque et vaccins en bref	Tout savoir sur le lien supposé entre la SEP et les vaccins contre l'hépatite b, le papillomavirus et le vaccin contre la grippe. L'ensemble des données scientifiques ne retrouve pas de preuve d'un risque de déclencher ni d'exacerber la sclérose en plaque après la vaccination.	effets indésirables vaccins, vaccin cause sclérose en plaque, SEP vaccination, sclérose en plaque hépatite b, SEP et vaccin hépatite b, sclérose en plaque vaccin contre la grippe, sclérose en plaque vaccin papillomavirus, maladie démyélinisante vaccin, maladie auto-immune vaccin,

Syndrome de Guillain-Barré et vaccination en bref	Toutes les données scientifiques sur le risque de SGB et la vaccination : pas de preuve pour le vaccin papillomavirus et contre la grippe saisonnière, faible risque pour la grippe pandémique de 2009 et de 1976.	effets indésirables vaccins, vaccins cause syndrome guillain barré, syndrome guillain barré vaccination, SGB vaccins, syndrome guillain barré vaccin grippe, syndrome guillain barré vaccin papillomavirus, maladie auto-immune vaccin, maladie démyélinisante périphérique,
Autisme et vaccins en bref	Tout savoir sur le lien supposé entre la vaccination ROR et l'autisme : la polémique du Dr Wakefield au Royaume-Uni, le rôle supposé de la surcharge immunitaire et des métaux lourds, et les données scientifiques écartant tout lien entre vaccins et troubles du spectre autistique.	effets indésirables vaccins, autisme vaccin ROR, autisme vaccin rougeole, thimerosal vaccin, thiomersal vaccin, wakefield autisme, wakefield vaccin, autisme cause vaccin, lien autisme vaccin
Mort subite du nourrisson et vaccination en bref	Le syndrome de mort subite du nourrisson est-il provoqué par les vaccins ? Les données scientifiques ne retrouvent aucune augmentation du risque de SMSN après la vaccination, notamment hexavalente. La suspicion provenait d'une association temporelle isolée.	effets indésirables vaccins, mort subite du nourrisson vaccins, mort subite du nourrisson hexavalent, décès nourrisson vaccins, mort inattendue du nourrisson vaccins, SMSN vaccin, polémique vaccin allemagne,
Surcharge du système immunitaire du nourrisson et vaccination en bref	Le système immunitaire du nourrisson est immature, le rendant plus susceptible aux infections et justifiant les vaccins pour le protéger. La peur d'une surcharge du S.I par les vaccinations multiples est infondée, ses capacités lui permettant de répondre jusque 10 000 vaccins simultanés.	maturité système immunitaire nourrisson, vaccins multiples, surcharge vaccins, trop de vaccins bébé, capacité système immunitaire, peur surcharge vaccins, risque vaccination multiples, danger trop de vaccins
Soulager douleur et anxiété des vaccins chez le nourrisson en bref	Tout savoir sur les différents moyens de réduire la douleur et l'anxiété du nourrisson lors de la vaccination : présence parentale, allaitement du bébé, solutions sucrées, anesthésiants locaux etc.	peur piqûre, peur piqûre vaccin, peur douleur vaccin, douleur piqûre, réduire douleur vaccin, comment diminuer la douleur vaccin, soulager douleur après vaccin,
Effets secondaires de la vaccination en bref	Toutes les données sur les effets indésirables des vaccins recommandés en population générale sont disponibles ici. La plupart des effets secondaires sont bénins et transitoires (fièvre, douleur, rougeur). Les effets indésirables sévères (anaphylaxie) restent très rares.	Effet indésirable vaccin, effet secondaire vaccin grippe, effet secondaire vaccin hépatite b, effet secondaire vaccin bébé, effets secondaires vaccin papillomavirus, effets secondaires vaccin ROR, danger vaccin, risque vaccin, risque vaccination grippe, fièvre après vaccin, douleur après vaccin.
Anaphylaxie et réaction allergique aux vaccins en bref	Les réactions anaphylactiques à la vaccination sont rares mais graves. Elles peuvent survenir en cas d'allergie aux antibiotiques, latex, levures, gélatine ou à l'oeuf qui composent certains vaccins. Un antécédent d'allergie grave à un vaccin ou à un de ses composants est une contre-indication absolue.	allergie vaccin, réaction allergique vaccin, allergie vaccin grippe, allergie oeuf vaccin grippe, vaccination allergie oeuf, choc anaphylactique vaccin, allergie levure hépatite b vaccin, allergie gélatine, effet secondaire vaccin
Religion et vaccination en bref	Toutes les réponses aux freins religieux des patients sur les vaccins : gélatine de porc, cellules de fœtus avortés, sérum de boeuf, albumine humaine et les avis des différentes institutions religieuses.	vaccin grippe porc, religion contre vaccins, islam vaccin, musulman vaccination, témoins de jéhovah vaccin, judaïsme vaccin, religion chrétienne vaccin, christianisme vaccin, vaccin papillomavirus religion, hindouisme vaccination
Expérimentation animale et recherche scientifique en bref	La recherche sur les animaux, dans le domaine biomédical, pose plusieurs problèmes éthiques bien qu'elle soit indispensable. De nombreuses mesures ont été prises afin de limiter l'expérience animale notamment avec le concept des 3R : Replace, Reduce and Refine.	Expérimentation animale réglementation, étude animale, expérience animale réglementation, éthique animale, recherche animale pré-clinique, recherche animale clinique, expérimentation scientifique sur les animaux, remplacer réduire optimiser, méthodes alternatives expérimentation animale
Les méthodes alternatives à la vaccination en bref	Différentes médecines complémentaires se présentent comme des alternatives aux vaccins pour les patients. C'est notamment le cas de l'homéopathie, la naturopathie et la phytothérapie. Les vaccins homéopathiques et les nosodes n'ont pas fait la preuve d'un effet clinique autre qu'un effet placebo.	Médecine alternative, médecine parallèle, médecine naturelle, médecine douce, antidote homéopathique, homéopathie avant vaccination, vaccin homéopathique grippe
Méthodes de communication avec un patient en refus de vaccination en bref	Les professionnels de santé sont la première source d'information sur la vaccination. Une relation médecin patient de qualité est déterminante pour bien communiquer. Par ailleurs, tenir un discours adapté au patient basé sur l'entretien motivationnel et une attitude empathique sont les procédés les plus efficaces.	Communication avec patient, relation médecin patient communication, dialoguer avec patient, information vaccination, confiance médicale, discours scientifique vaccin, hésitation vaccinale, confiance médecin patient

Rougeole	Tout savoir sur la rougeole : l'agent pathogène, les symptômes et la gravité de la maladie, la couverture vaccinale du vaccin ROR, l'épidémiologie et les épidémies de rougeole et la déclaration obligatoire des cas.	Morbillivirus, contagiosité rougeole, signes cliniques rougeole, rougeole grave, couverture vaccinale france rougeole, taux vaccination rougeole, épidémiologie france rougeole, panencéphalite sclérosante subaiguë, plan élimination rougeole
Efficacité vaccin rougeole en bref	Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre la rougeole : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin ROR et impact sur la morbi-mortalité de la rougeole en France et dans le Monde.	vaccin contre rougeole, vaccin ROR, vaccination rougeole, vaccin vivant atténué, durée efficacité vaccin rougeole, taux efficacité vaccin rougeole, efficacité france vaccin rougeole, élimination rougeole, diminution incidence rougeole, diminution mortalité rougeole, épidémie rougeole, plan élimination rougeole
Les oreillons	Tout savoir sur les oreillons : l'agent pathogène, les symptômes et la gravité de la maladie, la couverture vaccinale du vaccin ROR, l'épidémiologie et les épidémies d'oreillons.	paramyxovirus, parotidite oreillon, orchite oreillon, méningite oreillons, méningite ourlienne, signes cliniques oreillons, oreillons grave, couverture vaccinale france oreillons, taux vaccination oreillons, glissement épidémiologique, épidémiologie france oreillons, épidémies d'oreillons
Efficacité vaccin oreillons en bref	Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre les oreillons : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin ROR et impact sur la morbi-mortalité des oreillons en France et dans le Monde.	vaccin contre oreillons, vaccin ROR, vaccination oreillons, durée efficacité vaccin oreillons, taux efficacité vaccin oreillons, efficacité france vaccin oreillons, diminution incidence oreillons, épidémie oreillons, glissement épidémiologique, réseau sentinelles, réseau epivir.
Rubéole	Tout savoir sur la rubéole : l'agent pathogène, les symptômes et la gravité de la maladie, le syndrome de rubéole congénitale, la couverture vaccinale du vaccin ROR et l'épidémiologie de la rubéole.	Togavirus, virus rubéole, éruption maculo papuleuse, rubéole grossesse, rubéole congénitale, malformations rubéole, SRC, signes cliniques rubéole, rubéole grave, couverture vaccinale france rubéole, taux vaccination rubéole, épidémiologie france rubéole.
Efficacité vaccin rubéole en bref	Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre la rubéole : stratégies vaccinales, efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin ROR et impact sur le syndrome de rubéole congénitale en France et dans le Monde.	vaccin ROR, vaccination rubéole, vaccin rubéole, taux efficacité vaccin rubéole, efficacité france vaccin rubéole, diminution incidence rubéole, glissement épidémiologique rubéole.
Diphtérie Tétanos Poliomyélite	Tout savoir sur la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite : les agents pathogènes, les symptômes et la gravité des maladies, la couverture vaccinale du vaccin DTP, l'épidémiologie et la surveillance des cas.	DTP, signes cliniques diphtérie, angine fausse membrane, croup diphtérie, signes cliniques tétanos, signes cliniques polio, paralysie, maladie mortelle, couverture vaccinale france DTP, taux vaccination DTP, épidémiologie france diphtérie tétanos poliomyélite, éradication poliomyélite
Efficacité vaccin Diphtérie Tétanos Poliomyélite (DTP) en bref	Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin diphtérie tétanos polio : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin DTP et impact sur la morbidité et mortalité en France et dans le Monde.	vaccin contre diphtérie, vaccin contre tétanos, vaccin contre poliomyélite, vaccin DTP, vaccination DTP, durée efficacité vaccin DTP, taux efficacité vaccin DTP, efficacité protectrice DTP, déclaration obligatoire, élimination poliomyélite, éradication poliomyélite
La coqueluche	Tout savoir sur la coqueluche: l'agent pathogène, les symptômes, la gravité et l'épidémiologie de la maladie ainsi que la couverture vaccinale du vaccin anticoquelucheux.	bordetella pertusis, toxine pertussique, signes cliniques coqueluche, phase catarrhale, chant du coq coqueluche, coqueluche maligne, coqueluche nourrisson, couverture vaccinale france coqueluche, taux vaccination coqueluche, épidémiologie france coqueluche
Efficacité vaccin coqueluche en bref	Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin acellulaire contre la coqueluche: efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin anticoquelucheux et impact du vaccin et de la stratégie du cocooning en France et dans le Monde.	vaccin contre coqueluche, vaccination coqueluche, vaccin acellulaire, durée efficacité vaccin coqueluche, taux efficacité vaccin coqueluche, efficacité stratégie du cocooning, efficacité cocooning coqueluche, diminution incidence coqueluche, réseau renacoq
Haemophilus influenzae b	Tout savoir sur l'haemophilus influenzae de type b : l'agent pathogène, les symptômes, la gravité des infections invasives et l'épidémiologie de la maladie, la couverture vaccinale du vaccin anti-haemophilus.	haemophilus influenzae de type b, Hib, infections invasives haemophilus influenzae type b, méningites haemophilus influenzae b, bactériémies haemophilus influenzae b, signes cliniques haemophilus influenzae type b, couverture vaccinale france haemophilus influenzae type b, taux vaccination haemophilus influenzae b, épidémiologie haemophilus influenzae type b

<p>Efficacité vaccin Haemophilus influenzae b en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin conjugué contre l'haemophilus influenzae de type b : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection et impact sur la morbi-mortalité des infections invasives à Hib en France et dans le Monde.</p>	<p>vaccin conjugué haemophilus influenzae de type b, vaccin haemophilus influenzae de type b, vaccination haemophilus influenzae de type b, durée efficacité vaccin haemophilus influenzae de type b, taux efficacité vaccin haemophilus influenzae b, efficacité france vaccin haemophilus influenzae b, diminution incidence infections invasives, réduction infections invasives, immunité collective haemophilus influenzae b</p>
<p>Hépatite B</p>	<p>Tout savoir sur l'hépatite virale B : l'agent pathogène, les symptômes (hépatite B aiguë), la gravité (hépatite B chronique et ses complications), les modes de transmissions du virus et la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B.</p>	<p>virus hépatite B, VHB, hépatite b aiguë, hépatite b chronique, hépatite b transmission, hépatite b signes cliniques, hépatite b complications, taux vaccination hépatite b, couverture vaccinale france hépatite b, épidémiologie hépatite b, hépatite b fulminante, hépatite b cancer, hépatite b ist, portage chronique vhb</p>
<p>Efficacité vaccin Hépatite B en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre l'hépatite b : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin anti hépatite b et impact sur la morbi-mortalité de l'hépatite b en France et dans le Monde.</p>	<p>vaccin anti VHB, vaccination hépatite b, durée efficacité vaccin hépatite b, taux efficacité vaccin hépatite b, efficacité france vaccin hépatite b, diminution incidence hépatite b, efficacité cancer hépatite b, efficacité portage chronique VHB, efficacité hépatite fulminante, efficacité hépatite b chronique, déclaration obligatoire hépatite B.</p>
<p>pneumocoque</p>	<p>Tout savoir sur les infections à pneumocoques : l'agent pathogène, les symptômes, la gravité (infections invasives à pneumocoque), l'épidémiologie de la maladie et la couverture vaccinale du vaccin contre le pneumocoque</p>	<p>streptococcus pneumoniae, pneumocoque maladie, pneumocoque symptômes, signes cliniques pneumocoque, infections invasives pneumocoque, pneumopathie pneumocoque, pneumopathie bactérienne, méningite pneumocoque, mortalité pneumocoque, couverture vaccinale france pneumocoque, taux vaccination pneumocoque, épidémiologie france pneumocoque</p>
<p>Efficacité vaccin pneumocoque en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre le pneumocoque : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin anti pneumococcique et impact sur la morbi-mortalité des infections invasives à pneumocoques en France et dans le Monde.</p>	<p>vaccin pneumocoque 13, vaccin anti pneumocoque, pn13, vaccination pneumocoque, durée efficacité vaccin pneumocoque, taux efficacité vaccin pneumocoque, efficacité france vaccin pneumocoque, incidence infections invasives pneumocoque, pneumocoque immunité collective, remplacement sérotypique</p>
<p>Méningocoque C</p>	<p>Tout savoir sur les infections à méningocoque : l'agent pathogène, les symptômes, la gravité (infections invasives à méningocoque), l'épidémiologie des méningocoques et la couverture vaccinale du vaccin contre le méningocoque c</p>	<p>Neisseria meningitidis, méningocoque sérotype c, méningocoque maladie, méningocoque symptômes, signes cliniques méningocoque, méningite méningocoque, mortalité méningocoque, couverture vaccinale france méningocoque c, taux vaccination méningocoque c, ceinture de la méningite, épidémiologie france méningocoque.</p>
<p>Efficacité vaccin méningocoque en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin méningocoque c : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin anti méningococcique et impact sur la morbi-mortalité des infections invasives à méningocoques en France et dans le Monde.</p>	<p>vaccin contre méningocoque, vaccin anti méningocoque, vaccination méningocoque, durée efficacité vaccin méningocoque, taux efficacité vaccin méningocoque, efficacité france vaccin méningocoque, impact méningites méningocoque, méningocoque immunité collective, politique vaccinale méningocoque</p>
<p>Papillomavirus</p>	<p>Tout savoir sur le papillomavirus humain : l'agent pathogène, la transmission de l'HPV, les symptômes et la gravité lié au papillomavirus (cancers), l'épidémiologie des infections à HPV et la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus.</p>	<p>HPV 16, HPV 18, HPV haut risque, HPV oncogènes, papillomavirus transmission, papillomavirus cancer, papillomavirus condylome, papillomavirus cancer col utérin, signes cliniques papillomavirus, symptômes papillomavirus, couverture vaccinale france papillomavirus, taux vaccination papillomavirus, frottis cervico-utérin</p>
<p>Efficacité vaccin Papillomavirus en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin anti-HPV : efficacité clinique, données épidémiologiques, immunogénicité, durée de protection du vaccin HPV et impact de la vaccination anti-HPV sur la morbi-mortalité des infections à papillomavirus en France et dans le Monde.</p>	<p>HPV vaccin, vaccin contre papillomavirus, vaccination papillomavirus humain, durée efficacité vaccin papillomavirus, taux efficacité vaccin papillomavirus, impact vaccin papillomavirus, efficacité papillomavirus condylome, efficacité papillomavirus cancer, efficacité papillomavirus lésions pré-cancéreuses, vaccin HPV nonavalent, vaccin HPV quadrivalent, vaccin HPV bivalent</p>
<p>Zona</p>	<p>Tout savoir sur le zona : l'agent pathogène, les symptômes et les complications (douleurs post zostériennes), la couverture vaccinale du vaccin contre le zona, l'épidémiologie du VZV (varicelle zoster virus).</p>	<p>Virus zona, zona symptômes, zona maladie, zona intercostal, zona ophtalmique, douleurs post-zostériennes, névralgies post zostériennes, signes cliniques zona, gravité zona, zona douleur, couverture vaccinale france zona, taux vaccination zona</p>

<p>Efficacité vaccin zona en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre le zona : efficacité dans les essais cliniques, immunogénicité, durée de protection du vaccin anti-zona et impact sur la maladie et ses complications (douleurs post-zostériennes).</p>	<p>zona vaccin, vaccination zona, durée efficacité vaccin zona, taux efficacité vaccin zona, efficacité france vaccin zona, diminution incidence zona, efficacité vaccin douleurs post zostériennes, étude zona SPS, étude zona ZEST</p>
<p>Grippe</p>	<p>Tout savoir sur la grippe : les virus responsables, les symptômes et la gravité de la maladie, la couverture vaccinale du vaccin antigrippal, l'épidémiologie avec les épidémies de grippe saisonnière et la survenue de gripes pandémiques</p>	<p>virus de la grippe, grippe A, grippe B, grippe H1N1, grippe aviaire, grippe symptômes, signes cliniques grippe, mortalité grippe, complications grippe, couverture vaccinale france grippe, taux vaccination grippe, épidémiologie france grippe, surveillance grippe, myxovirus influenzae</p>
<p>Efficacité vaccin grippe en bref</p>	<p>Toutes les informations sur l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière : son efficacité sur le syndrome grippal et la mortalité, le délai et la durée de protection du vaccin antigrippal et son impact chez les personnes âgées, les femmes enceintes, les professionnels de santé, les enfants et adultes en bonne santé.</p>	<p>vaccin grippe saisonnière, vaccins anti grippaux, vaccin contre grippe, vaccination anti grippale, durée efficacité vaccin grippe, taux efficacité vaccin grippe, efficacité france vaccin grippe, vaccin trivalent inactivé grippe, vaccin tétravalent grippe, efficacité vaccin contre syndrome grippal, efficacité vaccin grippe mortalité, études efficacité vaccin grippe</p>
<p>Immunité naturelle versus immunité vaccinale en bref</p>	<p>L'immunité naturelle est-elle meilleure que l'immunité vaccinale ? Les avantages et inconvénients de chacune sont comparés. L'enjeu de la vaccination est d'éviter les failles de l'immunité induite par la maladie et ses risques potentiellement graves.</p>	<p>Immunité post vaccinale, durée immunité vaccin, immunité acquise post vaccinale, immunité après vaccination, durée protection vaccin, allergie vaccin, théorie hygiéniste vaccin, immunité provisoire, immunité à long terme.</p>
<p>Immunité de groupe en bref</p>	<p>Comprendre les bénéfices et les limites de l'immunité collective induite par la vaccination : protection des nourrissons et personnes âgées, éradication des maladies, mais risque de glissement épidémiologique et protection incomplète. Les détails pour chaque vaccin.</p>	<p>protection groupe vaccin, protection population vaccin, protection collective vaccination, efficacité immunité groupe, santé publique, élimination maladie, taux de reproduction</p>
<p>Informations contradictoires sur la vaccination en bref</p>	<p>Les sources d'informations sur la vaccination sont multiples et pas toujours fiables. Les médias, internet, les réseaux sociaux et les mouvements anti vaccins participent à la propagation d'informations parfois erronées au risque de polémiques vaccinales. Des solutions pour diminuer ces risques sont proposées ici.</p>	<p>mouvement anti-vaccination, mouvement anti-vaccin, informations vaccins, lobbying anti-vaccin, site anti-vaccin, sources d'information vaccination, médias vaccination, télévision vaccination, désinformation vaccins.</p>
<p>Coût de la vaccination et de la politique vaccinale en bref</p>	<p>Tout savoir sur le prix des vaccins, les coûts totaux engendrés par la vaccination, le remboursement des vaccins et le bénéfice économique obtenu grâce à la vaccination, considérée comme l'intervention en santé publique la plus rentable.</p>	<p>Coût vaccin, coût politique vaccinale, assurance maladie vaccin, prise en charge vaccins, santé publique vaccination, remboursement mutuelle vaccins, remboursement vaccins sécurité sociale, économie vaccins, rentabilité vaccination, gain économique vaccination.</p>
<p>Les avantages de la vaccination en bref</p>	<p>Connaître les avantages de la vaccination : protection individuelle contre les maladies, protection de la population, bénéfice économique, diminution de la morbi-mortalité et lutte contre la résistance antibiotique.</p>	<p>bénéfices vaccination, protection directe vaccination, immunité collective vaccin, immunité groupe vaccin, avantage économique vaccination, baisse mortalité vaccin, baisse morbidité vaccin, élimination maladie vaccination, diminution coûts santé vaccin, baisse résistance antibiotique vaccins.</p>
<p>Les fausses contre-indications à la vaccination en bref</p>	<p>Les contre-indications définitives à la vaccination sont rares. De nombreuses conditions sont perçues à tort comme des contre-indications, et représentent des occasions manquées de vacciner : enfant malade lors du rendez-vous, grossesse, patient allergiques sont discutés.</p>	<p>Contre-indication vaccins, contre indication vaccins, contre indication vaccins nourrisson, allergie vaccin, allergie composant vaccin, contre indication vaccin vivant atténué, vaccination enfant malade, fièvre avant vaccination, grossesse vaccination, contre indication temporaire vaccination, vaccination pendant infection</p>
<p>Pas d'utilité à se faire vacciner en bref</p>	<p>De nombreux individus ne voient pas l'utilité de se faire vacciner, et ce à tort ! Non, les maladies n'ont pas disparu, les conditions d'hygiène ne sont pas toujours suffisantes, être en bonne santé n'est pas gage de sûreté, un mode de vie sain et naturel ne suffit pas et l'immunité maternelle présente des limites</p>	<p>allaitement et vaccin, vaccin allaitement maternelle, anticorps maternelles vaccination, allaitement vaccins, immunité de groupe suffisante, vie saine versus vaccin, pas d'intérêt vaccins, vaccins inutiles, inutilité vaccination, bonne santé vaccination, hygiène vaccination, amélioration conditions hygiène vaccination, maladies bénignes vaccination, maladies disparus vaccination</p>
<p>La peur des composants vaccinaux en bref</p>	<p>Tout savoir sur les composants des vaccins (antigènes, adjuvants, conservateurs, stabilisants et antibiotiques). Malgré leur toxicités supposées, les données de sécurité sont rassurantes concernant le formaldéhyde, le mercure (thiomersal) et l'aluminium.</p>	<p>adjuvants, adjuvants vaccin, aluminium vaccin, sels d'aluminium vaccin, thiomersal, thiomersal vaccin, stabilisants vaccin, formaldéhyde vaccins, vaccins dangereux, formaldéhyde cancer, antigènes vaccinaux, conservateurs vaccins, gélatine vaccin, albumine vaccin, antibiotiques vaccins, surveillance composants vaccinaux, sécurité composants vaccinaux</p>

ANNEXE N° 11 : Positionnement du site VaccinClic selon les mots-clés

« La place à laquelle le site VaccinClic apparaît lorsque certains mots-clés sont tapés dans le moteur de recherche Google est présentée ci-dessous. Elle a été évaluée via l'application *www.positeo.com*. Le positionnement est considéré « non retrouvé » s'il n'est pas dans les 120 premiers résultats.

MOTS-CLES TESTES	POSITIONNEMENT DANS GOOGLE
vaccin clic	1^{er}
freins vaccination	29^e
efficacité vaccination	93e
données scientifiques vaccins	Non retrouvé
réponses doutes vaccins	Non retrouvé
hésitation vaccinale	Non retrouvé
méthodes de surveillance vaccins	11^e
surveillance vaccins	96e
effets secondaires vaccins	Non retrouvé
sécurité vaccins	Non retrouvé
adjuvants vaccins	Non retrouvé
risques adjuvants vaccination	Non retrouvé
aluminium danger	Non retrouvé
politique vaccinale	77e
lobby pharmaceutique vaccins	67e
influence laboratoire vaccins	Non retrouvé
diabète type I et vaccination	93e
sclérose en plaque vaccins	92e
SEP vaccin hépatite b	Non retrouvé
syndrome Guillain Barre vaccination	68e
SGB vaccins	101e
autisme et vaccins	Non retrouvé
autisme vaccin ROR	Non retrouvé
mort subite nourrisson et vaccination	43e
surcharge système immunitaire vaccins	15^e
réduire douleur vaccin	72e
anaphylaxie et vaccins	25^e
religion et vaccination	32e
communiquer patient refus vaccins	15^e
efficacité vaccin rougeole	Non retrouvé
efficacité vaccin ROR	Non retrouvé
efficacité vaccin papillomavirus	66e
efficacité vaccin grippe	Non retrouvé
efficacité vaccin hépatite B	Non retrouvé
efficacité vaccin méningocoque	Non retrouvé
efficacité vaccin pneumocoque	49e
efficacité vaccin Haemophilus influenza b	27^e

» (107)

ANNEXE N° 12 : Comparaison des caractéristiques de l'échantillon et la population générale

Les données de 2018 sur la répartition des professionnels de santé, leur âge et leur milieu d'exercice proviennent du répertoire ADELI (pour les infirmières) et du répertoire RPPS (pour les professions médicales : pharmaciens et sages-femmes) disponibles sur le site de la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques).(109)

		ECHANTILLON (N=249)		POPULATION GENERALE (N=797618)	
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Spécialités					
	Pharmaciens	38	15,3%	73818	9,3%
	Sages-Femmes	68	27,3%	22812	2,9%
	Infirmiers	143	57,4%	700988	87,9%
Age					
Pharmaciens	< 30 ans	19	50,0%	5728	7,8%
	30 - 50 ans	14	36,8%	35357	47,9%
	> 50 ans	5	13,2%	32733	44,3%
Sages-femmes	< 30 ans	34	50,0%	4132	18,1%
	30 - 50 ans	28	41,2%	12564	55,1%
	> 50 ans	6	8,8%	6116	26,8%
Infirmiers	< 30 ans	24	16,8%	109077	15,6%
	30 - 50 ans	93	65,0%	328899	46,9%
	> 50 ans	26	18,2%	263012	37,5%
Milieu d'exercice					
Pharmaciens	Libéral	34	89,5%	30582	41,4%
	Hospitalier	0	0,0%	9086	12,3%
Sages-femmes	Libéral	25	36,8%	7065	31,0%
	Hospitalier	34	50,0%	14293	62,7%
Infirmiers	Libéral	116	81,1%	123821	17,7%
	Hospitalier	19	13,3%	456830	65,2%

ANNEXE N° 13 : Tableau de contingence et analyses univariées

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la pratique vaccinale

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la pratique vaccinale (tous PDS n= 249)		
	Utilisation : "Oui, tout à fait" et "Oui, moyennement"	Utilisation : "Non, pas du tout" et "Non, pas tellement"
Vaccinant (n=202)	184	18
Ne vaccinent pas (n=47)	45	2

Test de Fisher : p = 0.38

Utilisation future de VaccinClic en fonction de la fréquence de patients hésitants rencontrés

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la fréquence de patients hésitants rencontrés (tous PDS n= 249)		
	Utilisation : « Oui, tout à fait » ou « Oui, moyennement »	Utilisation : « Non, pas du tout » ou « Non, pas tellement »
Jamais ou rarement (n=62)	59	3
Parfois ou souvent (n=187)	170	17

Test de Fisher : p = 0.42

Utilisation future de VaccinClic en fonction de l'aisance des professionnels de santé à répondre aux patients hésitant à se faire vacciner

Utilisation future du site VaccinClic en fonction de la capacité des PDS à répondre à leurs questions (tous PDS n= 249)		
	Utilisation : "Oui, tout à fait" et "Oui, moyennement"	Utilisation : "Non, pas du tout" et "Non, pas tellement"
Pas du tout ou pas tellement à l'aise (n=70)	68	2
Tout à fait ou plutôt à l'aise (n=179)	161	18

Test de Fisher : p = 0.07

ANNEXE N° 14 : Commentaires libres

1. On dit sage-femme pour un homme ou une femme ! Pas besoin d'utiliser maïeuticien. Plus d'espace pour améliorer la lisibilité des informations serait appréciable
2. Icône du site à changer
3. Risques des maladies pouvant être évitées avec la vaccination, statistiques de morbi-mortalité dans les populations vaccinées et non vaccinées.
4. Je trouverai ça sympa d'avoir des "phrases typiques de patients" et la possibilité d'avoir des réponses/arguments à leur donner
5. Une présentation du site de quelques lignes sur la page d'accueil serait utile : qui écrit, pourquoi, à quelle date, et enfin pourquoi ce site. Cela permet de rentrer tranquillement dans le site
6. Les synthèses sont suffisamment longues
7. Infirmier en PMI, je rencontre des parents qui refusent de réaliser certaines vaccinations (ROR, meningoC) par craintes, parfois confortés dans leurs craintes par leur médecin traitant (selon les dires des parents concernés), j'échange avec eux pour repartir sur la balance bénéfice risque et les responsabiliser (sans les culpabiliser) dans leur décision dans l'intérêt de l'enfant, un site scientifique avec des informations objectives peut être un plus pour m'aider dans les arguments nécessaires pour une bonne information des parents
8. A le mérite d'exister ! Bravo
9. Un peu petit...
10. En tant que sage-femme je peux vacciner mais je ne le fais que rarement dans ma pratique hospitalière.
11. Un peu trop de texte pour trouver une réponse rapidement
12. Sensibilisé à la santé publique (DU santé publique également), je me documente tout au long de l'année via les sites d'Etat (ANSM, vaccination info service, santé publique France) ainsi que des pages Fb tel les vaxxeuses, stop à la propagande anti-vaccin, etc.)
13. Bon courage pour votre thèse ! C'est un très bon projet.
14. Manque pour chaque vaccin/pathologie le calendrier vaccinale à jour "en un clic"
15. Exercice en zone périurbaine, différent d'urbain ou rural
16. Application plutôt qu'un site serait plus pratique pour les infirmiers libéraux
17. Site simple et concis. Accès facile. Peut être très pratique dans mon activité
18. Logo de l'onglet vaccination inapproprié
19. Des exemples de questions ouvertes à poser aux patients pour leur permettre de verbaliser leurs freins, des pistes pour conduire l'entretien !
20. Exerçant en milieu hospitalier je vaccine rarement des patients, mais les informations contenues sur ce site me permettront à l'avenir de mieux répondre à leurs doutes et leurs questions
21. J'ai apprécié la rubrique "en bref" qui permet d'aiguiller ma recherche et d'avoir une réponse rapide. De plus si j'ai besoin de plus d'informations, je peux consulter le contenu plus détaillé.
22. Peut-être un peu trop d'informations au contraire qui nous décourage à tout lire...
23. Proposer une fiche technique plus rapide en résumé facilement lisible pour informer le patient directement en 2 minutes par exemple ?! Merci pour ces informations !
24. Une icône qui permettrait l'accès rapide au site depuis un téléphone portable pourrait être un outil pratique
25. Je suis puéricultrice en établissement d'accueil de jeunes enfants (garderie) et dans votre questionnaire, je ne retrouve aucune proposition concernant ce milieu d'activité ! (J'ai coché IDE libéral en milieu rural, mais ce n'est pas mon secteur d'exercice). Pourtant, la question du vaccin chez les enfants c'est mon quotidien ! D'autant plus que j'accueille maintenant des enfants qui doivent avoir 11 vaccins obligatoires (bébés nés en 2018) ... Les parents se posent beaucoup de questions sur les vaccins et il faut toujours que j'argumente. Ils ne savent pas à quoi correspondent les "noms barbares", les réactions post vaccin, le calendrier vaccinal...
Les preuves scientifiques ne sont pas la priorité des jeunes parents. Et même si je leur explique, ils ne sont pas vraiment disponibles à entendre ! Il leur faudrait

- quelque chose de plus simple, compréhensible et qui parle de leur bébé ! La question de la vaccination ne concerne pas seulement les médecins (généraliste, pédiatre...) qui exercent dans leur cabinet, les pharmaciens ou les IDE libéraux, mais aussi les autres professionnels (paramédicaux (puéricultrice, sage-femme) ou sociaux (assistante maternelle qui peuvent être questionnées par les familles)) qui exercent auprès des populations susceptibles d'être vaccinés (parents, bébés et jeunes enfants en crèche ou chez les assistantes maternelles, futures ou jeunes mamans chez les sage femmes en PMI par exemple...) ... Pensez-y !!! Médecin oui, mais autres professionnels de santé et secteur d'activité aussi ;) Merci
26. Super idée, il faudrait une version patient, si possible labellisé HAS que l'on puisse leur donner à lire afin qu'ils s'informent de leur côté aussi
 27. Un outils supplémentaire pour les pro de santé qui répond à nos questions du type : quelles co-vaccinations possibles, lors d'un schéma interrompu comment reprendre (un genre de modèle/menu interactif qui sort les réponses selon les items choisis sur le modèle d'Antibiocliv ou cytogyn par exemple), que faire en cas de pénuries etc. etc.
 28. Enfin un site qui va m'aider dans mon travail à répondre aux questions de plus en plus présente de mes patients mais aussi de mon entourage. Les débats sur l'utilisation des vaccins sont de plus en plus réguliers, ça en devient un sujet/problématiques de santé publique.
 29. MERCI !
 30. Site agréable et qui permet de compléter mes connaissances afin de mieux répondre aux questions des patients lors de leur vaccination
 31. Certaines informations sont plus d'ordre médical et donc moins compréhensibles pour les paramédicaux ou pour les patients
 32. Je vais me servir de cet outil très certainement
 33. Non c'est Assez complet
 34. Ajout du calendrier vaccinal
 35. Félicitations pour votre travail très intéressant. Je sais que le site vise les pathologies infectieuses en lien avec la politique vaccinale actuelle, mais j'aurai aimé également un petit mot sur d'autres maladies qui sont également des problèmes de santé publique comme la varicelle, le rotavirus et leur vaccin respectif. Également un petit mot sur l'histoire du BCG, et pourquoi pas la variole.
 36. La rubrique en bref est une bonne idée pour avoir une réponse rapide tout en laissant le choix d'aller un peu plus loin. Pour la partie un peu plus loin parfois je mettrais un peu plus de couleurs ou de titres en gras pour éviter un gros pavé gris au premier coup d'œil !
 37. Pour la grippe je pense notamment aux personnes qui confondent grippe et syndrome grippal ou effets secondaires et grippe et ceux qui ont la grippe parce que les souches peuvent très bien muter entretemps... Le plus dur souvent ce n'est pas notre manque d'infos mais notre communication et notre capacité à convaincre les plus récalcitrants surtout quand on est jeune et qu'on pas a encore l'expérience de nos confrères. Bravo pour ce travail en tout cas !
 38. Super initiative !

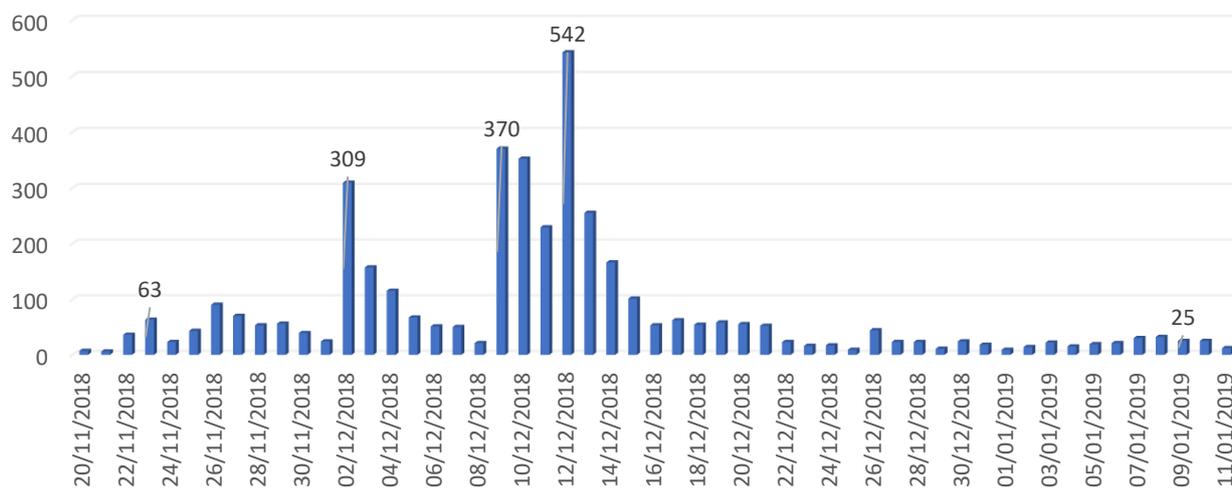
ANNEXE N° 15 : Données *Google Analytics*

« *Google Analytics* est un service gratuit d'analyse d'audience d'un site Web. Les données présentées ci-dessous couvrent la période du 20 novembre 2018 au 11 janvier 2019 (période du questionnaire). L'analyse des 14 derniers jours du questionnaire est également présentée, car elle reflète sûrement davantage l'utilisation moyenne du site (sans l'effet exponentiel des annonces sur les réseaux sociaux).

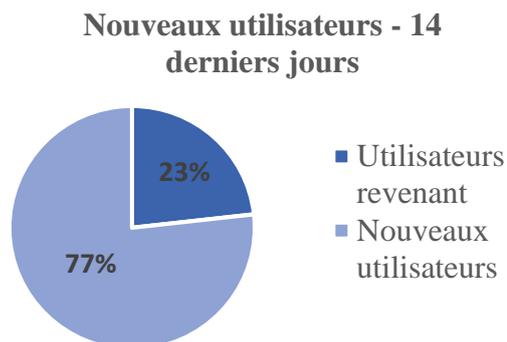
1/ Fréquentation

Durant cette période, 4061 utilisateurs ont été enregistrés, soit en moyenne 76 utilisateurs par jour. Le premier pic d'audience correspond au congrès de médecine générale à Tours (63 utilisateurs) et les pics suivants correspondent à la diffusion du questionnaire sur les réseaux sociaux (Facebook et Twitter) avec un maximum de 542 utilisateurs le 12 décembre 2018. L'analyse des 14 derniers jours du questionnaire reflète davantage la fréquentation moyenne du site. Durant ces 14 jours, 277 utilisateurs ont été enregistrés soit en moyenne 20 utilisateurs par jour.

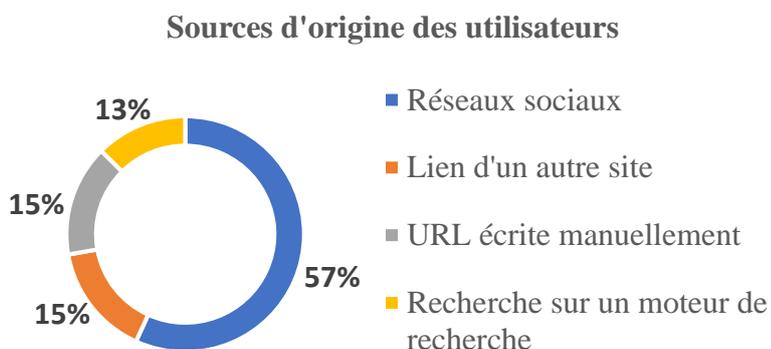
Utilisateurs - Période questionnaire



La plupart des utilisateurs sont des nouveaux visiteurs (89,1% sur la période du questionnaire et 76,9% sur les 14 derniers jours). Ainsi, presque un quart des utilisateurs sur les 14 derniers jours (23,1%) sont des utilisateurs ayant déjà consulté le site une fois.



Les utilisateurs consultent le site web principalement via leur smartphone sur l'ensemble de la période du questionnaire (62,9%), alors que dans les derniers 14 jours le site web était principalement consulté sur ordinateur (63,8%).



Les utilisateurs ont accédé au site principalement via les réseaux sociaux (57%) sur la période du questionnaire.

2/ Comportement sur le site

42,3% des utilisateurs ne visitent qu'une seule page. Le nombre moyen de page consulté au cours d'une visite sur le site est de 4.05 page par session. La durée moyenne d'une session (temps durant lequel l'utilisateur est actif sur le site) est de 3min20 sur l'ensemble de la période et de 4min34 sur les 14 derniers jours. Le temps moyen d'une session était plus long lorsque l'utilisateur consultait le site via un ordinateur plutôt qu'avec son smartphone (5min16 VS 2min10 sur la période du questionnaire).

3/ Pages les plus consultées

En retirant les données associées à la page d'accueil, les pages les plus consultées sont :

Pages les plus vues – Période du questionnaire		
1	« Les Adjuvants »	8,3%
2	« Méthode de Surveillance / Innocuité des vaccins »	5,4%
3	« Communiquer avec un patient hésitant »	5,1%
4	« A propos »	3,7%
5	« Sclérose en Plaques et vaccination »	3,1%
6	« Conflits d'intérêts et Lobby pharmaceutique »	3,0%
7	« Effets secondaires en général des vaccins »	2,8%
8	« Méthodes alternatives - Homéopathie »	2,7%
9	« Efficacité du vaccin anti-HPV »	2,7%
10	« Syndrome de Guillain Barré et vaccination »	2,2%

Pages les plus vues - 14 derniers jours		
1	« Les Adjuvants »	8,9%
2	« Méthode de Surveillance / Innocuité des vaccins »	6,7%
3	« Syndrome de Guillain Barré et vaccination »	4,2%
4	« Communiquer avec un patient hésitant »	3,8%
5	« Efficacité du vaccin anti-HPV »	3,0%

» (107)

ANNEXE N° 16 : Résultats de l'étude d'acceptabilité chez les médecins et les autres professionnels de santé

«

	Vaccinateurs « médecins » n = 183	Vaccinateurs « non médecins » n = 249	Différence
Pratique de la vaccination	98%	81%	17%
Fréquence hésitation (parfois/souvent)	67%	75%	8%
Aisance (pas du tout / pas tellement)	22%	28%	6%
Satisfaction : objectif clairement défini	94%	96%	2%
Satisfaction : auteurs identifiés	83%	79%	4%
Satisfaction : financement / conflits d'intérêts déclarés	81%	78%	3%
Satisfaction : informations objectives	96%	96%	-
Satisfaction : méthode de recherche	96%	95%	1%
Satisfaction : qualité des sources	97%	98%	1%
Utilité pour la pratique	88%	96%	8%
Satisfaction : design	77%	83%	6%
Satisfaction : simplicité navigation	93%	94%	1%
Satisfaction : logique de l'organisation	96%	95%	1%
Satisfaction : lisibilité des informations	90%	94%	4%
Satisfaction : compréhensibilité des informations	95%	98%	3%
Satisfaction : utilité des rubriques « en Bref »	96%	93%	3%
Satisfaction : quantité d'informations	93%	97%	4%
Satisfaction : réponse du site à son objectif	94%	99%	5%
Utilisation à l'avenir (tout à fait ou moyennement)	89%	92%	3%

» (107)

ANNEXE N° 17 : Prix congrès CNGE 2018 et poster

« La thèse a été présentée lors du congrès du CNGE via une communication affichée, dans le parcours « vaccins et prévention ». Le prix 2018 de la meilleure communication affichée lui a été décerné.



Une aide pour répondre scientifiquement aux freins du patient à la vaccination

ANDRE Antoine, MERLE Corentin, TILLY Anita
Département de Médecine Générale, Université de Lille

DATE: NOVEMBRE 2018

INTRODUCTION

La vaccination est considérée comme **un des meilleurs outils de prévention** en santé publique. Pourtant, une partie de la population reste défiante, évoquant des freins divers et nombreux notamment relayés via les réseaux sociaux et internet. La place des médecins généralistes est particulièrement importante car les professionnels de santé sont la première source d'informations pour les patients sur la vaccination.

Objectif : créer un site internet indépendant pour les professionnels de santé basé sur les études utiles pour répondre scientifiquement aux doutes du patient sur la vaccination.



MÉTHODE DU CONTENU SCIENTIFIQUE

Forme d'une revue systématique "Parapluie"
Pubmed / Cochrane / Littérature grise (Institutions)
Critères d'inclusion :
-> Méta-analyses et revues systématiques
-> Vaccins recommandés en population générale
Sélection par 2 personnes
Évaluation qualité méthodologique : grille Prisma /Amstar

MÉTHODE DU SITE WEB

Logiciel Joomla (CMS - gratuit).
Cahier des charges : critères Net-scoring
Indépendance

MÉTHODE D'EVALUATION

Étude pilote d'acceptabilité
Forme : Questionnaire en ligne
Cible : Professionnels de Santé qui vaccinent

RESULTATS

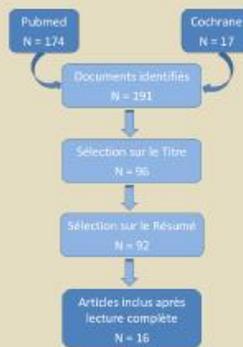
SITE & CONTENU

- Page d'accueil épurée
- 6 Rubriques :
 - > La vaccination
 - > Refus de se faire de vacciner
 - > Peur du vaccin
 - > Effets secondaires médiatisés
 - > Maladies prévenues / efficacité / composition
 - > Politique, économie et lobby.
- 62 sous parties
- "En bref" : synthèse pour une information précise et rapide au cabinet.

ETUDE PILOTE

En cours

VACCINCLIC.COM => Naviguez et participez au questionnaire en ligne



PAGE D'ACCUEIL:



ABSENCE DE CONFLIT D'INTÉRÊT.
ABSENCE DE FINANCEMENT.
ABSENCE DE PUBLICITÉ.

DISCUSSION

LIMITES : Biais de sélection (études publiées/disponibles), triangulation non optimale, absence de synthèse des données (méta-analyse), uniquement les principaux résultats des revues, navigabilité du site à améliorer, manque de lisibilité face à l'exhaustivité.

FORCES : systématique, exhaustivité, indépendance financière et intellectuelle, objectivité, accès libre et gratuit, rubrique "En Bref" simplifiée et rapide, évaluation de la qualité des revues incluses, pertinence en médecine générale.

ANNEXE N° 18 : Revue systématique de la littérature

« Annexe commune à Antoine ANDRE et Corentin MERLE

LES AVANTAGES DE LA VACCINATION

En Bref

L'objectif de la vaccination est de provoquer chez l'individu une protection spécifique contre un agent pathogène de manière à éviter l'infection et ses conséquences en cas de contact ultérieur. Les avantages de la vaccination sont nombreux :

- Apporter une protection individuelle contre des maladies mortelles (rougeole, Hib, coqueluche, tétanos, méningocoque, diphtérie, poliomyélite...), des complications potentiellement graves (oreillons, rubéole, zona...), des infections induisant des cancers (hépatite B, papillomavirus) ou pour lesquels il n'existe pas de traitement curatif (poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole, papillomavirus...).
- Produire une "immunité de groupe" au sein de la collectivité, de manière à protéger les sujets non immunisés ou fragiles (nourrissons, personnes âgées, patients immunodéprimés, femmes enceintes).
- Diminuer la morbi-mortalité des infections à prévention vaccinale : la vaccination permet d'éviter chaque année 2 à 3 millions de décès à travers le monde selon l'OMS.
- Éliminer certaines infections (la diphtérie en France, la poliomyélite dans plusieurs continents, la rougeole et la rubéole dans plus de 50 pays) jusqu'à l'éradication (la variole à la fin des années 1970).
- Diminuer les coûts de santé
- Diminuer les résistances aux antibiotiques (avec notamment le cas du pneumocoque résistant aux pénicillines).

Un tableau récapitulatif de l'impact épidémiologique et de l'efficacité de chaque vaccin est proposé.

Fonctionnement de la vaccination

RAPPEL SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire fonctionne grâce à 2 niveaux de réponses immunitaires : une réponse dite "innée" et une réponse dite "acquise".[11]

La réponse innée (ou naturelle) est exercée par les phagocytes de l'organisme (polynucléaires et macrophages).[3] Il s'agit d'une réponse immédiate mais non spécifique de l'agent pathogène, présente dès la naissance. Elle ne produit pas de mémoire immunitaire et ne s'améliore pas avec les expositions répétées. Elle induit dans plus de 90% la destruction de l'agent étranger. [7][11][12]

La réponse acquise est une réponse qui se constitue après un premier contact avec le pathogène. C'est une réponse plus tardive (quelques jours à semaines après contamination) mais fournit une protection spécifique et plus efficace contre l'agent microbien.[7] L'immunité acquise repose sur les lymphocytes B et T : [3][7][12]

Les lymphocytes B activés se transforment en plasmocytes et produisent les anticorps (immunoglobulines). Leur rôle est de neutraliser les agents pathogènes en ciblant les antigènes reconnus. Les anticorps constituent l'immunité humorale. [2][4]

Les lymphocytes T CD8+ (T-cytotoxique) ont une action cytotoxique et anti-infectieuse. Leur rôle est de détruire les cellules infectées par un agent pathogène. Ils constituent l'immunité cellulaire.

Les lymphocytes T CD4+ (T-helper) joue un rôle de régulation et d'activation de ces deux types de réponses immunitaires (via la production d'interleukines et d'interférons gamma principalement).[2][6]

Une partie de ce système va également constituer, suite au premier contact, une "mémoire immunitaire". Celle-ci se fait par l'intermédiaire des lymphocytes B et T dits "mémoires". La mémoire immunitaire permet, en cas de nouveau contact avec l'antigène, d'induire une réponse (humorale et cellulaire) beaucoup plus rapide et efficace.[7]

Le rôle des antigènes

Le système immunitaire détecte les antigènes, molécules constituant l'agent infectieux ou produites par celui-ci. Les antigènes, une fois reconnus, activent le système immunitaire et servent de "cible d'attaque" pour ce dernier (notamment pour les anticorps).[2][4]

Le rôle des anticorps

Les anticorps neutralisent l'agent pathogène ou sa virulence en se fixant sur les antigènes. Plusieurs mécanismes sont possibles pour les anticorps : [2][4][7][11]

- Se fixer aux antigènes de surface de l'agent microbien (appelés "épitopes") pour bloquer son activité ;
- Se fixer aux toxines sécrétées ;
- Perturber l'adhésion et la pénétration de l'agent pathogène dans les cellules cibles ;
- Activer la destruction des bactéries par le système du complément
- Aider les phagocytes et lymphocytes cytotoxiques à reconnaître et détruire les cellules infectées.

Il existe plusieurs classes d'anticorps en fonction de leur site de production et de leur cinétique. Ils peuvent être sécrétés dans le plasma (IgG et IgM), dans les liquides biologiques et au niveau des muqueuses (IgA) ou être fixés à la surface de cellules immunitaires (lymphocyte, phagocyte). [4]

Les premiers anticorps présents lors d'une infection sont les IgM : leur production est rapide mais leur affinité faible. Les anticorps de fortes affinités (IgG et IgA) nécessitent l'aide des lymphocytes T CD4+ : leur réponse est tardive mais très efficace.[6] La mémoire immunitaire permet d'obtenir ces anticorps de forte affinité de manière rapide en cas de contacts ultérieurs avec l'agent pathogène.[2]

Cette immunité humorale se constitue au cours de la vie grâce au milieu extérieur (viroses, vaccination, flore microbienne résidente, etc.). [4]

Le système immunitaire du nourrisson

Le nouveau-né présente un système immunitaire naïf et partiellement déficient, le rendant plus susceptible à certaines infections et aux formes sévères. [5][6] Il bénéficie durant les premières semaines d'une immunité passive transitoire grâce au transfert d'Ig maternelles via le placenta : voir l'article sur *les capacités du système immunitaire du nourrisson*.

LES PRINCIPES DE LA VACCINATION

L'objectif de la vaccination

L'objectif de la vaccination est de provoquer chez l'individu une protection spécifique contre un agent pathogène, de sorte qu'en cas de contact ultérieur avec celui-ci, la rapidité et l'intensité de la réponse immunitaire acquise lui permettent d'éviter l'infection et ses conséquences. [2]

Le fonctionnement de la vaccination

La vaccination protège en activant la réponse acquise et la mémoire du système immunitaire : on parle "d'immunoprophylaxie active".[11]

Vacciner consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique similaire ou dérivée d'un agent pathogène (un germe vivant atténué, un germe entier inactivé, des sous-unités du germe etc.).[3] Le produit injecté mime certaines caractéristiques immunogènes de l'agent infectieux et provoque une réponse (humorale et/ou cellulaire) semblable à l'infection naturelle, capable de protéger l'individu. Les anticorps produits sont dirigés contre les antigènes contenus dans le vaccin.

Cette capacité à induire une réponse immunitaire correspond à l'immunogénicité du vaccin, souvent mesurée par sa capacité à produire des anticorps à un taux jugé protecteur.[3][4][7]

Le vaccin sert donc de "premier contact" entre l'individu et les antigènes, comme l'aurait fait l'agent pathogène, mais sans provoquer la maladie ni les complications (réponse primaire).[6] Il crée une mémoire immunitaire qui permettra, en cas de rencontre ultérieure avec l'agent infectieux, d'obtenir une réponse plus rapide et plus forte de manière à prévenir les manifestations pathologiques (réponse secondaire).[2]

Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent de transformer un système immunitaire vierge en un système expérimenté contre les maladies vaccinables.[6]

[Figure 37 : Réponses immunitaires aux vaccins inactivés.]

La vaccination se différencie de l'immunoprophylaxie passive (la sérothérapie), qui consiste à administrer directement au patient des immunoglobulines dirigées contre l'agent pathogène. Cela permet d'apporter une protection immédiate et réduire la gravité de la maladie. Mais la protection est incomplète et transitoire puisque la mémoire immunitaire n'a pas été stimulée.[3][7] De plus, ces immunoglobulines spécifiques ne sont pas disponibles pour toutes les maladies à prévention vaccinale (existent pour le tétanos, l'hépatite B, la rage et la varicelle).[11]

Les réponses immunitaires aux vaccins inactivés

La réponse primaire correspond à la réponse provoquée suite à la primo-vaccination : il s'agit généralement d'une réponse tardive, avec une augmentation lente des anticorps (principalement des IgM de faible affinité) suivi d'une décroissance rapide. Les premiers lymphocytes T et B mémoires se constituent dans les suites.[3][4] Un intervalle de 4 semaines minimum est requis entre 2 doses de la primovaccination (durée correspondant au temps de maturation des lymphocytes).[1][13]

La réponse secondaire est observée suite à une nouvelle injection rapprochée : la réponse est alors beaucoup plus rapide, avec une augmentation importante des anticorps et de durée plus longue. Un intervalle de 6 mois après l'achèvement des premiers vaccins de la série primaire est requis (d'où le schéma vaccinal du "2+1" à M2 - M4 - M11 du nourrisson). Les anticorps sont essentiellement des IgG, de plus forte affinité. La mémoire immunitaire est mise en place.[3][11]

La primovaccination correspond au schéma vaccinal à respecter pour induire cette mémoire immunitaire. Pour maintenir un taux d'anticorps protecteur par la suite, des doses de rappel sont utilisées, avec une durée entre 2 rappels (ou entre primovaccination et rappel) dépendant de la cinétique de décroissance des anticorps.[4]

Ce schéma de réponses correspond aux vaccins inactivés (voir ci-dessous), les vaccins vivants procurant une réponse plus complète et longue dès la première injection. [11]

Les échecs vaccinaux

Aucun vaccin ne protège à 100%. Les vaccins peuvent échouer pour deux raisons : [1][11]

les échecs "primaires" : correspondent au fait que l'individu n'a pas développé d'anticorps suite à la vaccination.

Exemple : 5 à 10% des enfants ne produisent pas d'anticorps anti-rougeoleux suite à la première dose du ROR (d'où la 2e dose).

les échecs "secondaires" : l'individu répond initialement au vaccin, mais la protection s'atténue avec le temps, augmentant progressivement le risque de maladie. Cependant en cas d'infection, l'individu peut avoir une forme atténuée de la maladie et être moins à risque de complication. Exemple : la coqueluche dont l'efficacité diminue avec le temps.

Plusieurs facteurs influencent la réponse vaccinale, liés au patient ou au vaccin :[12]

L'âge : les nouveau-nés (pas de réponse T dépendante avant 2 ans, présence d'anticorps maternels pouvant inhiber le processus d'immunisation) et les personnes âgées (sénescence du système immunitaire)
 L'immunodéficience, les facteurs génétiques, l'état nutritionnel, la grossesse, les maladies chroniques.
 Le type de vaccin (vivant, atténué), la dose d'antigène, la voie d'administration, les conditions de stockage, la présence d'adjuvants, etc.

- **Le rôle des adjuvants**

Les adjuvants stimulent la réponse immunitaire innée nécessaire à l'activation de la réponse immunitaire adaptative, essentielle pour garantir l'efficacité de la vaccination. Ils sont nécessaires pour les vaccins inactivés, moins immunogènes que les vaccins vivants, pour assurer une réponse immunitaire suffisante, malgré la diminution de la quantité d'antigènes dans les vaccins utilisés de nos jours. Ils sont d'autant plus indispensables pour les faibles répondeurs (sujets âgés, immunodéficient...). => Voir la page sur "*les adjuvants*"

Autres notions d'épidémiologie vaccinale

Les notions de glissement épidémiologique de certaines maladies à prévention vaccinale, et de remplacement sérotypique ont été abordés dans la page "*épidémiologie vaccinale*". Les facteurs décisionnels pour l'introduction d'une vaccination et la mise en place d'un programme vaccinal, la surveillance de l'impact d'une politique vaccinale sont abordés dans la page "*politique vaccinale*".

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS

Les vaccins vivants atténués [2][3][4][6]

Les vaccins "vivants atténués" : ils sont composés d'agents infectieux vivants dont la virulence a été atténuée. Ils sont donc capables de se multiplier chez l'homme, de stimuler le système immunitaire, d'entraîner une "infection" mais qui est asymptomatique ou très atténuée.

La protection est rapide et prolongée (proche de celle d'une infection naturelle). Le rappel est souvent non nécessaire.

Ils sont contre-indiqués chez les immunodéprimés et la femme enceinte, du fait d'un risque théorique de provoquer une maladie infectieuse vaccinale, bien qu'aucune étude n'ait mis en évidence de conséquences chez le fœtus.

Exemple : vaccins ROR, BCG, fièvre jaune, varicelle, zona, rotavirus.

Les vaccins inactivés

Les vaccins "inactivés" ou "inertes" : ils sont composés d'agents infectieux inactivés ou de composants isolés de ces agents infectieux. Cet ensemble d'antigènes est incapable de se multiplier et donc de provoquer l'infection.

Leur immunogénicité est généralement plus faible et nécessite souvent la présence d'un adjuvant ainsi que plusieurs injections.[8] La protection peut être de plus courte durée ce qui nécessite des rappels vaccinaux.[2][3][6]

On distingue :

Les *vaccins dits “entiers”* : la bactérie ou le virus entier est inactivé par un processus physique (chaleur) ou chimique (formol). (Ex : le vaccin coqueluche à germe entier, le vaccin antipoliiovirus inactivé, vaccin anti-grippal). [2][4]

Les *vaccins à “sous-unités”* : le vaccin est composé uniquement des antigènes les plus importants (anatoxines, capsulaires, membranaires...). Ils sont donc moins immunogènes, mais mieux tolérés. Plusieurs classes se distinguent : [2][4]

Les *vaccins inactivés protéiques* : ils utilisent des antigènes protéiques qui activent une réponse humorale “T-dépendante” à travers les lymphocytes T et B mémoires. Une nouvelle injection permet une ascension des anticorps et une activation cellulaire durable. Ils ne sont efficaces qu’après l’âge de 2 mois. [2][4][5]

Exemple: Toxines inactivées tétaniques et diphtériques, coqueluche acellulaire, hépatite B, papillomavirus.

Les *vaccins polysidiques* : ils sont constitués d’un antigène polysaccharidique (composant la paroi des Gram (-) : *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*). Ils activent directement les lymphocytes B sans réponse mémoire des lymphocytes T : on parle de réponse humorale “T-indépendante” ou “thymo-indépendante”. Ils sont moins immunogènes (anticorps moins spécifiques), et n’agissent que sur les infections invasives. L’effet d’un rappel est faible voir nul (car ils n’engendrent pas de mémoire immunitaire). De plus, ces vaccins sont peu efficaces chez les enfants de < 2 ans (voir capacité du système immunitaire du nourrisson).[2][4][5][12] Exemple : Vaccin anti-pneumococcique 23 valences.

Les *vaccins conjugués* : ils consistent à assembler les antigènes polysidiques à une protéine porteuse (conjugaison), permettant de produire une réponse “T-dépendante” et donc plus intense et durable. Ils sont ainsi efficaces même avant l’âge de 2 ans, et peuvent agir sur le portage microbien. Les anticorps produits sont plus spécifiques, et ils engendrent une mémoire immunitaire. C’est le cas des vaccins conjugués actuels contre l’Hib, le pneumocoque (13 valences) et le méningocoque C. [2][4][5][12]

UN BREF HISTORIQUE DE LA VACCINATION

C’est en Chine au XVI^e siècle qu’on a retrouvé les traces d’une “variolisation” préventive : cette méthode consistait à inoculer du pus varioleux (issu des pustules des malades) sous la peau avec une aiguille, ce qui avait son efficacité mais aussi ses dangers (2% de décès). Elle s’est ensuite étendue en Europe au XVIII^e. [8][9]

En 1798, le Dr Edward Jenner (Angleterre) a substitué l’inoculation de la variole par “la vaccine”, une affection de la vache conférant une immunité croisée contre la variole. C’était la première immunisation organisée.[2]

Dans les années 1880, Pasteur a développé le concept visant à atténuer la virulence de l’agent pathogène en laboratoire avant de l’utiliser. On parle alors de “vaccination”, en hommage à la “vaccine” de Jenner. Cela a abouti à la conception de plusieurs vaccins, dont celui contre la rage en 1885.[2]

De nombreux vaccins ont ensuite vu le jour : certains vivants atténués, d’autres inactivés. Le premier vaccin tué est celui contre la typhoïde en 1896, ayant servi pendant la guerre de tranchées en 1914.[8] Le rôle des adjuvants est découvert dans les années 1920 avec notamment l’efficacité de l’hydroxyde d’aluminium en 1926.[9]

En 1945, l'OMS choisit le vaccin de masse comme la meilleure stratégie face aux maladies infectieuses. En 1974, le Programme étendu de vaccination (PEV) est diffusé par l'UNICEF et contient 5 vaccins : DTP, coqueluche et BCG, suivi de la rougeole.[8] En 1980, la variole est la première maladie à être éradiquée.[9]

Les progrès dans le domaine des sciences et de la technologie (cultures, génie génétique, immunologie etc.) ont permis de nombreuses améliorations : production de vaccins sous-unités, vaccins recombinants, augmentation de la production des vaccins.[2]

[Figure 38 : Dates et développement des différents vaccins.]

Actuellement, les avancées scientifiques ont fait émerger de nouveaux domaines en vaccinologie (bio-informatique, vaccins ADN, vaccinomique personnalisée, etc.). De nombreux travaux sont déjà en cours (exemple d'un vaccin contre le VIH) afin d'améliorer les vaccins existants et en faire émerger de nouveaux. [7][8] Enfin, une nouvelle ère débute avec l'émergence des "vaccins thérapeutiques" destinés à lutter contre des maladies comme les cancers, la maladie d'alzheimer ou les maladies auto-immunes etc. (travaux de recherche en cours...).[10]

SOURCES

Revues narratives

1. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care*. mars 2016;5(1):7-15.

Littérature grise

2. Guide Vaccinations 2012 Principes et bases immunologiques de la vaccination.pdf. Disponible sur : [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf

3. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.

4. Principes immunologiques de la vaccination [Internet]. [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: [https://professionnels.vaccination-info-](https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination)

service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination

5. Développement du système immunitaire à la naissance.pdf [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>

6. Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>

7. Canada A de la santé publique du, Canada A de la santé publique du. Page 14 : Guide canadien d'immunisation : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation [Internet]. aem. 2007 [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-clé-immunisation/page-14-immunologie-vaccinologie-base.html>

8. Moulin A-M. De l'inoculation à la vaccination. :3. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Personne?clef=2617>

9. Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>

10. Vaccins et vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>

11. Greenbook_chapter_1__002_.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/766685/Greenbook_chapter_1__002_.pdf

12. 2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias>

/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf

13. Entretien de l'immunité [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible

sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Entretien-de-l-immunite>

Les avantages de la vaccination

PROTECTION INDIVIDUELLE

L'objectif de la vaccination est de développer chez un individu, une protection immunitaire spécifique à un agent infectieux avant toute exposition à celui-ci, sans provoquer la maladie. Ainsi, le vaccin protège l'individu des manifestations pathologiques de la maladie en cas de contamination ultérieure.[3]

Chaque vaccin confère un niveau d'efficacité et une durée qui lui est propre. L'efficacité des vaccins destinés aux nourrissons est très forte (la plupart > 90%) [7]. *Voir onglet tableau récapitulatif de l'efficacité des vaccins.*

La vaccination permet donc de protéger le patient contre :

Des maladies mortelles : chaque année, 10.6 millions d'enfants meurent avant l'âge de 5 ans ; 1.4 million de décès sont dus à des maladies qui auraient pu être évitées par la vaccination selon les données de l'OMS de 2009 : [29]

- 38% par la rougeole (encéphalite, PESS, pneumopathie, mortalité 0.1-0.2% jusqu'à 5-15% dans les pays en développement) [18],
- 27% par l'haemophilus influenzae b (méningites avec une létalité de 3%, épiglottites, bactériémies) [14],
- 20% par la coqueluche (1ère cause de mortalité bactérienne chez les < 3 mois en France) [13],
- 14% par le tétanos (mortalité de 30% en cas de tétanos)[9],
- la diphtérie (mortalité de 5-10%, jusqu'à 20% chez l'enfant < 5 ans) [8],
- la poliomyélite (mortalité de 5-10% en cas de forme paralytique, qui survient dans 1/1000 infections)[12],
- le pneumocoque (pneumopathies et méningites avec une mortalité de 5-15%, jusqu'à 50% dans les pays en développement) [16],
- le méningocoque (méningites et méningococcémies : létalité de 10 à 30% selon le sérogroupe, 16% en France pour les IIM de sérogroupe C) [17].

Des maladies aux complications potentiellement graves : les oreillons (méningites, encéphalites, surdités, orchites, infertilités)[21], la rubéole (SRC, morts foetales)[22], la grippe (pneumopathies virales, surinfections bactériennes, encéphalites, myocardites, décès)[24], le zona (DPZ, zonas ophtalmiques avec séquelles visuelles, atteintes neurologiques) et les complications neurologiques des méningites à pneumocoque, méningocoque et Hib. [25]

Des maladies induisant des cancers : l'hépatite B (carcinome hépatocellulaire en cas d'hépatite B chronique) [1][15], le papillomavirus (cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du canal anal et de la sphère ORL).[23]

Des maladies pour lesquelles l'immunité de groupe est impossible : c'est le cas du tétanos, dont la contamination est tellurique et inépuisable (depuis la terre) et la transmission n'est pas inter-humaine.[7][10]

Des maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement curatif : notamment la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le papillomavirus...[11]

PROTECTION COLLECTIVE

En plus d'une prévention individuelle, les stratégies des programmes de vaccination recherchent surtout une protection de la collectivité à travers une "immunité de groupe". En effet, la vaccination ne protège pas seulement l'individu de la maladie, elle prévient également la multiplication du germe et donc sa contagiosité. L'individu vacciné n'est donc plus susceptible de contaminer ses proches.[7] Celle-ci permet à des sujets non immunisés (nourrissons trop jeunes pour être vaccinés, personnes âgées, patients immunodéprimés, femmes enceintes, etc.) d'éviter d'être contaminés.[4]

=> Voir l'article sur "l'immunité de groupe".

IMPACT SUR LA MORBI-MORTALITÉ DES MALADIES

La protection individuelle et collective ont permis aux vaccins de diminuer l'incidence de nombreuses maladies infectieuses et donc leurs morbi-mortalités.[5] (voir tableau récapitulatif)

Cependant, en réduisant la maladie, l'incidence initiale et la gravité de celle-ci tend à être oubliée par le grand public. Les effets secondaires deviennent alors la préoccupation principale, et la balance bénéfice-risque du vaccin peut être remise en question (voir les phases d'un programme de vaccination dans l'article "épidémiologie vaccinale"). [5][6]

[Figure 1 : Maturation d'un programme de vaccination]

ÉRADICATION OU L'ÉLIMINATION DE MALADIES

Les vaccins, grâce à des programmes de vaccination efficaces et des taux de couverture vaccinale élevés, peuvent entraîner : [3]

L'élimination d'une maladie infectieuse : correspond à une réduction totale ou quasi totale des nouveaux cas dans une zone géographique spécifique (région, pays, continent).

L'éradication d'une maladie : correspond à la disparition totale et définitive à l'échelle mondiale.

L'élimination

Plusieurs maladies ont ainsi été éliminées dans différentes régions du monde :

La diphtérie est éliminée en France.[7]

La poliomyélite est éliminée du continent américain, de la région du Pacifique occidental, de l'Europe et de l'Asie du Sud-Est. [12]

La rougeole et la rubéole ont été éliminées dans respectivement 61 et 55 états membres des régions d'Amérique, d'Europe et du Pacifique occidental depuis fin 2015. [2]

- L'éradication

Éradiquer une maladie nécessite un certain nombre de conditions, concernant : [3]

L'agent infectieux : celui-ci doit être unique, stable, à réservoir exclusivement humain et avec un portage limité.

Le vaccin correspondant : celui-ci doit être facile à administrer et provoquer une immunité efficace et durable.

Ainsi, la vaccination a permis **l'éradication de la variole** à la fin des années 1970. [5] D'autres maladies sont en voie d'éradication, comme la poliomyélite qui fait partie d'un programme mondial de l'OMS depuis 1988 visant à l'éradiquer : l'incidence a diminué de plus de 99% à ce jour.[1][12] Enfin, certaines maladies ont les caractéristiques d'une maladie éradicable et seront les prochains objectifs de demain : c'est le cas de la rougeole, dont le "plan stratégique mondial 2012-2020 contre la rougeole et la rubéole" prévoit d'éliminer la maladie dans au moins 5 des 6 régions OMS en 2020.[20][19]

DIMINUTION DES COÛTS DE SANTÉ

Voir l'article sur les coûts de la vaccination

DIMINUTION DES RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

La recrudescence de maladies dues à des germes résistants, à cause d'un mauvais usage ou d'un usage excessif des antibiotiques, est une préoccupation majeure de santé publique : plus coûteuse, plus difficile à traiter voir incurable.[27]

La vaccination de l'homme et de l'animal permet d'éviter la survenue d'infections, ce qui diminue la consommation d'antibiotiques et donc le développement de résistance. C'est le cas de maladies qui nécessitent l'utilisation

d'antibiotiques (ex : le pneumocoque), mais aussi certaines maladies virales (ex : la grippe) contre lesquelles des antibiotiques sont prescrits (ou pris par le patient) à tort.[27]

Exemple avec le pneumocoque et la résistance aux pénicillines : [28]

Le *Streptococcus pneumoniae* (principal responsable des pneumopathies aiguës communautaires) comprend plus de 90 sérotypes. Certains sérotypes (ex : 19A, 15A, 19F, 24F) sont plus à risque de présenter une sensibilité diminuée à la pénicilline (PDSP) que d'autres.

Entre 2001 et 2015, la vaccination anti-pneumococcique 7-valents puis 13-valents a modifié la distribution des sérotypes, ce qui s'est accompagné d'une diminution des souches de sensibilité diminuée aux pénicillines : la prévalence est passée de plus de 50% à 26%.

(Voir l'onglet "impact des politiques vaccinales" dans l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique)

[Figure 39 : Evolution des *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP de 1984 à 2015 (calcul sur échantillon de souches invasives et souches isolées d'OMA).]

L'OMS estime que si chaque enfant dans le monde était vacciné contre le pneumocoque, on éviterait 11 millions de journées de traitement antibiotique par an. [27]

La vaccination contre certaines bactéries devenues multirésistantes est à l'étude. Des vaccins contre le staphylocoque doré, le *klebsiella pneumoniae*, le *clostridium difficile*, la tuberculose etc) pourraient permettre de réduire davantage la résistance aux antibiotiques.[27]

- SOURCES

Revue narratives

1. Abramovici F. La vaccination, un indéniable outil de progrès pour la santé individuelle et collective. :3.
Orenstein WA, Hinman A, Nkowane B, Olive JM, Reingold A. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review. *Vaccine*. janv 2018;36:A1-34.

Littérature grise

2. GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf. Disponible sur :http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Aspects_pratiques_des_vaccinations.pdf
3. INPES - La vaccination [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/index.asp>

4. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
5. MODULE 1 – Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur :<http://fr.vaccine-safety-training.org/secureite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>
6. Bénéfices de la vaccination [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
7. dip.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
8. ecn-2018-ue6-156-nb.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible

sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-156-nb.pdf>

9.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf

10. poliomyélite [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>

11. Poliomyélite [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 27 juin 2017]. Disponible

sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>

12.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf

13.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf

14.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf

15.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf

16.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible

sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf

17. Measles | For Healthcare Professionals | CDC [Internet]. 2017 [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>

18. WER9217.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible

sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>

19. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [cité 11 oct 2018]. Disponible

sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>

20. wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible

sur: http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1

21. Rubéole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible

sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>

22. Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible

sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus>

23. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible

sur: <http://www.grippe-geig.com/index.html>

24. ecn-2018-ue6-164-nb.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2017]. Disponible

sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-164-nb.pdf>

25. JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: [http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-](http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/JRPI2011/JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf)

lille/congres/JRPI2011/JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf

26. OMS | Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques? [Internet]. WHO. [cité 17 déc 2018]. Disponible

sur: <http://www.who.int/features/qa/vaccination-antibiotic-resistance/fr/>

27. CNRP2016.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible

sur: <http://cnpneumo.fr/docs/rapports/CNRP2016.pdf>

28. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS.

:8

- Tableaux récapitulatifs de l'efficacité

IMPACT ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES VACCINS EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Selon l'OMS, la vaccination est l'une des interventions en santé publique les plus efficaces et rentables : elle permet d'éviter 2 à 3 millions de décès chaque année à travers le monde. Cependant, 1.5 millions de décès supplémentaires pourraient être évités en améliorant la couverture vaccinale. En 2012, 194 états membres de l'OMS ont approuvé le "Plan mondial pour les vaccins" afin de permettre à l'ensemble de la population de bénéficier des bienfaits de la vaccination d'ici 2020.[1][2]

Les résultats présentés dans ce tableau correspondent à une synthèse de l'ensemble des données épidémiologiques inclus dans notre recherche. Ils sont complétés par les données de l'OMS et Santé publique France.[3][4] Pour avoir les informations détaillées et les sources, consultez les pages maladies et l'efficacité vaccinale correspondante.

Maladies	Données géographiques	Incidence avant vaccination	Incidence après vaccination
Diphtérie	France (vaccin obligatoire en 1938, généralisé en 1945)	En 1945 : Cas : 45 000 /an Décès : 3 000 /an	Depuis 1990 : Cas : rares cas isolés /an Décès : 0 /an de 2002 à 2014
	Monde (vaccination étendue depuis les années 1980)	En 1980 : Cas : 97 511 rapportés (1 million estimés) Décès : 55 000 décès estimés (CV de 21% pour 3 doses)	Cas : 8819 rapportés en 2017 Décès : 1400 estimés en 2011 (CV de 85% pour 3 doses)
Tétanos	France (vaccin obligatoire en 1940)	En 1945 : Cas : NC Décès : 1 000 /an	En 2017 : Cas : 4 /an Décès : 1 /an
	Monde (vaccination étendue depuis les années 1980)	En 1980 : Cas : 114 251 rapportés (dont 13 005 néonataux) Décès par Tétanos maternel ou néonatal : 800 000 estimés / an Décès total: NC (CV de 21% pour 3 doses)	Cas : 12 476 rapportés en 2017 (dont 2266 néonataux) Décès par Tétanos maternel ou néonatal : 180 00 estimés en 2002 Décès total : 73 000 estimés en 2011 (CV de 85% pour 3 doses)
Polio-myélite	France (vaccination obligatoire depuis 1964)	En 1957 : Cas : 4109 cas Décès : NC	Depuis 1990 : Cas et Décès : 0 / an => Elimination de la maladie
	Monde (vaccination étendue depuis les années 1980)	En 1980 : Cas : 52 795 déclarés (350 000 estimés en 1988). Décès : NC	En 2017 : Cas : 96 déclarés Décès : NC (CV de 85% pour 3 doses)

		(CV de 22% pour 3 doses)	
Coqueluche	France (vaccin introduit en 1959)	Années 1950 : Cas : 50 à 80 000 /an (principalement des enfants) Décès : 800 à 1000 /an	En 2015 : Cas : 128 déclarés chez les < 17 ans Décès : 0%
	Monde (vaccination étendue depuis années 1980)	En 1980 : Cas : 1 982 355 déclarés Décès : NC (CV de 21% pour 3 doses)	En 2017 : Cas : 143 963 déclarés (40 à 60 millions estimés) Décès : 300 000 estimés (CV de 85% pour 3 doses)
Infections invasives à Hib chez les enfants < 5 ans	France (vaccin introduit en 1992)	Avant 1992 : Cas : 700 /an (dont 500 méningites)	En 2017 : Cas : 106 (39 méningites entre 1999 et 2015 soit < 3/an)
	Monde	En 2000 : Cas : 8.13 millions Décès : 371 000	Cas réduit de 90% (en 2013) Décès : 200 000 (en 2008)
Hépatite B	France (Vaccin introduit en 1995)	En 1996 : Cas d'hépatites aiguës : 6 /100 000 hab	En 2013 et données actuelles : Cas d'hépatites aiguës : 0.44 /100 000 hab Porteurs chroniques : 280 000 Décès : 1500 / an environ
	Monde (années 1990)	Années 1990 : Porteurs chroniques chez les enfants < 5 ans : 4.7%	Porteurs chroniques < 5 ans: 1.3% (en 2013) soit 14.2 millions d'infections évitées. Porteurs chroniques tout âge: 257 millions (en 2015) Décès : 887 220 (en 2015)
Infections invasives à pneumocoque	France (vaccin introduit en 2003)	Avant 2003 : Cas : 32.7/ 100 000 enfants < 2 ans	En 2016: Cas : 17.0 /100 000 enfants < 2 ans
	Monde	Estimation de l'OMS : 500 000 décès/an chez les enfants < 5 ans	
Infections invasives à méningocoque C	France (vaccin introduit en 2009)	Pas de réduction de l'incidence. Le programme de vaccination de 2009 associé à la trop faible couverture vaccinale n'ont pas permis de maîtriser la fluctuation cyclique du méningocoque C (voir efficacité du vaccin méningocoque). Une nouvelle politique vaccinale avec l'introduction d'une dose à 5 mois est en cours.	
	Monde	Le Royaume-Uni et les Pays-Bas, avec une couverture vaccinale élevée, ont obtenu une forte diminution des IIM de sérotype C (réduction > 90%).	
Rougeole	France (vaccin introduit en 1983)	Avant 1983 : Cas : 500 000 /an Décès : 15 à 30 décès /an	Nov 2017 à oct 2018 : Cas : 2805 déclarés Décès : 3
	Monde (introduction en 1963, généralisation dans les années 1980)	En 1980 : Cas : 4 211 431 déclarés (30 millions estimés) Décès : > 2 millions / an (CV de 17% pour une dose)	2017 : Cas : 173 330 déclarés Décès : 110 000 estimés (CV de 85% pour 1 dose) => 20.5 millions de décès ont été évités entre 2000 et 2012 par la vaccination.

Oreillons	France (vaccin recommandé depuis 1986)	En 1986 : Cas : 859 cas /100 000 hab.	En 2011 : Cas : 9 / 100 000
	Monde	En l'absence de vaccination, l'incidence annuelle varie entre 100 et 1000 cas /100 000 hab.	L'incidence a chuté (> 99%) en 10 ans dans les pays ayant introduit la vaccination à grande échelle : incidence < 1 cas /100 000 hab. (554 513 cas déclarés en 2017)
Rubéole	France (vaccin introduit en 1983)	Entre 1976 et 1984 : Cas de rubéole en cours de grossesse : 29.5 /100 000 naissances vivantes par an	Depuis 2006 : Cas de rubéole en cours de grossesse : < 2 cas /100 000 naissances vivantes par an (< 3 cas de SRC)
	Monde	En 2000 Cas de rubéoles : 670 894 déclarés (CV 21% pour une dose)	En 2017 Cas du rubéoles : 16 385 déclarés Cas de SRC: 830 déclarés mais > 80 000 estimés / an (CV 52% pour une dose)
Papillomavirus humain	France (vaccin introduit en 2007)	Réduction des cancers du col entre 1980 et 2012 essentiellement due au frottis de dépistage. Couverture vaccinale faible en France, pas de données épidémiologiques évaluables pour le cancer du col.	
	Monde	Les pays avec une forte couverture vaccinale (Royaume-Uni et Australie) retrouvent une nette diminution du portage HPV, des lésions précancéreuses de haut grade et des condylomes.	
Vaccin contre le zona	France (vaccin introduit en 2016)	Actuellement, environ 235 000 cas /an. Le vaccin ayant été introduit récemment, il n'y a pas de données épidémiologiques évaluables. (voir efficacité du vaccin contre le zona).	
Vaccin contre la grippe	France (vaccin recommandé depuis 1985)	Pour la saison 2016-17, l'excès de mortalité attribuable à la grippe était de 14 400 décès. L'InVS estime que 2000 décès sont évités chaque année chez les > 65 ans grâce à la vaccination, malgré une couverture vaccinale sous-optimale (46% alors que l'objectif est > 75%).	
	Monde	Actuellement, 3 à 5 millions de cas graves /an et 290 000 à 650 000 décès /an. Pas de données comparatives.	

EFFICACITÉ DIRECTE DES VACCINS

Les résultats présentés dans ce tableau correspondent à une synthèse de l'ensemble des données d'efficacité inclus dans notre recherche. Pour avoir les informations détaillées et les sources, consultez les pages d'efficacité vaccinale correspondantes aux maladies.

Vaccins	Immunogénicité	Efficacité clinique	Durée de protection
Vaccin contre la diphtérie	-	95.5 % après 3 doses	Enfant : > 5 ans après rappel Adulte : Demi-vie de 19 ans
Vaccin contre le tétanos	Quasi 100 % après 3 doses	Quasi 100 % après 3 doses	Enfant : 3 à 5 ans après rappel Adulte : 20 à 30 ans
Vaccin contre la poliomyélite	99% après 3 doses	80 à 90% après primo-vaccination	Enfant : > 5 ans après primovaccination, plusieurs décennies après rappel à 6 ans

Vaccin acellulaire contre la coqueluche		80 à 90% chez l'enfant 65 à 92% chez l'adulte	Enfant : 5 à 10 ans Adulte : 4 à 10 ans
Vaccin contre l'Hib	> 95% après 3 doses	80 à 100% pour 3 doses	Mal connue
Vaccin contre l'hépatite B	> 95% après 3 doses chez l'enfant 90% après 3 doses chez l'adulte	80 à 100 % après 3 doses	> 20 à 30 ans
Vaccin contre le pneumocoque	Concernant le vaccin 13-valent, l'efficacité a été établie en comparant son immunogénicité au 7-valent (non inclus dans notre analyse). Les données sont essentiellement épidémiologiques avec une diminution de 48% des infections invasives chez l'enfant < 2 ans.		
Vaccin contre le méningocoque	En fonction de l'âge de la vaccination, jusqu'à 93% la 1ère année post vaccinale chez le nourrisson	Variable selon le schéma vaccinal et la couverture.	Dépend de l'âge de la primovaccination : la durée de la protection humorale directe (anticorps circulants) augmente avec l'âge. La durée de protection via la mémoire immunitaire n'est pas établie.
Vaccin contre la Rougeole	90-95% pour une dose > 97% pour 2 doses	85 à 95% pour une dose 92 à 97% pour 2 doses	Durée de protection longue voire à vie
Vaccin contre les oreillons	> 85% après une dose	> 80% après une dose 90-95% après 2 doses 70-80% au cours des épidémies	Protection diminue avec le temps, mais durée mal connue (85% d'efficacité à 10 ans).
Vaccin contre la rubéole	> 95% après une dose 100% après 2 doses	90 à 100 % au cours des épidémies	Longue voire à vie
Vaccin anti-HPV bivalent et quadrivalent	-	95% sur les CIN 2+ (liés à l'HPV 16 et 18) chez les patientes naïves d'HPV (dans les essais)	Protection à long terme non connue mais > 10 ans
Vaccin anti-HPV neuf-valent	-	95% sur lésions de haut grade liées aux 9 types d'HPV concernés (dans les essais)	Protection à long terme non connue mais > 5 ans
Vaccin contre le zona	-	51 % sur l'incidence du zona 66% sur l'incidence des DPZ 61% sur le fardeau lié à la maladie (intensité et durée des douleurs) (dans les essais)	5 à 8 ans

Efficacité du vaccin selon les populations	Sur la grippe	Sur le syndrome grippal	Sur les pneumopathies, hospitalisations et décès	Durée de protection
Personnes âgées > 65 ans	Efficacité modérée	Efficacité légère	En faveur d'un effet modéré, mais données très variables	6 mois à 1 an
Professionnels de santé	Résultats variés et contradictoires. Selon la dernière méta-analyse de bonne qualité, pas de preuve fiable de l'efficacité des programmes de vaccination des PDS sur la réduction de la grippe ou ses complications chez les personnes âgées institutionnalisées.			

Chez la femme enceinte	Risque diminué chez les femmes et leurs nourrissons	Possible diminution, mais données incertaines.	Pas de preuve évidente (chez la mère et le nourrisson)	
Adultes en bonne santé	Efficacité modérée	Efficacité légère	Pas de preuve	
Enfants en bonne santé	Efficacité modérée	Efficacité légère	Pas de preuve	

- **SOURCES**

Littérature grise

1. OMS | 10 faits sur la vaccination [Internet]. WHO. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/fr/>

2. Plan_daction_mondial_pour_les_vaccins.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79315/9789242504989_fre.pdf;jsessionid=259DA8EF548245384898C9BB6D3F402B?sequence=1

3. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf

4. Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale>

IMMUNITÉ NATURELLE VS VACCINALE

En Bref

Certains patients expriment leur préférence pour une immunité dite “naturelle” induite par la maladie plutôt que celle induite par la vaccination, estimant celle-ci plus efficace, de plus longue durée et permettant de lutter contre d’autres maladies (atopie, asthme...).

L’immunité induite naturellement semble avoir quelques avantages : existence de rappels naturels entretenant l’immunité sur le long terme et transmission d’une immunité aux nourrissons à la naissance plus efficace (exemple de la rougeole). Mais elle fait face à de nombreuses limites : elle se constitue au prix d’une infection et de ses complications parfois graves, est partiellement déficiente chez le nourrisson, n’est pas efficace contre certaines maladies (exemple du tétanos) ou seulement partiellement (papillomavirus, hépatite B).

Ces limites sont les avantages de l’immunité vaccinale qui permet de protéger l’individu sans avoir à subir la maladie, de protéger les nourrissons encore immatures sur le plan immunitaire, et d’induire une immunité efficace contre les maladies pour lesquelles l’immunité naturelle est insuffisante. Il n’en est pas moins qu’il existe également certains inconvénients : l’immunogénicité est variable selon les individus, la durée de protection est parfois limitée et des rappels sont parfois nécessaires.

Enfin, il n’y a pas de preuves évidentes d’une augmentation du risque de maladie allergique, d’atopie ou d’asthme en lien avec la vaccination des nourrissons, contrairement à ce que pourrait laisser supposer “la théorie hygiéniste”, actuellement encore débattue.

Tableau comparatif

Les comparatifs entre l’immunité induite par la vaccination et l’immunité naturelle suite à l’infection par un agent pathogène sont présentés ci-dessous. Les sources sont disponibles sur les articles correspondant aux maladies :

Maladies	Immunité vaccinale		Immunité induite par la maladie
	Efficacité clinique	Durée de protection	
<i>Diphthérie</i>	95.5 % après 3 doses	Enfant : > 5 ans après rappel Adulte : Demi-vie de 19 ans	Maladie parfois non immunisante = absence d’immunité naturelle après infection
<i>Tétanos</i>	Quasi 100 % après 3 doses	Enfant : 3 à 5 ans après rappel Adulte : 20 à 30 ans	Maladie non immunisante = absence d’immunité naturelle après infection.
<i>Poliomyélite</i>	80 à 90% après primo-vaccination (comprends les 3 sérotypes)	Enfant : > 5 ans après primovaccination, plusieurs décennies après rappel à 6 ans	Immunité durable mais uniquement contre le sérotype responsable de l’infection. Ne protège donc pas contre les autres sérotypes
<i>Coqueluche</i>	80 à 90% chez l’enfant 65 à 92% chez l’adulte	Enfant : 5 à 10 ans Adulte : 4 à 10 ans	Développement d’anticorps chez 80 à 85% des individus suite à l’infection.

			Durée de protection naturelle d'une dizaine d'années, récurrences possibles.
<i>Haemophilus influenzae b</i>	80 à 100% pour 3 doses	Mal connue	Nourrisson : protection passive par passage transplacentaire d'anticorps maternels les 4 premiers mois. Pas d'immunité naturelle avant 2 ans (système immunitaire non compétent).
<i>Hépatite B</i>	80 à 100 % après 3 doses	> 20 à 30 ans	Réponse variable selon les individus et l'âge. Le développement d'une immunité naturelle efficace protège contre les ré-infections futures et offre une protection croisée envers les autres génotypes. Cette immunité naturelle est plus rare chez le nourrisson car la réponse immunitaire est souvent inadaptée, entraînant une hépatite B chronique.
<i>Pneumocoque</i>	Concernant le vaccin 13-valent, les données sont essentiellement épidémiologiques avec une diminution de 48% des infections invasives chez les enfants < 2 ans.		Protection spécifique du sérotype en cause +/- protection croisée possible.
<i>Méningocoque</i>	Variable selon le schéma vaccinal et la couverture.	Dépend de l'âge de la primovaccination : la durée de la protection humorale directe (Ac circulants) augmente avec l'âge. La durée de protection via la mémoire immunitaire n'est pas établie.	Protection contre le sérotype en cause en cas de portage +/- protection croisée. Durée : plusieurs mois. Protection non absolue et ré-infections possibles. Immunité passive chez le nouveau-né par passage trans-placentaire des anticorps maternels, durée de quelques semaines.
<i>Rougeole</i>	85 à 95% pour une dose 92 à 97% pour 2 doses	Durée de protection longue voire à vie	Immunité à vie. Protection passive des nourrissons pendant 6 à 9 mois par passage transplacentaire des anticorps maternels.
<i>Oreillons</i>	> 80% après une dose 90-95% après 2 doses 70-80% au cours des épidémies	Protection diminue avec le temps, mais durée mal connue (85% d'efficacité à 10 ans).	Immunité prolongée voire à vie, mais des récurrences ont déjà été signalées (probable nécessité de rappels naturels)
<i>Rubéole</i>	90 à 100 % au cours des épidémies	Longue voire à vie	Immunité naturelle à vie. Rares cas de ré-infections possibles.
<i>Papillomavirus</i>	Vaccin bi et quadrivalent : 95% sur les CIN 2+ (liés à l'HPV 16 et 18) chez les patientes naïves d'HPV. (Dans les essais) La réponse sérologique est environ 10 fois supérieure à celle provoquée par l'infection naturelle.	Protection à long terme non connue mais > 10 ans	Production d'anticorps variable (70 à 80% des femmes), lente et de faible avidité. Protection contre le sérotype en question mais pas de protection croisée. 90% des infections à HPV disparaissent en 2 ans, les autres, persistantes, sont un facteur de risque de cancer du col.
<i>Zona</i>	(Dans les essais) 51 % sur l'incidence du zona	5 à 8 ans	Immunité naturelle suite à la varicelle à vie.

	66% sur l'incidence des DPZ 61% sur le fardeau lié à la maladie (intensité et durée des douleurs)		Malgré réponse immunitaire initiale, persistance du VZV à l'origine de réactivations. Un premier épisode de zona n'empêche pas la récurrence.
Grippe	Variable selon la population concernée, voir grippe.	6 mois à 1 an	Immunité limitée au variant viral en cause. Durée : plusieurs mois +/- années. Protection partielle contre les autres variants d'un même type viral et absence de protection croisée entre les différents types de virus, d'où les épidémies annuelles.

Immunité naturelle VS vaccinale

L'immunité "naturelle", telle qu'utilisée dans cet article, correspond à la réponse du système immunitaire induite suite à une infection naturelle par un agent pathogène. L'immunité "vaccinale" correspond elle à la réponse faisant suite à l'injection d'un vaccin. *En réalité, le terme "immunité naturelle" est utilisé en immunologie comme synonyme de l'immunité innée, correspondant au premier niveau de défense immunitaire (voir le "fonctionnement du système immunitaire")*

Parmi les freins à se faire vacciner, certains individus expriment leur préférence pour une "immunité naturelle" plutôt que celle induite par la vaccination, l'estimant plus efficace, de plus longue durée (que celle du vaccin), et utile pour lutter contre d'autres maladies (atopie, asthme...).[2]

L'IMMUNITÉ "NATURELLE"

Avantages de l'Immunité naturelle

Le fonctionnement du système immunitaire et de la protection apportée suite à une infection est détaillée ici : *"fonctionnement du système immunitaire"*.

Des rappels naturels pour entretenir l'immunité

Les contacts itératifs avec l'agent pathogène qui circule encore dans la population jouent le rôle de "rappels naturels" ou "booster" et permettent d'entretenir l'immunité sur le long terme. C'est le cas pour les agents infectieux humains stables : coqueluche, rougeole, Hib...

Mais la réduction de la circulation du germe (par l'hygiène ou par l'augmentation de la couverture vaccinale) fait diminuer ces occasions naturelles de rencontrer l'agent pathogène et de stimuler l'immunité, exposant à un risque de maladies voire d'épidémies à des âges plus élevés.[3] Ainsi, l'immunité naturelle n'offre pas toujours une protection à vie.

Une immunité transmise par la mère

Le passage transplacentaire des anticorps au cours de la grossesse (surtout au 3^e trimestre) ainsi qu'au cours de l'allaitement offre une protection aux nourrissons. Cependant, cette protection a ses limites puisqu'elle n'est que transitoire (quelques mois) et incomplète (elle protège seulement des maladies pour lesquelles la mère est immunisée). [8] (Voir l'article "*Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner*")

Certaines données montrent que l'immunité transmise par la mère suite à une infection naturelle peut s'avérer plus efficace que suite à la vaccination. C'est le cas pour la rougeole, comme le montre la revue systématique de Leuridan et al., publiée en 2007. [1] Celle-ci étudie la transmission et la persistance des anticorps maternels contre la rougeole chez le nouveau-né, en comparant notamment ceux acquis naturellement et ceux induits par la vaccination de la mère. Les études montrent que la quantité d'anticorps et leur durée de persistance varient selon le statut vaccinal :

Deux premières études dans les années 1980 (États-Unis et Royaume-Uni) montrent que les femmes vaccinées par le vaccin anti-rougeoleux présentent une quantité d'anticorps plus faible et procurent une protection plus courte chez leurs nourrissons (durée d'environ 8 mois) par rapport aux mères naturellement infectées (jusqu'à 11 mois).

De nombreuses études ont par la suite confirmé ce résultat, décrivant une dégradation plus rapide des anticorps chez les nourrissons de mères vaccinées, et une prédisposition plus importante à la rougeole par rapport aux nourrissons de mères naturellement immunisées.

Enfin, la vaccination précoce des nourrissons de femmes naturellement immunisées est généralement moins efficace du fait de la persistance plus longue des anticorps maternels.

A noter que d'autres facteurs sont impliqués dans la baisse de protection du nourrisson, même chez les femmes naturellement immunisées :

Dans les pays développés, il s'agit de la diminution des rappels naturels (par baisse de circulation de la maladie suite à la vaccination) et de l'augmentation de l'âge moyen de la procréation.

Dans les pays en développement (notamment en Afrique), il s'agit de la malnutrition ou de l'existence de co-infections (VIH).

Afin de pallier cette perte plus rapide de protection du nourrisson, il convient d'avancer l'âge de la primo-vaccination. Certains pays sont ainsi passés de 15 mois à 12 mois, voire 9 mois. Cependant, il faut éviter d'être trop précoce, auquel cas les anticorps maternels encore présents empêcheront la séroconversion chez de nombreux nourrissons. Chaque pays doit donc trouver l'âge le plus précoce auquel le plus grand pourcentage d'enfants répondra au vaccin.

- Limites de l'immunité naturelle

Le prix de l'infection

Certes les enfants forment leur propre système immunitaire au contact des différents pathogènes qu'ils rencontrent quotidiennement dès la naissance. Cependant, les agents microbiens peuvent engendrer d'emblée des maladies dont certaines sont mortelles (tétanos, diphtérie, pneumocoque, méningocoque etc.) ou dont les complications peuvent être graves (rougeole, rubéole, grippe etc.).[12]

Le système immunitaire du nourrisson est partiellement déficient

Le nouveau-né présente un système immunitaire **naïf et partiellement déficient**, le rendant plus susceptible à certaines infections et aux formes sévères (notamment aux infections invasives du streptocoque, méningocoque et d'*haemophilus influenzae b* avant 2 ans) [8] : voir l'article *sur les capacités du système immunitaire du nourrisson*.

Son manque d'efficacité pour certaines maladies

L'infection par l'agent du tétanos, contrairement au vaccin, ne confère aucune protection car il n'y a pas de production d'anticorps. En conséquence, il n'y a aucune immunité naturelle pour protéger l'individu dans les suites.[12][14]

Pour la diphtérie, l'infection naturelle n'est pas toujours immunisante. [19]

Pour l'hépatite B, la réponse immunitaire naturelle face à une infection est variable selon les individus et leur âge : [15],[16]

Chez l'adulte, la plupart des infections aiguës obtiennent une guérison complète (quelques semaines à quelques mois) et la production d'une immunité future. Toutefois, environ 10% des infections deviennent chroniques et exposent aux complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

Chez la plupart des nourrissons (90% des cas), les infections par le VHB (virus hépatite B) entraînent une réponse immunitaire inadaptée et donc une infection chronique.

De même pour le papillomavirus, après une infection naturelle, seul 70 à 80% des femmes présentent une séroconversion (avec un temps médian de 8 à 12 mois). La production d'anticorps est souvent lente et faiblement efficace. L'immunité naturelle n'offre pas de protection croisée contre les autres types d'HPV. De ce fait, 3 à 10% des HPV à haut risque persistent et constituent un facteur de risque de cancers invasifs. [17][18]

L'IMMUNITÉ VACCINALE

En comparaison à l'exposition infectieuse naturelle, la vaccination stimule l'immunité par une faible quantité d'antigène. Seules les maladies, pour lesquelles la morbi-mortalité est importante, sont prévenues par la vaccination (voir *politique vaccinale*).

Avantages de l'Immunité vaccinale

Être protégé sans subir la maladie

La vaccination consiste à introduire une préparation antigénique, similaire ou dérivé d'un agent pathogène, afin de provoquer une réponse du système immunitaire semblable à l'infection naturelle (*voir le fonctionnement de la vaccination*). Son rôle essentiel est de mettre en place une réponse immunitaire acquise et une mémoire immunitaire, afin de protéger efficacement l'individu en cas de rencontre ultérieure avec cet agent pathogène.[3][4]

Il existe donc deux moyens d'acquérir une immunité contre un agent pathogène : par une infection naturelle ou par la vaccination. La vaccination stimule le système immunitaire de la même manière qu'un agent microbien rencontré

“naturellement”. La protection immunitaire induite est donc “naturelle”, mais sa provocation a été faite de manière “artificielle”. Cela permet de protéger les individus sans avoir à payer le prix de la maladie et de ses complications potentiellement mortelles. [7][10] D’ailleurs, être immunisé provient du latin “munus”, signifiant «charge, tribut». Ainsi, être “immunisé”, c’est ne pas avoir à payer la charge naturelle de la maladie.[12]

Induire une immunité contre les maladies non ou insuffisamment immunisantes

L’immunité vaccinale a un enjeu particulier pour les maladies pour lesquelles l’immunité naturelle est inexistante ou insuffisante :

Pour le tétanos, 3 doses du vaccin dans la petite enfance confèrent une protection pendant 3 à 5 ans chez presque 100% des vaccinés. Le rappel à l’âge adulte protège pendant 20 à 30 ans.[14] (voir *efficacité du vaccin contre le tétanos*)

Pour l’hépatite B, les vaccins sont très immunogènes (>95% chez les nourrissons après 3 doses), de durée de protection longue (20 à 30 ans) et efficace notamment sur le portage chronique et ses complications.[16] (voir *efficacité du vaccin contre l’hépatite B*)

Pour le papillomavirus, la réponse sérologique au vaccin est plus de 10 fois supérieure à celle induite par l’infection naturelle. De plus, la vaccination offre une protection à plus long terme (même si celle-ci n’est pas encore bien connue).[18] (voir *efficacité du vaccin anti-HPV*)

Pour la diphtérie, il est conseillé de vacciner même les sujets ayant contracté la maladie pour leur assurer une immunité protectrice contre les ré-infections.[19]

Induire une immunité chez le nourrisson

A la naissance, le système immunitaire du nourrisson est vierge et ne dispose pas de défense efficace pré-établie en dehors des anticorps maternels transitoires. Le système immunitaire va progressivement s’étoffer à chaque rencontre avec un agent infectieux.[7] Cependant, le système immunitaire du nourrisson est immature, et incapable d’assurer les réponses T-indépendantes avant l’âge de 2 ans. Or elles sont nécessaires contre les antigènes polysaccharidiques composant la paroi des bactéries Gram négatifs (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et Hib). Les nourrissons sont donc hautement vulnérables à ces infections, l’immunité naturelle étant insuffisante avant 18-24 mois.[8]

Seuls les vaccins polysaccharidiques conjugués, en assemblant l’antigène polysaccharidique à une protéine porteuse, sont capables de produire une réponse immunitaire thymo-dépendante efficace chez le nourrisson. Cela a mené à conjuguer les vaccins contre l’Hib, le pneumocoque et le méningocoque afin de protéger le nourrisson et suppléer les failles de l’immunité naturelle. [3][11]

La vaccination ne surcharge pas le système immunitaire

La quantité d’antigène à laquelle le nourrisson est exposée par la vaccination est faible en comparaison à celle de son environnement quotidien. Les vaccinations ne surchargent pas et n'affaiblissent pas son système immunitaire => voir l’article “*surcharge du système immunitaire*”.

- Limites de l'immunité vaccinale

Une durée de protection parfois limitée

La durée de protection des vaccins dépend tout d'abord du type de vaccin utilisé :

Les vaccins vivants atténués procurent une protection généralement rapide et prolongée dans le temps (assez proche de celle d'une infection naturelle). Les rappels sont souvent non nécessaires. [3][5][6]

Les vaccins inactivés engendrent une réponse immunitaire plus faible en général que le germe vivant. Ils ont généralement besoin de plusieurs doses pour engendrer une réponse immunitaire élevée et prolongée, ainsi que des rappels face à la perte d'efficacité du vaccin avec le temps. [5][6]

D'autres facteurs influent également sur la durée de protection du vaccin [5]: l'âge du sujet vacciné (nourrisson, personne âgée), l'état du système immunitaire (présence de maladies chroniques, patient immunodéprimé), la dose en antigènes, l'intervalle entre deux doses, utilisation d'adjuvants etc.

Toutes les durées d'efficacité concernant les vaccins faisant partie des recommandations générales actuelles sont présentées dans *l'onglet : tableau récapitulatif*. Elles sont ainsi comparées à l'immunité naturelle.

Une immunogénicité variable

De même que pour la durée de protection, l'immunogénicité d'un vaccin (capacité à induire des anticorps) est variable. Il dépend d'une part du vaccin lui-même (type de vaccin, dose, présence d'adjuvants, voie d'administration) mais il varie également en fonction de l'individu. [6]

Plusieurs facteurs influencent la réponse vaccinale entre les individus : [13][6]

La présence d'anticorps maternels lors de l'injection.

L'âge : immaturité du système immunitaire des nourrissons donnant des réponses limitées ; décroissance progressive de la réponse immunitaire chez les personnes âgées (immunosénescence) ; meilleures réponses chez l'enfant et l'adulte.

L'état nutritionnel du patient.

Les facteurs génétiques.

L'état du système immunitaire : maladie chronique, déficits immunitaires congénitaux ou acquis.

La nécessité de rappels

L'immunité vaccinale nécessite également son entretien pour persister au cours de la vie, car elle tend à diminuer progressivement. Pour cela, la pratique de rappels réguliers peut être nécessaire : [9]

Soit parce que les rappels naturels ne sont pas possibles, comme par exemple pour le tétanos.

Soit parce que les rappels naturels sont moins fréquents du fait de la diminution de la circulation des agents pathogènes (exemple de la coqueluche ou diphtérie). [3][12]

- SOURCES

Revue systématique

1. Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine*. 21 août 2007;25(34):6296-304.(Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

2. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.

3.

GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible

sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf

4. Greenbook_chapter_1__002_.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible

sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/766685/Greenbook_chapter_1__002_.pdf

5. Canada A de la santé publique du, Canada A de la santé publique du. Page 14 : Guide canadien d'immunisation : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation [Internet]. aem. 2007 [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-clé-immunisation/page-14-immunologie-vaccinologie-base.html>

6. ecn-2018-ue6-143-nb.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible

sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/format/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>

7. adsp n° 71 - Les vaccinations [Internet]. Les bases immunologiques de la vaccination [cité 6 janv 2019]. Disponible

sur:<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>

8. Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevailler A, Créteil E, Sterkers G. Développement du système immunitaire à la naissance. Disponible sur: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>

9. Entretien de l'immunité [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info->

service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Entretien-de-l-immunite

10. MODULE 1 – Comment fonctionne le système immunitaire - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur:<http://fr.vaccine-safety-training.org/comment-fonctionne-le-systeme-immunitaire.html>

11. MODULE 2 - Présentation générale et objectifs - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/presentation-et-resultats-2.html>

12. Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. Planète vaccination - INPES. :68.

13. principle of vaccination - prinvac.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>

14.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf

15. Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>

16. Hépatites virales : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur:<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>

17. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 4 nov 2017]. Disponible sur:<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>

18. WER9219.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

19. wer31.pdf [Internet]. [cité 15 janvier 2019]. Disponible sur:https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1

- La théorie hygiéniste

L'incidence des allergies a considérablement augmenté dans les pays développés au cours du 20e siècle. En 2010, 25% des populations occidentales sont allergiques.

Parmi les explications, une théorie dite "hygiéniste" prône, élaborée par David Strachan en 1989. Ce dernier a constaté, lors d'une étude sur 17 414 enfants anglais, que le dernier-né d'une fratrie, soumis à des contacts "non hygiéniques" fréquents avec leurs frères et soeurs plus âgés, avait moins de risque de développer des symptômes atopiques que l'aîné de la fratrie. L'hypothèse hygiéniste est basée sur le principe suivant : l'exposition à des éléments microbiens permet de prévenir le développement d'allergies en induisant une tolérance vis-à-vis de composants variés, dont les allergènes. Ainsi, la diminution de l'exposition aux agents infectieux (amélioration de l'hygiène et de la santé) dévierait les réponses immunitaires vers l'allergie.[12][13]

Une des craintes des parents sur la vaccination est le développement de certaines maladies (pathologies allergiques et maladies auto-immunes) à la suite de la vaccination, du fait de cette théorie.

LES MÉCANISMES ÉVOQUÉS

La déviation immunitaire

Il existe plusieurs sous-familles de lymphocytes T CD4 parmi lesquels on retrouve : [13]

les Th1 (T-helper 1) : active les macrophages et les lymphocytes B, mais inhibe la production d'IgE

et les Th2 (T-helper 2) : active les lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps notamment IgE, favorisant les réactions allergiques immédiates et l'atopie. Ce profil Th2 est notamment retrouvé chez les sujets génétiquement prédisposés à être atopique.

A la naissance, le système immunitaire est naturellement orienté vers une réponse Th2. L'exposition aux agents pathogènes notamment bactériens déplace les réponses vers un profil Th1, qui inhibe les réponses Th2. On parle de "déviation immunitaire".

- Un impact de l'hygiène ?

L'absence d'infections répétées avec des pathogènes communs (environnement trop propre) maintiendrait la prédominance du profil Th2 chez le nourrisson. Ainsi, "trop d'hygiène" ou l'utilisation intempestive d'antibiotiques pourrait augmenter le risque de développement d'allergies par manque d'infections dans l'enfance.[13]

Pour exemple, l'exposition au LPS, un composant de la paroi externe des bactéries, protège contre le développement de réponses immunitaires atopiques vis-à-vis des allergènes ubiquitaires (ex : la poussière).[12]

Plusieurs études abondent dans ce sens : certaines montrent que les enfants vivant au contact d'animaux fermiers (et donc plus d'agents microbiens) développent moins d'allergie ; idem pour ceux qui vivent dans une famille nombreuse ou qui fréquentent la garderie très tôt dans leur enfance ; d'autres ont prouvé que les souris traitées dès les premiers

jours de leur vie par des antibiotiques développent une plus grande sensibilité aux allergies en détruisant leur microbiote. [9][15]

Le seul terme “d’hygiène” est un peu trop restrictif pour expliquer l’augmentation des allergies. L’hypothèse hygiéniste concerne l’environnement microbien global et inclut plusieurs facteurs : la taille de la famille, le niveau d’hygiène, les infections bactériennes et virales dans l’enfance, l’utilisation d’antibiotiques et la flore intestinale. [13][15][16]

DES REMISES EN CAUSES

Une théorie trop simplifiée ?

Les conclusions à l’égard de la théorie hygiéniste ne vont pas toujours dans le même sens. Deux exemples vont à l’encontre de cette théorie :

Certaines infections virales peuvent favoriser le développement d’un asthme. Par exemple, les infections par le VRS (virus respiratoire syncytial - responsables notamment de bronchiolites) avant 6 mois altèrent l’équilibre Th1/Th2 en faveur d’une réponse Th2. [12]

Le second exemple concerne l’infestation par les helminthes (parasites), qui induisent une forte réponse Th2. Pourtant, ces infections parasitaires sont inversement associées aux maladies atopiques, remettant en cause le mécanisme de la théorie hygiéniste.[9] En réalité, il semblerait que les résultats concernant les helminthes soient contradictoires et dépendent de la chronicité de l’infection : les infections aiguës augmenteraient les phénomènes atopiques, alors que les infections chroniques semblent diminuer le risque d’allergie en agissant sur d’autres sous-familles de lymphocytes T CD4. [13]

La revue systématique d’Adler et al., décrite ci-dessous, a inclus 46 études traitant de l’impact des infections dans l’enfance sur le développement de manifestations atopiques. 9 études sont en faveur de la théorie hygiéniste, 2 ont des résultats contradictoires et 35 études ont des résultats en défaveur de cette théorie. L’auteur conclut que les infections infantiles ne protègent pas contre l’atopie, mais au contraire augmentent le risque de maladies allergiques.

- D’autres facteurs impliqués ?

Dans les pays développés, d’autres facteurs en croissance semblent également être impliqués : la pollution atmosphérique (particules diesel), le confinement à l’intérieur de chez soi (acariens, champignons, phanères d’animaux), l’obésité (augmente le risque d’asthme), le régime alimentaire (la vitamine E contenue dans les légumes diminue les réponses à IgE), l’utilisation d’antibiotiques, les grossesses plus tardives, le tabagisme passif... [13][14][16]

ALLERGIE : LA VACCINATION IMPLIQUÉE ?

Les vaccins en général

La plupart des revues de la littérature ne retrouvent pas d'association significative entre les vaccinations réalisées chez le nourrisson et la survenue ultérieure de maladies allergiques ou d'asthme. Les revues incluses dans notre recherche sont présentées ci dessous :

La revue systématique de Marrs et al., publiée en 2013, étudie l'influence de l'exposition microbienne sur le risque de développer une allergie alimentaire.[2] Plusieurs facteurs sont étudiés : césarienne, importance de la fratrie, mode de garde de l'enfant, exposition à la ferme, utilisation d'antibiotique, vaccinations infantiles etc. 46 études ont été incluses dans la revue systématique. 4 concernent la vaccination infantile, et proviennent d'une même étude transversale d'environ 1800 enfants d'une communauté orthodoxe aux Pays-Bas. Aucune association n'a été constatée entre allergie alimentaire et les vaccins étudiés (coqueluche, Hib, DTP) hormis dans une analyse en sous-groupe d'une étude, retrouvant un effet protecteur de l'infection par la rubéole chez les non-vaccinés par le ROR (d'interprétation jugée difficile).

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans.[3] La revue ne retrouve pas d'association significative entre le ROR et l'asthme (3 études de cohorte : une retrouvant un effet positif, une un effet négatif et une un effet non significatif) ou la rhinite allergique (2 études cas-témoins).

La méta-analyse de Nagel et al., publiée en 2012, étudie le lien entre les vaccinations ou les infections coqueluche et rougeole avec l'asthme et les allergies chez l'enfant. La méta-analyse à effets aléatoires de 2 études transversales menées dans 21 pays différents (représentant 44 967 enfants de 8 à 12 ans inclus) retrouve : [4]

Aucune association statistiquement significative entre les vaccinations et les allergies ou la sensibilisation aux allergènes par tests cutanés ;

L'infection par la coqueluche augmente significativement le risque de respiration sifflante et de rhino-conjonctivites, et l'infection par la rougeole est statistiquement associée à une augmentation de la prévalence de respiration sifflante et d'eczéma rapportée dans l'année.

Cependant, l'absence d'association avec la sensibilisation par test cutané suggère qu'il est peu probable que ces associations soient médiées par des mécanismes allergiques.

La revue systématique d'Adler. publiée en 2005, analyse l'influence des infections infantiles et de la vaccination sur le développement de l'atopie. 92 articles ont été inclus dont 28 sur l'étude du lien entre vaccination et atopie. Les principaux vaccins étudiés étant le BCG, le ROR, rougeole seule, DT-coqueluche, poliomyélite, coqueluche acellulaire et variole. Sur ces 28 études : [8]

6 présentent des résultats suggérant que certains vaccins spécifiques peuvent constituer un effet allergène ;

22 n'ont retrouvé soit aucun lien significatif entre la vaccination et l'atopie, soit un lien au contraire protecteur.

Les auteurs concluent que la vaccination n'est pas un facteur de risque d'atopie. Au contraire, il existe des preuves d'une association inverse entre le degré de couverture vaccinale et le risque de maladie atopique.

La revue systématique de Koppen en al., publiée en 2004, a pour objectif d'évaluer, à partir des données épidémiologiques, si la vaccination des nourrissons augmente le risque de développer une maladie allergique.[9] Les vaccins concernés sont les vaccins contre la diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole et la tuberculose (BCG) administrés pendant l'enfance. 19 études ont été incluses. Les résultats des études divergent, retrouvant parfois une augmentation et parfois une diminution du risque allergique. De nombreuses présentent des biais notamment liés à des facteurs de confusion. Les auteurs concluent que les études de meilleure qualité et le seul ECR inclus dans la revue indiquent que les vaccinations infantiles n'augmentent pas le risque de développer une maladie allergique. Les preuves concernant le BCG sont insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de cause à effet entre la vaccination et le développement d'une maladie allergique.

La revue systématique de Von Hertzen et al., publiée en 2004, étudie les effets possibles de la vaccination sur le développement de maladies atopiques. Les principaux vaccins en question sont ceux ayant un potentiel immunomodulateur (anti-coqueluche, anti-rougeole et BCG). 19 articles ont été inclus, soit plus de 600.000 participants : [10]

Concernant le vaccin contre la coqueluche à germe entier : 3 études retrouvent une augmentation du risque d'asthme ou de maladie atopique. 3 études plus récentes et bien contrôlées n'ont pas permis de confirmer cette association

Concernant le vaccin contre la rougeole, 3 études ont été incluses. Globalement, il n'y a pas de preuve d'une association (positive ou négative) entre la vaccination et la maladie atopique.

Concernant le BCG, voir le paragraphe ci-dessous "une aparté sur le cas du BCG".

Les auteurs concluent que la plupart des preuves disponibles suggèrent l'absence de lien entre la vaccination anti-rougeoleuse et anti-coquelucheuse et l'apparition ultérieure d'asthme et d'atopie.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2002, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccinations multiples. Concernant l'hypothèse d'un risque allergique majoré, 6 études ont été incluses dont 1 ECR. Toutes évaluent le DTCa ou le DTCE associé à d'autres vaccins simultanés comme le ROR ou le vaccin anti-poliomyélite. Le comité conclut que les preuves épidémiologiques et cliniques ne permettent pas d'accepter ou de rejeter une relation causale entre les vaccinations multiples et un risque accru de maladie allergique, notamment d'asthme. Le mécanisme en lien avec la théorie hygiéniste n'est que théorique et manque de preuve. [11]

- **Un aparté sur le cas du BCG**

Plusieurs revues ont spécifiquement étudié le vaccin BCG (vaccin contre la tuberculose). En effet, le BCG, comme l'infection naturelle par mycobacterium tuberculosis, sont de puissants stimulateurs de la réponse immunitaire à

dominance Th1. Il a donc été supposé que le BCG pouvait avoir un effet protecteur contre le développement des maladies atopiques. [5][10]

La méta-analyse et revue systématique de Linehan et al., publiée en 2014, cherche à évaluer si la vaccination BCG en période néonatale protège contre le risque d'asthme dans l'enfance et se poursuit jusque dans l'adolescence.[1] Il s'agit d'une mise à jour d'une première méta-analyse réalisée en 2011, présentée ci-dessous (Arnoldussen et al.[5]). Elle prend notamment en compte les nouvelles données d'une étude intitulée "MANCAS" (ayant montré une réduction de l'asthme chez les enfants de 6-11 ans), présentant les résultats obtenus désormais à l'adolescence (13-17 ans).

Cinq nouvelles études ont été incluses dans la revue systématique, portant le total à 22 études :

Concernant l'asthme, 16 études ont été incluses dans la nouvelle méta-analyse: l'effet protecteur du BCG contre l'asthme initialement trouvé (voir ci dessous) est atténué avec l'inclusion des nouvelles études et devient non significatif : OR = 0.95 [IC95%: 0.89 - 1.00]. L'effet reste non significatif dans l'analyse en sous-groupe des études de meilleure qualité.

Concernant la sensibilisation aux allergènes communs (13 études incluses), l'eczéma ou la dermatite atopique (11 études), la rhino-conjonctivite (11 études), l'allergie en général (4 études) : les effets restent non significatifs

Les auteurs concluent que tout effet protecteur de la vaccination BCG sur l'asthme serait vraisemblablement transitoire.

La méta-analyse de Arnoldussen et al., publiée en 2011, étudie les liens entre la vaccination par le BCG et la sensibilisation ou les phénomènes allergiques. 17 articles ont été inclus. Les résultats des méta-analyses effectuées sont les suivants : [5]

Absence d'effet protecteur de la vaccination contre le risque de sensibilisation évalué par dosage des IgE spécifiques (OR = 1.31 [IC95%: 1.07-1.60] ; 5 études) ou test cutané (OR=0.87 [IC95%: 0.67-1.13] ; 5 études), le risque d'eczéma ou de dermatite atopique (OR = 0.84 [IC95%: 0.64-1.09] ; 9 études), le risque de rhino-conjonctivite allergique (OR= 1.07 [IC95%: 0.89-1.28] ; 9 études) et la maladie atopique en général (OR= 0.84 [IC95%: 0.67-1.05] ; 2 études).

Effet statistiquement protecteur contre le risque d'asthme (OR= 0.73 [IC95%: 0.56-0.95] ; 12 études) mais pouvant s'expliquer par un biais de publication. La méta-analyse des études de haute qualité ne retrouve pas d'effet significatif (OR 0.87 [IC95%: 0.76-1.00] ; 7 études).

Les auteurs concluent qu'il est peu probable que la vaccination par le BCG soit associée à un effet protecteur contre les allergies.

La méta-analyse de El-Zein et al., publiée en 2010, analyse le lien entre la vaccination BCG et le développement de l'asthme chez l'enfant.[6] 23 études ont été incluses (75 917 participants), pour lesquelles l'exposition au BCG correspondait soit à la vaccination BCG, soit à la réponse tuberculique ou au diamètre de la cicatrice post-vaccination.

La méta-analyse des 23 études suggère un effet protecteur de l'exposition au BCG sur l'apparition de l'asthme avec OR = 0.83 [IC95%: 0.77-0.90].

La méta-analyse des 16 études portant uniquement sur la vaccination BCG prouvée retrouve une association similaire : OR = 0.86 [IC95%: 0.79-0.93].

L'analyse en sous-groupe des études de qualité élevée ou intermédiaire (13 études) ne modifie pas le lien statistique : OR = 0.87 [IC95%: 0.80-0.94].

Les auteurs concluent que les résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'exposition précoce au BCG prévient l'asthme.

La méta-analyse de Balicer et al., publiée en 2007, examine le lien entre le vaccin coqueluche à germes entiers (Ce) ou la vaccination BCG chez le nourrisson et le risque d'asthme chez l'enfant et l'adolescent.[7] 7 études (soit 186 663 patients) ont été incluses pour la coqueluche et 5 études (soit 41 479 patients) pour le BCG. Aucune association statistiquement significative (ni protectrice, ni provocatrice) n'a été détectée entre le BCG (OR= 0.98 [IC95%: 0.88-1.08]) ou le vaccin Ce (OR=0.99 [IC95%: 0.78-1.25]) et les taux d'incidence d'asthme pendant l'enfance et l'adolescence.

La revue systématique de Von Hertzen et al., publiée en 2004, étudie les effets possibles de la vaccination sur le développement de maladies atopiques.[10] 19 articles ont été inclus, soit plus de 600.000 participants. Concernant le vaccin BCG :

La plupart des études incluses (9) ne retrouvent aucune association significative avec l'asthme ou l'atopie, et suggèrent donc l'absence de lien significatif.

Cependant, il existe des preuves d'un effet protecteur pour certains groupes ethniques. Ainsi, 3 études retrouvent une diminution du risque de maladie allergique en lien avec la vaccination BCG chez des enfants immigrés d'origine africaine, asiatique ou sud-américaine vivant dans des pays développés.

Une étude australienne a également montré une réduction du risque chez des groupes de sujets "à risque génétique élevé" de maladie atopique.

Au total, peu de preuves suggèrent que la vaccination du nourrisson par le BCG soit associée (positivement ou négativement) au développement de l'atopie dans les pays occidentaux. Cependant, les immigrés des tropiques vivant dans un environnement "propre" pourraient être génétiquement sensibles à l'effet protecteur du BCG contre l'atopie.

MALADIES AUTO-IMMUNES : LA VACCINATION IMPLIQUÉE ?

Concernant les maladies auto-immunes, leur incidence est surveillée dans le cadre de la surveillance post-AMM des vaccins :

Concernant le diabète de type 1 : aucun lien n'a été retrouvé avec la vaccination => voir l'article "*diabète de type 1 et vaccination*"

Concernant la sclérose en plaque (SEP) : il n'y a pas d'augmentation de risque de déclencher une SEP ou d'exacerber une SEP chez les sujets vaccinés => Voir l'article "*SEP et vaccination*".

Concernant le Syndrome de Guillain-Barré, la vaccination antigrippale saisonnière n'est en général pas associée à une augmentation de risque (en dehors de quelques études retrouvant un risque très faible de 1 cas pour 1 million) => Voir l'article "*SGB et vaccination*".

Les autres données (provenant d'études post AMM essentiellement) sur les **autres maladies auto-immunes** sont détaillées dans la page *Sécurité et innocuité des vaccins*.

SOURCES

Revue systématique et méta-analyses

- Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):688-695.e14. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Marrs T, Bruce KD, Logan K, Rivett DW, Perkin MR, Lack G, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* juin 2013;24(4):311-320.e8. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 févr 2012;(2):CD004407. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- Nagel G, Weinmayr G, Flohr C, Kleiner A, Strachan DP, ISAAC Phase Two Study Group. Association of pertussis and measles infections and immunizations with asthma and allergic sensitization in ISAAC Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol.* déc 2012;23(8):737-46. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2011;127(1):246-53, 253.e1-21. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- El-Zein M, Parent M-E, Benedetti A, Rousseau M-C. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* avr 2010;39(2):469-86. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics.* nov 2007;120(5):e1269-1277. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Adler UC. The influence of childhood infections and vaccination on the development of atopy: a systematic review of the direct epidemiological evidence. *Homeopathy.* juill 2005;94(3):182-95. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rümke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine.* 3 sept 2004;22(25-26):3375-85. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- von Hertzen LC, Haahtela T. Immunization and atopy: possible implications of ethnicity. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2004;113(3):401-6. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Multiple Immunizations and Immune Dysfunction [Internet]. Stratton K, Wilson CB, McCormick MC, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220493/> (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

- Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevailler A, Créteil E, Sterkers G. Développement du système immunitaire à la naissance. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/file/s/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>
- Mazelin O. Facteurs favorisant l'émergence des allergies : des gènes à la théorie hygiéniste [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/290/>
- item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf
- Comment le microbiote bloque les allergies [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/comment-microbiote-bloque-allergies>
- afsset.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afsset.pdf>

IMMUNITÉ DE GROUPE

En Bref

La vaccination prévient le développement de la maladie chez l'individu vacciné : c'est la "protection directe ou individuelle". Mais de nombreux vaccins peuvent également apporter une "immunité de groupe" (ou protection collective) en diminuant le risque de transmettre la maladie, ce qui réduit le risque d'infection pour tous les individus de la collectivité.

L'immunité de groupe entraîne donc un certain nombre d'avantages : il permet de protéger indirectement les individus fragiles ou non immunisés (nourrissons, personnes âgées, patients ayant une contre-indication à la vaccination, patients immuno-déficients...), d'améliorer l'impact du vaccin au sein d'une population et de contribuer à l'éradication d'une maladie.

Certains patients justifient leur refus de se faire vacciner, en comptant sur l'immunité de groupe pour les protéger. Cependant, ils s'exposent à des risques car cette protection collective a ses limites :

- Elle est limitée dans le temps : un individu non vacciné reste susceptible à la maladie et peut finir par être un jour en contact avec un individu malade ;
- Elle est limitée dans l'espace : un individu non vacciné n'est plus protégé s'il quitte son environnement (ex : voyage) ;
- Elle provoque un glissement épidémiologique de certaines maladies vers des classes d'âge plus élevées et plus à risque de complications, si la couverture vaccinale est insuffisante pour empêcher la circulation du germe.
- Elle est inefficace pour certaines maladies, comme le tétanos.

Elle nécessite un nombre minimum d'individus pour exister : si tout le monde refuse la vaccination en comptant sur l'immunité collective, celle-ci disparaît.

De nombreux vaccins et stratégies vaccinales ont prouvé leurs capacités à induire une "immunité de groupe" efficace. Cependant, certaines épidémies en France (rougeole, oreillons) ou l'échec de la stratégie vaccinale française contre le méningocoque, montrent les faiblesses de cette protection indirecte. La couverture vaccinale insuffisante est généralement en cause

Principes de l'immunité de Groupe

La vaccination protège non seulement l'individu vacciné mais contribue également à protéger les autres personnes vivant dans la collectivité, à travers ce qu'on appelle "l'immunité de groupe" (appelée également "protection collective", "effet troupeau").[14] Il s'agit d'un effet indirect du vaccin.

PRINCIPE DE "L'IMMUNITÉ DE GROUPE"

La vaccination prévient le développement de la maladie chez l'individu vacciné (effet direct ou protection individuelle), mais également la multiplication de l'agent infectieux. Le patient vacciné n'est donc pas susceptible de transmettre l'infection à son entourage, y compris à ceux non vaccinés. En évitant leur contamination, il évite qu'ils développent l'infection et deviennent contagieux à leur tour, risquant une dissémination dans la population générale. Ainsi, un individu vacciné va agir comme "une barrière" en interrompant la chaîne de transmission d'un virus ou d'une bactérie. Plus la couverture vaccinale est élevée, plus on réduit la circulation de l'agent pathogène, et plus on réduit le nombre de cas chez les vaccinés et les non-vaccinés. C'est le principe de l'immunité de groupe. [5][11][15]

NB : L'immunité de groupe se constitue également avec une infection via "l'immunité naturelle". Ainsi, lorsqu'une épidémie se déclare, elle va se propager dans une population fermée jusqu'à ce que la majeure partie de la population soit rétablie et immunisée. La transmission diminuera alors progressivement, et certains individus non immunisés contre la maladie seront protégés par ceux déjà immunisés. [7][9] Mais cette immunité se fait au prix de l'épidémie, potentiellement grave.

FONCTIONNEMENT DE "L'IMMUNITÉ DE GROUPE" VACCINALE

L'immunité de groupe nécessite un taux d'individus vaccinés suffisant.[7] Ce taux est variable pour chaque maladie, et dépend principalement de la contagiosité de la maladie. D'autres facteurs interviennent également : son mode de transmission, l'efficacité vaccinale etc. Plus une maladie est contagieuse, plus la couverture vaccinale doit être élevée pour l'éliminer. [4]

L'effet d'immunité de groupe est particulièrement observé dans les cas de maladies infectieuses dont l'agent pathogène est à transmission inter-humaine et/ou dont l'homme est le principal réservoir (ex: poliomyélite). A l'inverse, l'immunité de groupe est faible pour les infections dont l'homme n'est pas le principal réservoir. [3][6][8]

Le taux de reproduction R_0

Le "taux de reproduction de base" ou "ratio de reproduction de base" noté R_0 reflète la contagiosité de la maladie. Il correspond au nombre moyen de personnes contaminées (cas secondaires) à partir d'un seul sujet infecté dans une population entièrement susceptible à l'infection. Plus le R_0 est important, plus le potentiel épidémique est élevé.[2][9][13]

En réalité, le R_0 n'est pas une valeur fixe pour une maladie, car il varie en fonction : [1][7]

- de la population dans laquelle il est étudié (la densité de population, le mode de vie, les pratiques culturelles modifient la transmissibilité de la maladie) ;
- de la période de l'année (transmission souvent augmentée en saison hivernale) ;
- des groupes d'âge (plus de transmissions chez les enfants par exemple).

Le seuil d'immunité de groupe

Le “seuil d'immunité de groupe” correspond au niveau minimum de couverture vaccinale (CV) à atteindre pour rompre la transmission de la maladie, et donc empêcher une épidémie de se développer voire éliminer la maladie : [11][4]

Si la CV est supérieure à ce seuil : chaque malade contaminera en moyenne moins d'une personne, les cas diminuent donc progressivement jusqu'à élimination de la maladie.

Si la CV est inférieure à ce seuil : chaque malade contaminera en moyenne plus d'une personne, l'épidémie peut se propager.

Le seuil d'immunité de groupe se calcule à partir du taux de reproduction (Ro) de la maladie : [10]

Seuil = $1 - (1/ Ro)$

Exemples de maladies, leurs taux de reproduction (Ro) et le seuil d'immunité de groupe estimé selon la formule : [4][9][11]

Maladie	Ro (variation)	Seuil immunité de groupe
Grippe	2-4	50-75%
Variole	5-7	80-85%
Diphtérie	5-7	80-85%
Poliomyélite	6 (2-14)	83%
Rubéole	6	83%
Oreillons	8 (4-14)	87%
Coqueluche	15 (5-35)	93%
Rougeole	16 (9-18)	94%

Attention : Le seuil d'immunité de groupe ne correspond pas au seuil à partir duquel on voit apparaître une protection de groupe, car celle-ci s'instaure bien avant. Simplement, l'effet global du vaccin ne sera pas suffisant pour éliminer la maladie. D'ailleurs, l'impact supplémentaire qu'apporte l'immunité de groupe est mesurée de manière maximale pour des taux moyens de couverture vaccinale en réalité. (voir “*les efficacités vaccinales et leur mesure*”) En effet : [9]

Lorsque très peu d'individus sont vaccinés, ceux-ci sont noyés dans une population largement susceptible, ce qui influence peu la transmission de l'agent pathogène.

A contrario, lorsque que presque tout le monde est vacciné (ce qui est indispensable pour éliminer une maladie), le faible nombre d'individus restant susceptibles laisse peu de place pour mettre en évidence un effet de troupeau, la plupart étant déjà protégés par l'effet direct du vaccin.

L'immunité de groupe en exemple... [12]

Nous adaptons ci-dessous un exemple tiré du site professionnels.vaccination-info-service.fr

Prenons l'exemple de la diphtérie ($R_0 = 5$) : un individu infecté contamine en moyenne 5 personnes réceptives (non immunisées). La durée d'incubation dure 2 à 10 jours : pour cet exemple, nous prendrons un temps moyen de 7 jours entre la survenue d'un cas et l'apparition des cas suivants par transmission.

Dans une population non vaccinée : un individu infecté va donc contaminer 5 personnes la semaine suivante. Chacun de ces 5 cas va à son tour transmettre la diphtérie et être responsable de 5 cas la semaine suivante, etc. Ainsi au bout de 4 semaines, il y aura eu : $1 + 5 + 25 + 125 + 625 = 781$ cas de diphtérie. Cette croissance exponentielle explique les phénomènes d'épidémies lorsqu'un germe est introduit dans une population non immunisée.

Dans une population vaccinée : supposons que 80% de la population soit vaccinée et protégée. En moyenne, seul 1 individu sur 5 contaminés sera malade et capable de transmettre l'agent pathogène. Ce nouveau cas ne pourra de même contaminer qu'une seule des 5 personnes qu'il aurait contaminé si elles étaient toutes réceptives, etc. Au bout de 4 semaines : $1+1+1+1+1 = 5$ cas de diphtérie.

Ainsi, avec une couverture vaccinale de 80%, le nombre de cas a chuté de 781 à 5 cas. Cela correspond à une réduction de 99%. Cet exemple illustre l'impact de l'immunité de groupe, car non seulement les individus contaminés ne développent pas la maladie, mais en plus ne la transmettent pas.

Cette réduction correspond à l'efficacité globale de la vaccination (prenant en compte les effets directs et indirects du vaccin), correspondant à l'impact du programme de vaccination dans l'ensemble de la population vaccinée et non vaccinée. [4] (voir "les efficacités vaccinales et leur mesure")

[Figure 40 : exemple d'épidémies sans et avec immunité de groupe]

Une réalité plus complexe

En réalité, le seuil minimum de couverture vaccinale à atteindre doit être supérieur à ce seuil d'immunité de groupe pour éliminer une maladie, car ce modèle de base repose sur des hypothèses simplificatrices. En effet, plusieurs facteurs expliquent qu'il est peu probable d'éliminer la maladie par la simple atteinte de ce seuil :

L'efficacité des vaccins n'est pas de 100% et diminue avec le temps pour certains. [2][9] Le calcul doit donc prendre en compte d'autres paramètres : la susceptibilité à l'infection pour une personne vaccinée (qui n'est donc pas forcément de 0%) et l'infectiosité d'une personne vaccinée qui est infectée (c'est à dire sa capacité à transmettre la maladie malgré la vaccination). Les formules sont donc beaucoup plus complexes. [2]

Le R_0 varie "dans l'espace et dans le temps", puisqu'il dépend des caractéristiques de la population, de la période de l'année, des groupes d'âge concernés etc.[1][7] (voir ci-dessus)

Enfin, la couverture vaccinale (CV) n'est pas homogène : la CV globale d'un pays cache des inégalités au sein d'une population. Des épidémies dans des sous-groupes faiblement vaccinés peuvent se produire (ex: rougeole). [7][9]

Sources

Revue systématique

1. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e420-8. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Revue narrative

2. Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. *Rev Med Interne.* mars 2007;28(3):161-5.
3. LANG P-O. Adverse effects of the herd immunity or when childhood vaccination becomes deleterious for the epidemiology of infectious diseases in adults. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement.* mars 2011;(1):11-19.
4. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine.* 20 2016;34(52):6707-14.
5. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis.* sept 2011;43(9):683-9.
6. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care.* mars 2016;5(1):7-15.
7. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding Herd Immunity. *Trends Immunol.* déc 2015;36(12):753-5.
8. Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? *Curr Opin Infect Dis.* juin 2012;25(3):243-9.
9. Scarbrough Lefebvre CD, Terlinden A, Standaert B. Dissecting the indirect effects caused by vaccines into the basic elements. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2142-57.
10. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted

disease. *J Infect Dis.* 1 févr 2005;191 Suppl 1:S97-106.

Littérature grise

11. Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf. Disponible sur : <https://afpa.org/content/uploads/2018/01/Dossier-P%C3%A9dagogique-Protection-collective-vaccination-191017.pdf>
12. Bénéfices de la vaccination [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
13. Canada A de la santé publique du, Canada A de la santé publique du. Page 14 : Guide canadien d'immunisation : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation [Internet]. aem. 2007 [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-14-immunologie-vaccinologie-base.html>
14. Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
15. Greenbook_chapter_1__002_.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/766685/Greenbook_chapter_1__002_.pdf

- Les avantages de l'immunité de groupe

LES AVANTAGES DE L'IMMUNITÉ DE GROUPE

Comme expliqué dans l'onglet "fonctionnement de l'immunité de groupe", la protection collective induite par la vaccination permet de réduire la circulation d'une maladie (les patients immunisés "bloquent" la transmission de la maladie) et donc le nombre d'infections chez les vaccinés ET les non-vaccinés.[17]

Améliorer l'impact d'un vaccin

L'effet d'un vaccin quantifié dans les essais cliniques ("efficacy") correspond à son effet direct (protection individuelle). Lorsque la vaccination est introduite en population réelle, une immunité de groupe peut alors s'établir. Cet effet "immunité de groupe" se traduit par un impact plus important que la simple somme des bénéfices individuels observés chez les individus vaccinés. [12] Le principal effet bénéfique est donc une diminution de l'incidence de la maladie supérieure à celle attendue sur la base de la couverture vaccinale.[18] Cela correspond à l'effet global d'un programme de vaccination. [13]

Éradiquer une maladie

L'association effet direct et indirect de la vaccination, grâce à une couverture vaccinale élevée, diminue l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population, et peut permettre son éradication (disparition totale et définitive à l'échelle mondiale, voir lexique). C'est le cas de la variole en 1980, dont l'éradication a été obtenue sans avoir 100% de couverture vaccinale dans l'ensemble des pays du monde (ce qui aurait été impossible). Le taux de couverture vaccinale élevé (diminuant le nombre d'individus réceptifs), associé à une politique d'isolement des cas de variole, a suffi à ce qu'une personne infectée ne rentre pas en contact avec des sujets réceptifs, ce qui a interrompu la transmission de la maladie. [17][28]

Protéger des individus fragiles

Un certain nombre de catégories de patients bénéficient de cette immunité de groupe pour les protéger :

Les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés.[29] La majorité des vaccins n'induisent un taux d'anticorps protecteur qu'après l'âge de 2 mois. Les anticorps maternels (présents lors des premiers mois de vie) peuvent également inhiber le processus d'immunisation. Ainsi, les nourrissons de quelques semaines ou mois de vie ne peuvent bénéficier des vaccins. De plus, ils sont plus susceptibles aux infections et à leurs formes sévères du fait d'un système immunitaire partiellement déficient (notamment aux pneumocoques, méningocoques et Hib du fait que les réponses T-indépendantes n'apparaissent qu'à l'âge de 2 ans). [18][19]

Les personnes âgées : avec l'âge apparaît le phénomène d'immunosénescence du système immunitaire, rendant l'individu plus fragile aux infections et moins bon répondeurs aux vaccins.[30]

Les patients présentant une contre-indication aux vaccins : antécédent de réaction allergique sévère à un vaccin ou ses composants, immunodépression (innée ou acquise), femmes enceintes pour certains vaccins.[29]

Les patients présentant un système immunitaire déficient, rendant les vaccins inactivés moins efficaces : patients sous chimiothérapie ou traitement immuno-suppresseurs, diabétiques, patients séropositifs au VIH etc. [30][29]

Les patients non immunisés malgré la vaccination : les vaccins ne sont pas efficaces à 100%, et un certain nombre d'individus ne développent pas d'immunité protectrice suite à la vaccination. Il peut également s'agir d'une perte de protection du vaccin avec le temps.[17][31]

Les enfants ou adultes non vaccinés malgré les recommandations vaccinales, par choix. Bien qu'ils ne contribuent pas à bâtir cette protection collective, ils en bénéficient, mais s'exposent toutefois à ses limites.
[17]

Selon la revue systématique de Quadri-shérif et al., publiée en 2012, il semble exister une certaine volonté des parents de vacciner leurs enfants dans l'intérêt également des autres (hors famille).[9]

Sur les 29 études incluses, 17 ont identifié ce point comme l'un des nombreux facteurs de motivation des parents à vacciner leurs enfants.

3 études ont classé par ordre les facteurs de motivation. Dans 2 études, la volonté de protéger les autres était la raison la plus importante pour 1 et 6% des parents. Dans la 3e étude, 37% des parents l'ont citée comme la 2e raison la plus importante de faire vacciner leur enfants.

LES VACCINS INDUISANT UNE "IMMUNITÉ DE GROUPE"

Pour certains vaccins, l'immunité de groupe a renforcé l'efficacité de la vaccination dans la population. Certaines stratégies vaccinales sont même essentiellement basées sur le principe de la protection collective comme la rubéole (vaccination des garçons), la coqueluche (vaccination de l'entourage) et le méningocoque (vaccination de la population responsable du portage du germe).

La diphtérie

Le vaccin induit une production d'anticorps dirigés contre les toxines de la diphtérie, mais pas contre la bactérie elle-même. Il est donc supposé protéger les individus vaccinés des effets de la toxine, mais pas d'agir sur la transmission de l'agent diphtérique. Pourtant (pour des raisons mal comprises), le vaccin a induit une immunité de groupe, en limitant le portage de la bactérie et sa circulation dans les populations où la CV des nourrissons est très élevée.[17][15]

Ceci explique son élimination dans la plupart des pays d'Europe occidentale, grâce à une augmentation de la CV de 30 à 80-90%. Cependant, 1800 cas ont été déclarés au Royaume-Uni de 1999 à 2008, ce qui témoigne de la nécessité de maintenir une CV suffisante pour éviter toute résurgence liée aux cas d'importation.[12]

La rubéole

Pour prévenir le syndrome de rubéole congénitale (SRC), le vaccin contre la rubéole a été instauré dans les années 70 uniquement chez les filles prépubères. Cependant, les infections pendant la grossesse ont persisté du fait de la contamination via les enfants et la population masculine.[22] C'est pourquoi une stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes a été adoptée dans la plupart des pays (en 1983 en France) afin d'éliminer la circulation du virus : la vaccination de la population masculine vise essentiellement à induire une immunité de groupe afin de

protéger les femmes enceintes.[17] L'incidence des infections rubéoleuses au cours de la grossesse est passée de 29.5 cas à 2 cas /100 000 naissances vivantes entre 1976 et 2006. [23][22]

L'haemophilus influenzae b

Les données de surveillance ont montré l'importante diminution des infections invasives à Hib, y compris dans les premiers mois de vie malgré la nécessité de 3 doses pour obtenir une protection complète : l'incidence des méningites est passée de 25 cas à 0.6 cas /100 000 enfants < 1 an entre 1991 et 2008 en France.[21]

L'expérience Finlandaise montre qu'avec une couverture vaccinale de 50%, un effet de groupe semble s'être produit, la réduction des infections à Hib ayant également été observée chez des enfants plus âgés non vaccinés (> 5 ans) après l'introduction du vaccin en 1986.[14]

L'ampleur de ces effets semble liée au fait que les vaccins conjugués sont capables de réduire le portage pharyngé lié à la production de réponses immunitaires au niveau de la muqueuse locale. C'est pourquoi la technique de conjugaison a ensuite été appliquée aux vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque.[16] L'OMS confirme que la colonisation nasopharyngée a grandement régressé dans les populations à forte couverture vaccinale comme conséquence de l'immunité de groupe, notamment chez les enfants plus âgés qui sont la principale source de contamination des nourrissons.[17][20]

Le pneumocoque

Le vaccin conjugué contre le pneumocoque (VPC) semble agir sur le portage nasopharyngé des personnes vaccinées (enfants), et plusieurs études confirment sa capacité à créer une immunité de groupe en diminuant la contamination aux autres groupes d'âge.

Selon les données Santé publique France [25], l'incidence des infections invasives à pneumocoque a significativement diminué entre 14 et 41% pour les tranches d'âge non ciblées par la vaccination par rapport à la période pré-vaccinale. Cette réduction provient de l'immunité de groupe induite par la couverture vaccinale élevée du VPC13 (introduit en 2010) chez les nourrissons. Le rapport du CNRP de 2016 du CNRP (Centre National de Référence du Pneumocoque) confirme cet effet indirect du vaccin conjugué chez l'adulte, avec une nette diminution des infections invasives à sérotypes vaccinaux. [26]

[Figure 41 : Incidence des infections invasives à pneumocoques chez les adultes âgés de 65 ans et plus, France métropolitaine 2001-2016]

Les revues systématiques de Esposito et al. [4] et Nicholls et al. [1] (2015) ont toutes les deux retrouvé une diminution du portage nasopharyngé des pneumocoques de sérotypes vaccinaux après une vaccination complète, mais pas sur l'ensemble des sérotypes du fait d'un phénomène de remplacement sérotypique.

Concernant l'impact de la vaccination des nourrissons dans la population non vaccinée, plusieurs revues systématiques retrouvent un effet indirect par immunité de groupe, notamment sur les sérotypes vaccinaux : (celles-ci sont détaillées dans "efficacité du vaccin contre le pneumocoque")

La méta-analyse de Vadlamudi et al. (2018 ; 29 études incluses) [2] retrouve une diminution de l'incidence des infections invasives (sérotypes vaccinaux ou tous types de sérotypes) et des pneumopathies chez l'adulte et les personnes âgées. Toutefois, les infections invasives à sérotypes non vaccinaux ont augmenté (notamment chez les personnes âgées), limitant en partie l'effet bénéfique initial de l'immunité de groupe.

La méta-analyse de Shiri et al. (2017 ; 242 études incluses) [3] retrouve une diminution des infections invasives à pneumocoques pour les sérotypes vaccinaux 7 valent et 13 valent dans le groupe non-vacciné (enfants, adultes, personnes âgées) tous âges confondus. C'est également le cas pour tous les sérotypes confondus, mais l'effet est faible. En revanche, les infections invasives à sérotypes non inclus dans les vaccins ont augmenté chez la personne âgée.

La revue systématique de Tsaban et al. (2017 ; 49 études incluses) [5] retrouve une diminution des infections invasives et pneumopathies chez les adultes non vaccinés dans la plupart des pays après introduction du VPC dans le calendrier vaccinal. Cependant, l'ampleur variait considérablement entre les études. La population âgée de plus de 65 ans semble profiter le plus de cet effet de groupe. L'effet indirect semble dépendre de la couverture vaccinale et de la durée écoulée depuis l'introduction du VPC. Cependant, les auteurs notent une augmentation croissante des pneumococcies liées à des sérotypes non vaccinaux.

La revue systématique de Chalmers et al., publiée en 2016, évalue l'importance des maladies à pneumocoque chez les adultes au Royaume-Uni.[6] 38 cohortes ont été incluses. Les données suggèrent une protection de groupe par la vaccination VPC 13 infantile (introduite en 2010), celle-ci ayant entraîné chez l'adulte (tous âges confondus) une réduction de la proportion de cas causés par les sérotypes du vaccin :

Réduction de 69% [IC95% : 65-72%] de l'incidence des infections invasives (de sérotypes contenus dans le VPC 13) entre 2013/14 et 2008/10 selon une étude de cohorte.

Diminution des pneumopathies de sérotypes contenus dans le VPC 13 de 21.7 à 8.6/ 100 000 hab de 2008/09 à 2012/13 selon une étude de cohorte.

L'effet de troupeau a eu des résultats similaires chez les personnes âgées de > 65 ans, les plus touchées par les infections invasives à pneumocoques.

Le papillomavirus (HPV)

Selon le HCSP, l'aptitude des vaccins HPV à réduire le risque d'infection pour les individus non vaccinés par immunité de groupe est fortement suggérée, notamment dans les pays ayant obtenu une couverture vaccinale > 40% (grade B/C). Plusieurs études rapportent un effet indirect de la vaccination sur des populations non vaccinées : [27]

En Australie, une étude a mis en évidence une réduction du risque d'infection à HPV vaccinaux chez les jeunes femmes non vaccinées après l'introduction de la vaccination (2007) par rapport à la période pré-vaccinale (OR = 0.42 [IC95%: 0.19-0.93]), pour une CV autodéclarée à 3 doses de 70.6%. Une diminution du taux de condylome chez l'homme hétérosexuel de moins de 30 ans a également été constatée.

En Angleterre, une étude retrouve une diminution de la prévalence des HPV 16/18 chez les 19-21 ans après introduction de la vaccination (2008) par rapport à l'ère pré-vaccinale, y compris celles trop âgées pour avoir été ciblées par le rattrapage des 13-17 ans prévu initialement.

Aux Etats-Unis, une étude retrouve une diminution du taux de condylome chez les jeunes hommes (-19%) non ciblés par la vaccination.

De nombreux modèles mathématiques ont été réalisés en prenant en compte de multiples facteurs (la couverture vaccinale, les comportements sexuels, l'existence et la durée de la protection naturelle etc.). Globalement, les données semblent confirmer l'existence d'une immunité de groupe significative, qui apparaît plus importante pour des couvertures vaccinales intermédiaires comprises entre 50 et 70%.

La revue systématique de Maver et al., publiée en 2017, résume les données publiées en 2016 sur l'impact du vaccin anti-HPV, dix ans après l'introduction de cette vaccination. Concernant les données sur une éventuelle immunité de groupe : [11]

Une étude américaine évaluant l'impact du vaccin dans les 8 années suivant son introduction retrouve une baisse de la prévalence des HPV vaccinaux de 90.8% chez les femmes vaccinées et 32.3% chez les non vaccinées.

Une étude écossaise retrouve une diminution de la prévalence des HPV 16 et 18 chez les femmes vaccinées mais également non vaccinées.

Trois études australiennes retrouvent des preuves d'une protection de troupeau sur les hommes grâce à la vaccination des femmes : une étude observationnelle constate une réduction de la prévalence des HPV 6/11/16/18 chez les hommes australiens, passant de 20% à 3% entre 2004 et 2015 ; une seconde étude retrouve une diminution de 78% de ces sérotypes en comparant les hommes de moins de 25 ans à ceux de plus de 25 ans, similaires à la réduction constatée dans la population féminine ; la troisième montre une diminution de consultation pour verrue génitale chez les hommes non vaccinés âgés de 20 à 29 ans.

Une étude danoise met en évidence une baisse de l'incidence des verrues génitales chez les hommes danois non vaccinés âgés de 12 à 29 ans, suite à l'introduction du programme de vaccination chez les femmes avec l'obtention d'une couverture vaccinale élevée. Sur 6 ans, les estimations montrent une diminution de l'incidence de 34.4% chez les 16-17 ans et de 36.6% chez les 18-19 ans chaque année.

Contrairement au pneumocoque, il ne semble pas y avoir de phénomène de remplacement sérologique suite à la vaccination selon les 3 études incluses à ce sujet.

La revue systématique de Garland et al., publiée en 2016, résume les données sur l'efficacité des programmes de vaccination par le vaccin quadrivalent. 58 publications ont été incluses, concernant 9 pays. Une diminution de la prévalence des infections à HPV 6/11/16/18 en Australie et aux Etats-Unis (pays à forte CV) de 17% à 49% dans les populations non vaccinées a été constatée, pouvant indiquer une protection de groupe. [10]

La revue systématique et méta-analyse de Brisson et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité à long terme de la vaccination HPV à partir des modèles de prévision. Les données sont issues des prédictions de 16 des 19 modèles éligibles, provenant de 10 pays à revenus élevés. La revue met en évidence un effet troupeau, variable selon les scénarios : [7]

La vaccination des femmes pendant 70 ans diminue de 53% [IC80%: 46-68] et 93% [IC80%: 90-100] la prévalence d'HPV 16 chez les femmes pour des couvertures vaccinales (CV) de 40% et 80% respectivement. Cette baisse d'incidence est supérieure à la CV, ce qui indique l'existence d'un effet troupeau.

La vaccination des femmes diminue la prévalence HPV chez les garçons : après 70 ans de vaccination réservée aux filles, la prévalence du HPV 16 diminue chez les hommes :

- de 36% (RR= 0.36 [IC80% : 0.28 à 0.61] pour une couverture vaccinale (CV) de 40%
- et de 83% pour une CV de 80% (RR= 0.83 [IC 80% : 0.75 à 1.00]).

La vaccination des garçons (en plus de celles des filles) augmente l'effet de troupeau en réduisant la prévalence HPV chez les femmes, surtout en cas de faible CV des filles :

- Une CV de 40% chez les filles et les garçons entraîne une réduction supplémentaire de la prévalence de l'HPV 16 de 18% [IC80%: 13-32] chez les femmes après 70 ans.
- En cas de CV plus élevée (80% chez les filles et les garçons), la réduction supplémentaire est moins importante, puisqu'elle n'augmente que de 7% [IC80%: 0-10]. Cela s'explique logiquement par le fait que la forte CV des femmes a déjà procuré une immunité individuelle importante.

La vaccination de 80% des filles permettrait d'obtenir un effet de groupe plus efficace que la vaccination de 40% des filles et 40% des garçons.

Dans l'hypothèse d'une efficacité des vaccins sur le long terme, la vaccination des garçons et des filles avec une CV de 80% permettrait l'élimination des HPV 6, 11, 16 et 18 dans les deux sexes pour la plupart des modèles.

La revue systématique et méta-analyse de Drolet et al., publiée en 2015, évalue les conséquences dans la population des programmes de vaccination. La revue a inclus 20 études effectuées dans 9 pays à revenus élevés (portant sur 16 600 femmes). [8]

Dans les études où la couverture vaccinale est > 50%, une réduction significative des verrues anogénitales chez les garçons de moins de 20 ans (RR = 0.66 [IC 95% : 0.47 à 0.91]) et chez les femmes de 20 à 39 ans (RR = 0.68 [IC 95% : 0.51 à 0.89]) suggère un effet de troupeau.

Dans les études où la couverture vaccinale est < 50%, il n'y a pas de données suggérant une protection de troupeau.

- **L'hépatite B (VHB)**

La vaccination contre l'hépatite B fait partie des stratégies basées sur l'immunité de groupe. Initialement, la vaccination était recommandée uniquement dans les groupes à risques (professionnels de santé, toxicomanes, sujets à comportements sexuels à risques, etc.). Cependant, cette stratégie n'a pas agi sur la circulation du VHB et s'est rapidement révélée être un échec. Ainsi, l'OMS recommande depuis 1992 la vaccination universelle des nourrissons et/ou pré-adolescents. [24] L'objectif est d'atteindre un niveau de couverture vaccinale suffisant pour induire une

immunité de groupe et réduire voire éliminer la circulation du VHB. [17] Des cas persistent actuellement, mais l'incidence estimée des hépatites b aiguës est passée de 2 à 12/100 000 en 1996 à 0.44 cas /100 000 habitants en 2013 en France.[24]

Sources

Revue systématique

- Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine*. 3 févr 2016;34(6):703-13. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 12 oct 2018 Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(1):e51-9. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
- Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *J Immunol Res*. 2015;2015:591580. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
- Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 19 mai 2017;35(22):2882-91. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Chalmers JD, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhava H. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med*. 11 mai 2016;16(1):77. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. nov 2016;1(1):e8-17. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Mai 2015;15(5):565-80. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)

- Quadri-Sheriff M, Hendrix KS, Downs SM, Sturm LA, Zimet GD, Finnell SME. The role of herd immunity in parents' decision to vaccinate children: a systematic review. *Pediatrics*. sept 2012;130(3):522-30. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 15 août 2016;63(4):519-27. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine*. 28 2018;36(36):5416-23.

Revue narrative

- LANG P-O. Adverse effects of the herd immunity or when childhood vaccination becomes deleterious for the epidemiology of infectious diseases in adults. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. mars 2011;(1):11-19.
- Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6707-14.
- Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis*. sept 2011;43(9):683-9.
- Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? *Curr Opin Infect Dis*. juin 2012;25(3):243-9.
- Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol*. oct 2004;57(10):1015-21.

Littérature grise

- Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf.
- Développement du système immunitaire à la naissance.pdf [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>

19. Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111wer8839.pdf> [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
20. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf
21. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
22. Rubéole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>
23. Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B>
24. Données épidémiologiques / Infections à pneumocoque / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Donnees-epidemiologiques>
25. CNRP2016.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.fr/docs/rapports/CNRP2016.pdf>
26. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 31 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=454>
27. adsp n° 71 - Les vaccinations [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
28. Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
29. 2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf
30. Greenbook_chapter_1__002_.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/766685/Greenbook_chapter_1__002_.pdf

Les limites de l'immunité de groupe

LES LIMITES DE L'IMMUNITÉ DE GROUPE

Certains patients justifient de ne pas se faire vacciner en comptant sur l'immunité de groupe pour les protéger. [15] Le concept "d'immunité de groupe" peut donner aux parents une illusion de sécurité les amenant à ne pas respecter le calendrier vaccinal.[26] Cependant, cette stratégie présente de nombreuses limites :

L'individu non vacciné reste réceptif à la maladie

Sauf en cas d'éradication ou d'élimination d'une maladie, il reste des individus malades dans la population générale malgré une couverture vaccinale élevée. L'individu non protégé risque donc d'être un jour en contact avec un individu infecté et de développer la maladie à son tour.

Comme la maladie est moins fréquente, l'individu est plus à risque de la rencontrer à un âge tardif (voir ci-dessous). Certaines maladies sont plus sévères à l'âge adulte, ce qui entraîne un risque accru de complications pour l'individu non vacciné. [14][23]

- **La protection de groupe se limite à une zone géographique**

Le sujet susceptible qui bénéficie de l'immunité de groupe est (partiellement) protégé grâce à son environnement vacciné, limitant la transmission de la maladie. Cependant, s'il le quitte et se retrouve dans un environnement non vacciné (voyage à l'étranger, communautés fermées non vaccinées, etc...), il perd cette protection.[14] Il est également à risque en cas de maladies importées depuis d'autres pays par certains individus (voyageurs, immigrés...).

- **L'immunité de groupe : inefficace pour le tétanos**

Le tétanos, maladie mortelle, n'est pas contagieux et ne provient pas d'une contamination inter-humaine. La source est tellurique (s'attrappe à partir de la terre) et inépuisable, ce qui fait que la maladie ne peut pas être éradiquée.[16] Le risque est donc individuel, la vaccination de l'entourage n'ayant aucun effet protecteur sur le sujet non immunisé.[24]

- **Le glissement épidémiologique vers des groupes d'âge plus âgés**

La réduction de circulation du pathogène (sans l'éliminer complètement) grâce à l'immunité de groupe peut provoquer un glissement de la maladie vers des groupes d'âge plus âgés. En effet, la probabilité que des individus non vaccinés rencontrent un cas susceptible de les contaminer devient très faible. Si le niveau résiduel de la circulation de l'agent infectieux est suffisant pour qu'ils finissent par être un jour au contact d'un sujet infecté, l'âge moyen auquel ils feront la maladie sera plus élevé qu'à l'ère pré-vaccinale (exemple de la rougeole et rubéole). Ce phénomène est accentué en cas de protection vaccinale limitée dans le temps (exemple de la coqueluche).[7][8][23]

Malheureusement, cela peut entraîner deux effets délétères :

Certaines maladies (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle) sont plus souvent à risque de complications avec l'augmentation de l'âge. Les cas seront donc plus souvent sévères.[10][12][23]

D'autres maladies sont essentiellement transmises aux enfants par les adultes. Cela pourrait donc entraîner secondairement une augmentation de l'incidence chez l'enfant (exemple : coqueluche).[12]

Exemple de risque de glissement épidémiologique : le cas de la varicelle.

Des modèles mathématiques ont prédit que la vaccination contre la varicelle en France provoquerait une augmentation des cas chez les adultes, quel que soit le niveau de couverture vaccinale entre 30 et 90%. Or actuellement, 90% des cas surviennent chez les enfants < 10 ans, mais la majorité des complications chez l'adulte (70% des décès chez les > 10 ans). Un phénomène d'augmentation transitoire du zona serait également constaté,

basé sur l'hypothèse que le fait d'être en contact régulièrement avec des cas de varicelle a un effet protecteur sur la réactivation du zona (effet de "boosters naturelles de l'immunité"). C'est pourquoi le HCSP en 2007 s'est prononcé en défaveur de la vaccination généralisée contre la varicelle chez l'enfant.[8][23]

- **L'immunité de groupe nécessite un degré d'altruisme**

Comme expliqué précédemment, l'immunité de groupe nécessite un nombre minimum d'individus vaccinés pour exister. Si tous les individus refusent la vaccination en comptant uniquement sur l'immunité de groupe, celle-ci n'existerait plus.

Selon certains auteurs, lorsqu'une vaccination est recommandée (non obligatoire), la décision rationnelle pour un individu consiste à se faire vacciner lorsque le risque qu'il perçoit de la maladie (incidence, séquelles, mortalité...) est supérieur au risque d'effets indésirables lié au vaccin ; et à ne pas se faire vacciner sinon. Lorsque la couverture vaccinale dépasse le seuil d'immunité de groupe, l'incidence de la maladie diminue et devient rare. De ce fait, la balance bénéfice-risque perçue par les patients de la vaccination va diminuer. Les individus seront moins enclin à la vaccination, le taux de couverture vaccinale diminue et passe sous le seuil d'immunité de groupe, perdant ainsi ce bénéfice.

Dans une population où chaque individu agit pour minimiser son risque propre, il ne semble pas possible d'obtenir l'éradication d'une maladie par la vaccination. Seule une attitude "altruiste", où un surcroît de risque est accepté au bénéfice de la collectivité, peut conduire à ce résultat. [7]

LES FAILLES DE L'IMMUNITÉ DE GROUPE EN PRATIQUE

La rougeole : une couverture vaccinale encore insuffisante

En prenant en compte le seuil d'immunité de groupe pour la rougeole estimé à 94% (taux de reproduction de base $R_0 = 16$), et le fait que le vaccin ne soit pas efficace à 100%, il faudrait une couverture vaccinale $> 95\%$ pour éliminer la rougeole.[14] Or la couverture vaccinale pour une dose stagne à environ 90% depuis 2010 chez les enfants de 24 mois.[17]

Ceci explique la survenue d'épidémies majeures depuis 2008 (24.000 cas entre 2008 et 2017 dont 7% de nourrissons < 1 an) et l'atteinte d'individus de plus en plus âgés par diminution incomplète de la circulation du virus (les adultes étant plus à risque de complications neurologiques). La plupart des décès sont survenus chez des patients présentant un déficit immunitaire.[18] Une meilleure couverture vaccinale pourrait permettre d'éliminer la maladie et protéger les nourrissons de < 1 an (pour lesquels le vaccin est non recommandé car peu efficace) et les personnes immunodéprimées.[14]

En réalité, le R_0 de la rougeole est très variable. La revue systématique de Guerra et al. publiée en 2017, cherche à évaluer le R_0 de la rougeole à travers la littérature, suite à l'avis de l'OMS de 2010 estimant que la rougeole pouvait

et devrait être éradiquée. 18 études ont été incluses comprenant 58 estimations de R_0 . Les auteurs révèlent que le R_0 varie beaucoup plus que la fourchette d'estimation habituelle de 12 à 18 (16 estimations étaient supérieures, 27 étaient inférieures). Le R_0 médian dans les pays développés est de 12.9 et 15.9 dans les pays en voie de développement. Cette variabilité nécessite donc que chaque pays estime son propre R_0 localement, celui-ci variant selon la densité de population, le taux de natalité, les pratiques culturelles, le mode de vie etc. [2]

- **Les oreillons : la persistance d'épidémies**

Le taux de reproduction de base des oreillons est estimé à 8, soit un seuil d'immunité à 87%. [14] Ainsi le taux de couverture vaccinale à 90% en France aurait dû suffir à interrompre la circulation du virus des oreillons. Cependant, malgré une très nette diminution de l'incidence depuis 1986 (100 fois moins de cas) [19], des épidémies persistent dans des communautés de jeunes adultes. Deux facteurs sont incriminés : la baisse de l'efficacité vaccinale avec le temps et la persistance du virus par une couverture vaccinale jugée insuffisante.[11][21][20] (voir "épidémies d'oreillons")

Cependant, l'élimination des oreillons est possible comme l'a démontrée la Finlande en 1997, témoignant d'une possible immunité de groupe induite par la vaccination.[1]

- **La rubéole : le risque de glissement épidémiologique**

La stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes a procuré une immunité de groupe efficace pour protéger les femmes enceintes. Elle a permis une nette réduction de l'incidence des infections rubéoleuses au cours de la grossesse entre 1976 et 2006.

Cependant, le vaccin contre la rubéole peut être responsable d'un glissement épidémiologique de la maladie vers des groupes plus âgés, responsable d'une augmentation de cas de rubéole chez l'adulte (voir onglet "les limites de l'immunité de groupe").

C'est l'expérience qu'a vécue la Grèce, comme décrit dans la revue systématique de Panagiotopoulos et al. (publiée en 1999) : le vaccin introduit en 1975 chez les nourrissons des deux sexes est resté avec une CV inférieure à 50% durant les années 1980. Une épidémie de rubéole est alors survenue chez les plus de 15 ans en 1993, associée à un taux élevé de syndromes de rubéole congénitale.[6]

- **Le pneumocoque : le phénomène de remplacement sérotypique**

Bien que la vaccination anti-pneumococcique a créé une immunité de groupe, son impact a été limité par le phénomène de "remplacement sérotypique", correspondant à l'émergence de sérotypes non contenus dans le vaccin, dans toutes les tranches d'âge. (voir efficacité du pneumocoque)

- **Le méningocoque : l'échec de la stratégie française basée sur l'immunité de groupe**

Si les premiers vaccins polysaccharides contre le méningocoque, utilisés dans les années 1970, avaient des preuves limitées contre le portage nasopharyngé et la transmission bactérienne, les nouveaux vaccins conjugués semblent avoir un impact sur le portage pharyngé, probablement lié à l'induction d'une immunité muqueuse locale. [11][13]

La France a introduit en 2010 une stratégie vaccinale contre le méningocoque comprenant la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois associée à une vaccination de rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. L'objectif était double : [14][22]

Obtenir une protection directe (à court terme) contre le méningocoque chez les nourrissons, adolescents et jeunes adultes vaccinés.

Obtenir une protection indirecte des nourrissons < 1 an (les plus touchés par les infections invasives à méningocoques) à long terme : pour cela, l'objectif était d'atteindre rapidement une couverture vaccinale élevée pour diminuer le portage des adolescents et jeunes adultes (principaux contamineurs). Cela aurait permis d'obtenir une immunité de groupe forte afin de protéger les nourrissons < 1 an.

Malheureusement, l'insuffisance de couverture vaccinale (fin 2011 : 48% des < 2 ans, 14.9% des 10-14 ans et 1.7% des 20-24 ans [25]) n'a pas empêché la survenue d'un nouveau cycle du méningocoque de 2010 à 2014 associé à une augmentation du nombre de cas chez les nourrissons de moins d'un an (0.88 /100 000 en 2010 à 2.43/ 100 000 en 2014) et une stabilisation chez les 1-25 ans. [14][22]

Cependant, l'immunité de groupe est possible comme le prouve l'expérience aux Pays-Bas : une stratégie similaire (vaccination de 1 à 18 ans) réalisée en 2002 a obtenu rapidement des taux de couverture vaccinale élevés (94% sur toutes les tranches d'âge). S'en est suivie une chute de l'incidence des IIM dans les groupes d'âge ciblés et non ciblés par la vaccination grâce à la protection de groupe : seulement 3 à 8 cas sont rapportés par an depuis 2011, contre 285 cas en 2001. [22][28] La stratégie vaccinale menée au Royaume-Uni a également suggéré la mise en place d'une immunité de groupe.[9]

=> *Voir efficacité du vaccin contre le méningocoque*

- **La Coqueluche**

L'immunité vaccinale comme naturelle de la coqueluche ne protège au mieux que pendant une dizaine d'années, ce qui explique la persistance de la circulation de la bactérie malgré une couverture vaccinale élevée. Le vaccin ne protège efficacement qu'après la 2e injection, au 4e mois de vie. Le nourrisson n'est donc pas protégé pendant les premiers mois de vie, âge où surviennent les formes sévères. [13] Après 30 ans de vaccination des enfants, la coqueluche réapparaît désormais à l'âge adulte. Cette ré-émergence s'explique par le phénomène de glissement épidémiologique (perte d'efficacité du vaccin avec le temps, faible circulation de la bactérie, absence de rappels naturels par contact...). Le déplacement de la maladie vers l'âge adulte et la diminution du passage transplacentaire d'anticorps maternels protecteurs (potentiellement plus faible qu'en cas d'immunité naturelle) entraîne une

augmentation du risque de transmission de la coqueluche au nouveau-né (via le cercle familial), et donc un risque accru de mortalité chez les enfants jeunes.[9][11]

La stratégie du cocooning

Pour limiter ce risque, la “stratégie du cocooning” a été mise en place, consistant à vacciner les personnes en contact étroit avec le nourrisson afin de le protéger (sur le principe de l’immunité de groupe). Selon Santé Publique France, une étude récente montre que cette stratégie permet de réduire d’environ 50% le risque de coqueluche durant les premiers mois de vie.[12]

Vaccination systématique des adolescents et adultes

En revanche, la vaccination systématique des adolescents et adultes ne semble pas conférer une protection de groupe suffisante à l’égard des nourrissons car la protection vaccinale diminue avec le temps et le vaccin acellulaire n’empêche pas la colonisation et la propagation de la bactérie. [29] L’OMS estime ainsi que les preuves sont insuffisantes pour assurer que les rappels des adolescents et adultes sont efficaces pour réduire les cas de coqueluche grave chez les nourrissons.[30]

Dans la revue systématique de Rivero-Santana et al., publiée en 2014, (détaillée dans l’efficacité de la coqueluche), les auteurs concluent que les preuves sont rares, de faible qualité, et insuffisantes pour recommander les stratégies de vaccination des adolescents et adultes dans le but de protéger les nourrissons. [4]

Selon la revue systématique de Rodríguez-Cobo et al., publiée en 2008, le rappel préscolaire (4 à 6 ans inclus) avait un effet indirect sur les nourrissons < 1 an de 18 à 38% selon 3 études, mais non significatif selon une autre. Concernant le rappel chez l’adolescent, deux modèles mathématiques prévoient une baisse 18% et 22% des cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 2 ans par effet indirect. Les auteurs ont conclu que les différentes stratégies de rappel semblent ne permettre qu’une faible immunité collective chez les nourrissons, sans pouvoir conclure en la supériorité de l’une d’entre-elles. [5]

- La grippe : des preuves limitées

Vacciner les enfants pour protéger les groupes à risques

La seule vaccination des groupes à risques (personnes âgées, femmes enceintes, maladies chroniques...), comme recommandée dans la plupart des pays, peut s’avérer insuffisante pour deux raisons principales : [9]

Ces groupes ne représentent qu’une fraction de la population totale et n’empêchent pas la propagation du virus, d’autant que les enfants sont les principales sources de contagiosité.

Les vaccins anti-grippaux sont moins efficaces dans ces populations, par rapport aux adultes ou enfants en bonne santé par exemple.

Pour atténuer ce problème, pourrait être mis en place une vaccination des individus bon répondeurs afin de protéger indirectement les groupes à risques. [9]

Certaines expériences ont montré la possibilité d'obtenir cette immunité de groupe : le Japon a introduit en 1962 une politique de vaccination obligatoire centrée sur les enfants d'âge scolaire, avec un taux de couverture élevée (>85% dans les années 1980), bien que la mortalité touchait essentiellement les personnes âgées. Le programme a permis d'éviter 37 000 à 49 000 décès par an. Suite à des oppositions à la vaccination, le programme a été arrêté en 1994, immédiatement suivi d'une ré-augmentation de l'excès de mortalité associée à la grippe.[8]

La revue systématique de Yin et al., publiée en 2017, a évalué la protection indirecte conférée par la vaccination antigrippale des enfants de 6 mois à 17 ans. [3] La protection indirecte était évaluée soit sur des personnes vivant dans la même communauté, soit des élèves de la même école, soit des membres de la famille. Sur les 30 études incluses (14 sur le vaccin vivant atténué, 11 sur le vaccin inactivé et 5 sur les deux), 20 études rapportent une efficacité indirecte statistiquement significative. Les estimations varient entre 4 et 66%. Les études de bonne qualité et de grande taille sont plus susceptibles de retrouver un résultat significatif. La méta-analyse à effets aléatoires de 6 ECR en grappes retrouve une efficacité indirecte de la vaccination de 33% [IC95%: 6-52%]. Selon les auteurs, les preuves suggèrent que la vaccination antigrippale des enfants confère une protection indirecte mais les preuves sont insuffisantes et trop hétérogènes pour conclure.

Vaccination des professionnels de santé

En France, la vaccination anti-grippale des professionnels de santé (PDS) est recommandée à la fois pour assurer une protection indirecte des personnes admises dans les établissements de soin et contribuer à maintenir la continuité des services en période d'épidémies hivernales.

Selon le ministère de la Santé, "la preuve d'une protection indirecte des patients [...] a été apportée" et les raisons de vacciner le personnel sont nombreuses : la vaccination les protège à titre individuel, l'efficacité des vaccins est meilleure chez l'adulte jeune en bonne santé, les PDS infectés sont parfois à l'origine de grippe nosocomiale et enfin la vaccination induit une immunité de groupe.[27]

Cependant, les revues systématiques et méta-analyses incluses dans notre recherche présentent des résultats variés et des conclusions parfois contradictoires.

=> *Voir efficacité du vaccin contre la grippe*

- Sources

Revue systématique

1. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a

- nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis.* déc 2008;8(12):796-803. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
2. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e420-8. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
3. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2017;65(5):719-28. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
4. Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy.* mars 2014;115(1):82-91. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
5. Rodríguez-Cobo I, Chen Y-F, Olowokure B, Litchfield I. Clinical and economic assessment of different general population strategies of pertussis vaccine booster regarding number of doses and age of application for reducing whooping cough disease burden: a systematic review. *Vaccine.* 9 déc 2008;26(52):6768-76. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
6. Panagiotopoulos T, Berger A, Antoniadou L, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review How does herd immunity work? *BMJ.* 4 déc 1999;319(7223):1462 7. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

Revue narratives

7. Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. *Rev Med Interne.* mars 2007;28(3):161-5.
8. LANG P-O. Adverse effects of the herd immunity or when childhood vaccination becomes deleterious for the epidemiology of infectious diseases in adults. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement.* mars 2011;(1):11-19.
9. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis.* sept 2011;43(9):683-9.
10. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care.* mars 2016;5(1):7-15.
11. Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? *Curr Opin Infect Dis.* juin 2012;25(3):243-9.
12. Scarbrough Lefebvre CD, Terlinden A, Standaert B. Dissecting the indirect effects caused by vaccines into the basic elements. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2142-57.
13. Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol.* oct 2004;57(10):1015-21.

Littérature grise

14. Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf.
15. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
16. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos .pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf
17. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
18. Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole>
19. Oreillons / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 août 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons>
20. Cas groupés d'oreillons en collectivité : conduite à tenir [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur:<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
21. wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur:http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1
22. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur:<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
23. adsp n° 71 - Les vaccinations [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur:<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
24. Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur:<http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>

25. Lévy-Bruhl D. Etats des lieux des principales maladies à prévention vaccinale en France. :44.
26. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l’OMS. :8
27. Trégoat J-J. Protection sanitaire, maladies, toxicomanie, épidémiologie, vaccination, hygiène. vaccination contre la grippe saisonnière dans les établissements de santé et les établissements médico-sociaux. mars 2006;2015(380):53-4. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-12/ste_20140012_0000_0075.pdf
28. 2017-0031.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2017]. Disponible sur : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
29. Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>
30. WHO | Pertussis [Internet]. WHO. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>

EPIDEMIOLOGIE VACCINALE

TAUX D'ATTAQUE ET EFFICACITE VACCINALE

Le taux d'attaque correspond à l'incidence cumulative de l'infection sur une période (notamment lors d'une épidémie). Il est utilisé pour calculer l'efficacité vaccinale (EV) : $EV = 1 - (\text{Taux d'attaque chez vaccinés} / \text{Taux d'attaque chez non vaccinés})$.

Lors d'une épidémie, le nombre de cas peut être plus important chez les vaccinés que chez les non vaccinés. Cela ne veut pas dire que le vaccin n'est pas efficace. Il faut comparer les taux d'attaque pour évaluer l'efficacité.

Exemple publié par le CDC :

Dans une population de 1000 sujets dont 950 vaccinés et 50 non vaccinés, 44 sujets ont été infectés au cours de l'épidémie : 15 chez les non vaccinés (29% des sujets malades) et 29 chez les vaccinés (soit 66% des malades sont vaccinés). On pourrait conclure à tort que la vaccination n'est pas efficace car la plupart des sujets malades sont vaccinés. Or, si on calcule le taux d'attaque, il est de 3% chez les vaccinés et de 30% chez les non vaccinés. C'est à dire qu'on a dix fois plus de chance d'être malade si on est non vacciné que si on est vacciné. L'efficacité vaccinale est donc de 90% ($EV = 1 - (3/30)$). Même si la plupart des sujets malades sont vaccinés, l'efficacité du vaccin reste élevée.

EVOLUTION POTENTIELLE D'UN PROGRAMME DE VACCINATION

[Figure 1 : Maturation d'un programme de vaccination]

Durant la phase pré-vaccinale, la morbi-mortalité de la maladie ciblée par la vaccination est élevée et constitue un problème de santé publique auquel est confronté la population.

Suite à l'introduction d'un vaccin efficace, l'augmentation progressive de la couverture vaccinale entraîne une baisse de l'incidence de la maladie. Parallèlement apparaissent des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), réelles ou perçues, à risque de devenir parfois autant voire plus fréquentes que la maladie (ou du moins ressenties comme telles par les patients). La maladie originelle ayant quasi-disparue de l'esprit du grand public, la sécurité du vaccin devient alors préoccupante dans la population, parfois largement relayée par les médias.

Cela peut entraîner une perte de confiance chez les patients, qui se traduit par une baisse de la couverture vaccinale et la réapparition de flambées épidémiques (exemple des épidémies de coqueluche survenues aux Royaume-Uni, au Japon et en Suède dans les années 1970).

L'inquiétude face à la réapparition de la maladie, ou la disponibilité d'un nouveau vaccin, peut permettre de rattrapper la couverture vaccinale initiale et réduire à nouveau l'incidence de la maladie.

Certaines maladies peuvent être éliminées d'un territoire précis, mais nécessitent de poursuivre la vaccination. D'autres peuvent être éradiquées, comme la variole en 1978, pour lesquelles la vaccination peut alors être interrompue.

GLISSEMENT EPIDEMIOLOGIQUE VERS DES CLASSES D'AGE PLUS ELEVE

Ce phénomène survient en cas de diminution de la circulation d'un agent pathogène, sans l'éliminer complètement. C'est le cas pour les agents pathogènes touchant, avant l'ère vaccinale, les enfants de bas âge. Avant l'introduction du vaccin, la forte circulation de l'agent pathogène entraîne une forte chance d'infecter le sujet non immunisé dès son enfance. Suite à la mise en place de la vaccination et à l'augmentation de la couverture vaccinale, la circulation de l'agent pathogène devient plus faible (moins fréquente). La probabilité de rencontrer l'agent pathogène dans l'enfance diminue donc, et le patient non vacciné aura plus de risque de déclarer la maladie à un âge plus élevé qu'avant la mise en œuvre du programme de vaccination. Pour une maladie dont la gravité augmente avec l'âge de survenue, les cas seront certes moins nombreux qu'à l'ère pré-vaccinale mais plus souvent sévères.

Exemple : voir la page Oreillons

SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADIES A PREVENTION VACCINALE

Les maladies pour lesquelles il existe une obligation ou une recommandation vaccinale pour la population générale, font l'objet d'une surveillance épidémiologique permettant d'évaluer l'impact de la politique vaccinale et de l'adapter si besoin. Les modalités de surveillance varient en fonction de la maladie prévenue :

La déclaration obligatoire : tétanos, diphtérie, poliomyélite, hépatite B, rougeole, rubéole

Les réseaux de médecins sentinelles : grippe, oreillons; réseaux de laboratoires sentinelles : haemophilus de type B, pneumocoque, poliomyélite, rubéole; réseaux d'hôpitaux sentinelles : coqueluche

Les centres nationaux de référence : poliomyélite, diphtérie, coqueluche, Haemophilus de type B, pneumocoque, hépatite B, rougeole, oreillon, rubéole

REMPACEMENT DES SEROTYPES

Pour certaines maladies, la pression vaccinale va jouer un rôle similaire sur les souches non ciblées par la vaccination que la pression antibiotique sur les souches bactériennes résistantes.

Concernant la vaccination anti-pneumococcique, celle-ci a une efficacité forte sur les infections à sérotypes vaccinaux. Cependant, l'impact global de la vaccination sur l'ensemble des infections pneumococciques est plus faible à cause d'un remplacement sérotypique (avec augmentation des infections à sérotype non vaccinal).

Sous l'effet de la pression immunitaire (vaccinale) ou antibiotique, un phénomène de remplacement sérotypique se produit :

soit par émergence de populations sous dominantes de pneumocoques, dont la fréquence va progressivement augmenter.

soit par un phénomène de switch capsulaire : des pneumocoques de sérotypes différents échangent leurs matériels génétiques capsulaires et donc leurs facteurs de virulence et de résistance. Le risque étant que les sérotypes vaccinaux résistants aux antibiotiques (actuellement moins représentés grâce à la vaccination) échangent leur gène capsulaire pour devenir des sérotypes non inclus dans le vaccin. Des sérotypes actuellement sensibles risqueraient de devenir résistants. Cette éventualité est surveillée par le sérotypage des souches responsables des cas de méningites et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques.

Voir la page *Efficacité du Vaccin contre Streptococcus Pneumoniae*

TAUX DE REPRODUCTION R0

Le taux de reproduction de base (R0) d'une infection est le nombre de personnes saines infectées par un patient au cours de sa période infectieuse. Il se calcule par le : nombre de contact par unité de temps X probabilité de transmission de l'agent infectieux X durée de la période contagieuse.

SEUIL D'IMMUNITE DE GROUPE

Il correspond au pourcentage de la population qui devra être immunisée (par une infection passée ou par la vaccination) pour éliminer la maladie. Seuil d'immunité de groupe = $1 - (1/R0)$.

Ainsi pour une maladie très contagieuse comme la rougeole (avec un R0 estimé à environ 15 à 20), il faudrait environ 95% de sujets immunisés pour éliminer la maladie.

COÏNCIDENCE OU CAUSALITE

Un événement indésirable faisant suite à une vaccination (MAPI = manifestation post-vaccinale indésirable) peut être:

Soit une manifestation due au vaccin ou à l'acte vaccinale:

- Liée au produit vaccinal ;
- Liée à un défaut de qualité du vaccin ;
- Liée à une erreur d'administration ;
- Liée à l'anxiété déclenchée par l'acte vaccinal ;

Soit une manifestation liée à un autre facteur (extérieur à la vaccination) survenue à la suite de la vaccination par coïncidence.

Ainsi, en pharmacovigilance, tout événement qualifié d'indésirable ne préjuge pas de son lien causal avec le vaccin.

Pour juger du caractère causal ou non d'un événement indésirable, plusieurs points doivent être étudiés :

L'existence d'une "relation temporelle" entre l'événement indésirable et la vaccination (la vaccination précède t-elle la survenue de l'événement indésirable et dans quel délai ?) ;

L'existence d'un ou plusieurs facteurs extérieurs pouvant expliquer la survenue de cet événement indésirable (principe de "spécificité" = l'association entre le vaccin et la MAPI doit être unique) ;

L'existence d'une relation forte entre le vaccin et la MAPI voire d'une relation dose-effet, avec des preuves cliniques ou biologiques (principe de "force de l'association").

Cet événement indésirable a-t-il déjà été décrit précédemment (dans les essais cliniques, les bases de pharmacovigilance, etc.) par d'autres investigateurs d'autres localisations géographiques ? (principe de "cohérence" :)

L'événement indésirable survient-t-il à un taux supérieur à celui attendu dans la population vaccinée ?

L'existence ou non d'un mécanisme physiopathologique pouvant étayer cette association (principe de "plausibilité biologique").

En fonction des données, la MAPI sera classée : En "lien de causalité probable avec la vaccination", en "lien indéterminée", ou en "lien avec la vaccination improbable (coïncidence)".

Cf. la page sur les méthodes de surveillance, les effets indésirables des vaccins

"ERADICATION" ET "ELIMINATION" D'UNE MALADIE

L'éradication correspond à la réduction totale et permanente de la maladie au niveau mondial, suite à des efforts délibérés. Ainsi, aucun nouveau cas n'apparaît désormais. Une maladie éradiquée ne nécessite donc aucune autre mesure de lutte. C'est par exemple le cas de la variole qui a été éradiquée en 1979.

L'élimination correspond à une réduction totale ou quasi-totale (taux égal à zéro ou très faible) des nouveaux cas de la maladie dans une zone géographique spécifique. Elle nécessite donc la poursuite des mesures de lutte afin d'éviter la réapparition de la transmission de la maladie.

MESURES DE L'EFFICACITE VACCINALE

[Figure 42 : Types d'efficacité vaccinales et leurs mesures]

Le vaccin offre deux types de protection : individuelle (directe) et collective (indirecte). Il existe 4 mesures différentes pour appréhender l'efficacité vaccinale : l'efficacité directe, l'efficacité indirecte, l'efficacité totale et l'efficacité globale.

L'EFFICACITÉ DIRECTE DU VACCIN

L'efficacité directe du vaccin correspond à la réduction de la probabilité de développer la maladie.[2] Elle se calcule en comparant les taux d'attaque de la maladie entre la population vaccinée et non-vaccinée d'une même communauté. Les deux populations sont comparables et exposées au même programme de vaccination, ce qui élimine les effets spécifiques au programme (comme un effet de groupe). On peut mesurer l'efficacité en fonction de plusieurs critères : maladie, hospitalisations liées à la maladie, décès liés à la maladie, etc.

Le taux d'attaque correspond à la proportion d'individus ayant été infectée au cours de l'épidémie au sein de la population concernée.[1]

L'efficacité vaccinale se calcule comme suit :[3] **$(EV) = (1 - (\text{taux d'attaque chez vaccinés} / \text{taux d'attaque chez non-vaccinés})) \times 100$**

D'autres équations existent pour calculer l'efficacité vaccinale d'un programme de vaccination à partir des études observationnelles par exemple.[3]

Lors d'une épidémie, le nombre de cas peut être plus important chez les vaccinés que chez les non-vaccinés. Cela ne veut pas dire que le vaccin n'est pas efficace. Il faut comparer les taux d'attaque pour évaluer l'efficacité.

Exemple publié par le CDC [4]

Dans une population de 1000 sujets dont 950 vaccinés et 50 non vaccinés, 44 sujets ont été infectés au cours de l'épidémie : 15 chez les non vaccinés (29% des sujets malades) et 29 chez les vaccinés (soit 66% des malades sont vaccinés). On pourrait conclure à tort que la vaccination n'est pas efficace car la plupart des sujets malades sont vaccinés. Or, si on calcule le taux d'attaque, il est de 3% chez les vaccinés et de 30% chez les non-vaccinés. C'est à dire qu'on a dix fois plus de chance d'être malade si on est non vacciné que si on est vacciné. L'efficacité vaccinale est donc de 90% ($EV = 1 - (3/30)$). Même si la plupart des sujets malades sont vaccinés, l'efficacité du vaccin reste élevée.

L'EFFICACITÉ INDIRECTE DU VACCIN

L'**efficacité indirecte** est l'effet du vaccin chez les non-vaccinés vivant au sein d'une population partiellement vaccinée.[3] Elle correspond à l'immunité de groupe induite par la vaccination au sein de cette population. L'immunité de groupe repose sur le principe selon lequel les individus vaccinés ne seraient pas susceptibles de transmettre la maladie aux autres individus, diminuant la circulation du pathogène et protégeant ainsi également les non-vaccinés.

L'efficacité indirecte seule peut se mesurer en comparant le taux d'attaque chez les individus non-vaccinés d'une population où le programme de vaccination est en place, et celui chez des individus non-vaccinés d'une population comparable mais sans programme de vaccination. Cela revient à chercher dans quelle mesure un programme de vaccination réduit le risque de maladie chez une personne non-vaccinée. [1][2]

L'EFFICACITÉ TOTALE D'UN VACCIN

L'efficacité totale d'un vaccin correspond à la somme des effets directs et indirects pour la personne vaccinée résultant de la vaccination et de son appartenance à une population bénéficiant d'un programme de vaccination.[2] C'est généralement la mesure la plus élevée des 4 paramètres.[1] Elle se calcule en comparant les taux d'attaque entre les vaccinés d'une communauté bénéficiant d'un programme de vaccination, et les non-vaccinés d'une autre communauté où il n'existe pas de vaccination.[1]

L'EFFICACITÉ GLOBALE D'UN VACCIN

L'efficacité globale est l'effet d'un programme de vaccination sur l'ensemble de la population comprenant des personnes vaccinées et non-vaccinées.[2] Elle se calcule en comparant les taux d'attaque calculés dans une communauté bénéficiant d'un programme de vaccination (regroupant les vaccinés et non-vaccinés) et une communauté sans programme de vaccination.[1]

EFFICACY & EFFECTIVENESS

“Efficacy”

Lorsque l'effet direct du vaccin est évalué dans des essais cliniques randomisés (ou certaines cohortes) rigoureusement contrôlés avec des conditions souvent idéales, on parle “d'efficacy”. Il s'agit généralement d'études menées avant la mise sur le marché, le vaccin devant faire preuve de son innocuité et de son immunogénicité pour l'AMM.

Ainsi, la diminution de l'efficacité vaccinale avec le temps, le fait que certains sujets soient moins bons répondeurs (comorbidités, génétique, environnement...) ne sont pas pris en compte. Cela peut surestimer l'efficacité directe du vaccin. En revanche, l'immunité de groupe n'est pas non plus prise en compte, ce qui peut entraîner une sous-estimation de l'effet global du vaccin dans la population. [2][5]

- **“Effectiveness”**

"L'effectiveness" correspond à la mesure de l'efficacité directe du vaccin dans les conditions réelles de son utilisation en routine, prenant en compte la perte de protection avec le temps, la réponse immunitaire moindre chez certaines populations, des erreurs d'utilisation etc. Elle est donc mesurée à travers des études épidémiologiques (études de cohortes ou cas-témoins) en comparant l'incidence de la maladie chez des individus vaccinés et non-vaccinés soumis au même risque infectieux. [2][5]

NB: Certains auteurs estiment que "l'effectiveness" correspond à la protection conférée dans une population définie, prenant en compte à la fois la protection directe et indirecte du vaccin. Dans ce cas, l'efficacité se rapproche davantage de "l'efficacité globale" de la vaccination.

- **Sources**

Revue narratives

1. Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. *Rev Med Interne*. mars 2007;28(3):161 5.
2. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6707 14.
3. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care*. mars 2016;5(1):7 15.

Littérature grise

4. Mumps | For Healthcare Providers | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
5. Mesure de l'efficacité vaccinale [Internet]. [cité 23 déc 2018]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Mesure-de-l-efficacite-vaccinale>

LEXIQUE

Anatoxine (vaccins à base d'anatoxines)

Ces vaccins sont à base de toxine produite par certaines bactéries (ex: le tétanos ou la diphtérie). Cette toxine est rendue inoffensive et est utilisée comme antigène dans le vaccin pour induire l'immunité.

Antigène

Les antigènes sont les composants dérivés de la structure des organismes provoquant la maladie, qui sont reconnus comme « étrangers » par le système immunitaire et déclenchent une réponse immunitaire protectrice au vaccin.

CIN (Néoplasie intra-cervicale)

Il s'agit des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus selon une des classification utilisée. Les CIN 1 correspondent à des lésions de bas grade, alors que les CIN 2 et 3 correspondent à des lésions de haut grade.

Combiné (vaccin combiné)

Lorsque plusieurs antigènes (qui prévient différentes maladies ou qui protège contre plusieurs souches d'agents infectieux) sont rassemblés dans une seule injection.

Conjugué (vaccin conjugué à une protéine porteuse)

Le polysaccharide est relié à une protéine porteuse qui lui permet d'induire une réaction immunitaire à long terme même chez le nourrisson.

Vaccin	Polysaccharide	Conjugué
Immunogénicité	Adulte : forte Nourrisson : faible	Adulte : forte Nourrisson : forte
Qualité des anticorps		Meilleure avidité
Immunité mémoire	Non	Oui
Réponse immunitaire suite à un rappel	Faible	Forte
Réduction de la colonisation	Non	Oui
Durée de protection	Faible	Modérée

Conservateur

Des conservateurs sont ajoutés aux vaccins multidoses pour prévenir la prolifération bactérienne et fongique. Il existe différentes substances, dont le thiomersal, le formaldéhyde ou des dérivés du phénol.

DMS - Différence Moyenne Standardisée

Statistique sommaire employée quand les études d'une méta analyse évaluent le même résultat mais de manières différentes. Il permet de mesurer l'ampleur de l'intervention comparativement à un groupe témoin. L'intervention est inefficace lorsque la DMS comprend 0. Entre 0 et 0.3 (ou 0 et -0.3) : on parle d'effet réduit ou faible. Entre 0.3 et 0.8 (ou -0.3 et -0.8) : on parle d'effet modéré. Supérieur à 0.8 (ou inférieur à -0.8) : on parle d'effet de grande ampleur.

Effectiveness (en anglais)

Correspond à la mesure de l'efficacité d'un vaccin dans les conditions réelles d'utilisation en routine. Elle correspond donc d'avantage à l'efficacité réelle du vaccin dans une population : protection dans le temps, réponse immunitaire moindre chez certaines populations, etc. Elle repose sur des enquêtes épidémiologiques dans la population réelle.

Efficacy (en anglais)

Correspond à la mesure de l'efficacité d'un vaccin dans les conditions rigoureuses d'un essai clinique randomisé. Généralement, cela ne prend pas en compte la diminution de l'efficacité vaccinale avec le temps ou le fait que certains sujets (en lien avec des comorbidités) soient moins bons répondeurs, pouvant ainsi sur-estimer l'efficacité du vaccin. A contrario, "l'efficacy" ne prend pas en compte la possibilité d'une "immunité de groupe" qui réduira la circulation de la maladie et augmentera l'impact de la vaccination au sein de la population.

Elimination

L'élimination correspond à une réduction totale ou quasi-totale (taux égal à zéro ou très faible) des nouveaux cas de la maladie dans une zone géographique spécifique. Elle nécessite donc la poursuite des mesures de lutte afin d'éviter la réapparition de la transmission de la maladie.

Epidémie

Apparition et propagation d'une maladie infectieuse contagieuse qui frappe en même temps un grand nombre d'individus dans le même pays ou la même région.

Eradication

L'éradication correspond à la réduction totale et permanente de la maladie au niveau mondial, suite à des efforts délibérés. Ainsi, aucun nouveaux cas n'apparaît désormais. Une maladie éradiquée ne nécessite donc aucune autre mesure de lutte. C'est par exemple le cas de la variole qui a été éradiquée en 1979.

Formaldéhyde

C'est un conservateur utilisé pour inactiver les virus (ex : le vaccin antipoliomyélique inactivé) et détoxifier les toxines bactériennes (ex: celles utilisées pour produire les vaccins à base d'anatoxine diphtérique et tétanique). Lors de la production, un processus de purification élimine la quasi-totalité du formaldéhyde dans les vaccins.

Inactivés (vaccins inactivés)

Les vaccins inactivés sont composés de microorganismes (virus, bactéries, autres) qui ont été tués par des processus physiques ou chimiques. Ces organismes tués ne peuvent pas provoquer de maladie.

MAPI = Manifestation post-vaccinale indésirable

"Tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l'administration d'un vaccin et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec la vaccination. L'événement indésirable peut correspondre à un signe défavorable ou imprévu, à un résultat de laboratoire anormal, à un symptôme ou à une affection."

Méta-analyse sur données résumées VS données individuelles :

Il existe schématiquement 2 types de méta-analyse :

La méta-analyse sur données résumées : l'analyse se base sur les résultats finaux (ex: le risque de relatif) de chaque étude (avec parfois des méthodologies différentes entre les études).

La méta-analyse sur données individuelles : les données de chaque patient inclu dans chaque étude sont recueillies pour être secondairement analysées toutes ensemble

MIN = Mort Inattendue du Nourrisson

"Tout décès survenu brutalement chez un nourrisson que rien dans ses antécédents ne laissait prévoir", avec une limite d'âge de 2 ans. On y regroupe:

Les morts inattendues et inexplicables à l'autopsie (c'est-à-dire celles correspondant à la MSN)

Les morts survenues lors d'une pathologie aiguë qui n'avait pas été considérée par les parents, les personnes en charge de l'enfant et/ou par les professionnels de santé, comme comportant un risque vital

Les morts survenues lors d'une maladie aiguë et brutale, évoluant depuis moins de 24 heures chez un enfant qui était en bonne santé auparavant, ou survenues par la suite, si des soins intensifs ont été donnés dans les premières 24 heures

Les morts résultant de conditions pathologiques préexistantes qui n'avaient pas été identifiées auparavant par des professionnels de santé

Les morts résultant de toute forme d'accident, de traumatisme ou d'empoisonnement.

Morti-natalité

Décès foetale après 22 SA

MSN = Mort Subite du Nourrisson

Mort subite et inattendue d'un enfant de moins d'un an et normalement au-delà de la période périnatale, qui reste inexplicite après une investigation approfondie, comprenant une autopsie complète et l'analyse des circonstances de la mort et de l'histoire clinique antérieure.

Monovalent (vaccin monovalent)

Un vaccin monovalent contient une seule souche d'un antigène unique (ex: le vaccin antirougeoleux), tandis qu'un vaccin polyvalent contient deux souches/sérotypes ou plus du même antigène (ex: le VPO).

Nosode ("Vaccin homéopathique")

Un nosode est un médicament homéopathique dont le but est d'augmenter la réponse immunitaire du patient. Il est fabriqué, après dilutions successives, à partir du produit d'une maladie infectieuse extrait directement de la bactérie ou du virus ou, moins directement, d'un tissu supposé contenir cette bactérie ou ce virus.

Pharmaco-épidémiologie

Discipline mettant en application les méthodes et / ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance consiste à détecter des signaux de sécurité, évaluer les hypothèses de causalité entre le signal et le médicament, comprendre, prévenir les effets indésirables des médicaments, y compris les réactions liées aux vaccins.

Plan de gestion des risques

Il permet, de manière active et orientée, de mieux caractériser les risques d'un médicament, d'obtenir les informations manquantes lors de l'AMM et de surveiller le bon usage du médicament. Le PGR comporte des mesures de pharmacovigilance renforcées, des études complémentaires si besoin et un plan de minimisation des risques.

Processus de libération de lots

La libération de lots est une disposition, issue des directives européennes, qui permet de garantir que tous les lots de vaccins mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale indépendante du fabricant (l'ANSM en France). Elle consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché, par les laboratoires de contrôle de l'autorité nationale (ex : ANSM).

Pandémie

Epidémie qui frappe rapidement un grand nombre de sujets dans un grand nombre de pays.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Ensemble d'informations destinées au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM qui synthétise les informations sur les indications thérapeutiques, les contre indications, les modalités d'utilisation, les effets indésirables du médicament.

Sous unitaire (vaccins sous unitaires = antigène purifié) :

Ils contiennent uniquement des fragments antigéniques de l'agent pathogène (qui a donc été inactivé). Ils y a 3 sortes de vaccins sous unitaires :

Sous unitaire protéique : anticoquelucheux acellulaire, anti-hépatite B

Sous unitaire polysaccharidique : certains anciens vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque. Ils ne sont pas efficaces chez l'enfant de moins de 18-25 mois et engendre seulement une immunité à court terme (réponse immunitaire lente et pas de mémoire immunitaire).

Sous unitaire conjugué : anti-haemophilus influenzae, antiméningococcique, antipneumococcique. Le polysaccharide est relié à une protéine porteuse qui permet d'induire une réaction immunitaire à long terme même chez le nourrisson.

Taux de production de base (Ro)

Il s'agit du nombre moyen de cas secondaires provoqués par un sujet atteint d'une maladie transmissible au sein d'une population entièrement réceptive, au moment de l'introduction de la maladie au sein de cette population. Si ce taux est inférieur à 1, chaque cas donne naissance en moyenne à moins d'un cas secondaire, le nombre de cas diminue à chaque génération et la maladie finit par disparaître dans la zone considérée. Inversement, si $R_0 > 1$, le nombre de cas s'accroît à chaque génération pouvant créer une situation épidémique. Plus la valeur de R_0 est élevée, plus la maladie se transmet intensément et donc être à l'origine d'une épidémie.

Vaccin vivant atténué

Les vaccins vivants atténués sont dérivés d'agents pathogènes (virus ou bactéries, à l'origine de maladies) qui ont été atténués en laboratoire. Ils se développent dans l'organisme de l'individu vacciné, mais comme ils sont atténués, ils ne provoquent aucun symptôme de maladie, ou très modérément.

VAERS : Vaccine Adverse Event reporting System

Il s'agit d'un système de surveillance volontaire national et passif établi en 1990 aux Etats-Unis. Il est géré conjointement par la "Food and Drug Administration" (FDA) et le "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC).

LA DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS ET LA POLIOMYÉLITE

La Diphtérie

LE PATHOGÈNE

Il s'agit d'une maladie toxi-infectieuse bactérienne, causée par une *Corynebacterium*, très contagieuse. Il existe 3 espèces de *Corynebacterium* (*Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium non diphtheriae* : *ulcerans* ou *pseudotuberculosis*). L'incubation dure de 2 à 10 jours.

Concernant *Corynebacterium diphtheriae*, la contamination est interhumaine par voie aérienne via des gouttelettes de Pfüge, par contact direct avec des lésions cutanées diphtériques ou plus rarement par contact avec des objets souillés.

Concernant *Corynebacterium ulcerans*, la contamination est d'origine animale. L'infection est transmise par ingestion de lait cru ou par contact avec des animaux de compagnie le plus souvent asymptomatique. Concernant *Corynebacterium pseudotuberculosis*, très rare, la transmission se fait via les caprins (chèvre, moutons, etc.). [1], [2], [7]

L'immunité acquise naturellement par une infection n'est pas toujours immunisante. Ainsi, il est nécessaire de vacciner un sujet infecté pendant sa phase de convalescence. L'immunité protectrice dépend principalement de la production d'anticorps antitoxine de type IgG à un taux supérieur au seuil protecteur. Le passage transplacentaire des anticorps maternels confère une immunité passive au nourrisson au cours de ses premiers mois de vie. [12]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

La forme clinique classique de la diphtérie est celle d'une angine avec fausses membranes (recouvrant le pharynx, le voile du palais et les amygdales ; blanchâtres ou grisâtres ; adhérentes), parfois une hyperthermie, des céphalées, des adénopathies sous maxillaires, une dysphagie.

La seconde forme clinique est la diphtérie cutanée, correspondant à des ulcérations ou suppurations de la peau, qui se repère par l'existence de fausses membranes sur une plaie. [1], [2], [7]

- **Gravité**

D'une part, les fausses membranes peuvent s'étendre au larynx et obstruer les voies aériennes entraînant l'asphyxie (le croup).

D'autre part, la toxine produite par le bacille diphtérique peut provoquer, après passage dans la circulation sanguine, des paralysies et des myocardites, pouvant évoluer vers le décès. Les paralysies atteignant le système nerveux central peuvent être responsables d'asphyxie par atteinte des muscles respiratoires diaphragmatiques.

Jusque dans les années 1930, la diphtérie était responsable d'une mortalité élevée chez les enfants (plusieurs milliers de cas par an). [1], [2], [7] Actuellement, le taux de mortalité est de 5 à 10% (avec plus de 10 à 20% de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans). [10]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

En 1945, date de la généralisation de la vaccination, on chiffrait 45000 cas annuels dont 3000 décès [5]. La surveillance de la diphtérie en France repose sur la déclaration obligatoire des cas. Grâce à une bonne couverture vaccinale, la maladie est bien contrôlée en France. Le dernier cas autochtone déclaré, lié à *C. diphtheriae*, date de 1989. Aucun cas n'a été notifié de 1990 à 2001. Entre 2002 et 2012, 8 cas d'infection à *C. diphtheriae* ont été notifiés (cinq cas d'angine diphtérique et trois cas de diphtérie cutanée). Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés. Aucun des cas n'est décédé. Par ailleurs, 21 cas autochtones de diphtérie à *C. ulcerans* ont été signalés en France depuis le début des années 2000 (7 cas d'infections respiratoires, 13 cas d'infections cutanées, et 1 cas d'infection ganglionnaire). Parmi ces 21 personnes, 15 avaient un animal domestique ou un contact avec des animaux domestiques. [1]

- **Dans le monde**

A partir des années 1980, le vaccin est devenu facilement accessible, permettant une réduction de plus de 90% de l'incidence de la diphtérie [8]. Le nombre de cas officiellement rapportés était alors de 97 511 en 1980[4]. Cependant, on estime qu'avant 1980 le nombre réel de diphtérie était d'environ 1 million de cas dont 50 à 60 000 décès dans les pays en développement. [8] En 2017, l'OMS dénombre 8819 cas rapportés et estime le nombre d'enfants de moins de 5 ans décédés de diphtérie dans le monde à 1400 en 2011. [4], [11] Les zones endémiques sont actuellement l'Europe de l'est, le Sud-Est asiatique et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique (notamment Madagascar) [5].

COUVERTURE VACCINALE

En France

Elle est estimée à 96.1% en 2016 chez les nourrissons de 24 mois pour les 3 premières doses. Concernant le rappel DTP (initialement décennal) chez les plus de 16 ans, elle était estimée à 50.5% en 2012 [IC 95% : 49.4 à 51.5%]. [3]

- Dans le monde

Elle est estimée à 85% en 2017 (pour les 3 doses), contre 21% en 1980. 130 pays avaient atteint une couverture vaccinale pour les 3 doses de vaccin de plus de 90%. [4], [6]

- Sources

Littérature grise

1. Diphthérie [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphtherie>
2. diphthérie [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphtherie>
3. Diphthérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>
4. [gs_gloprofile.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf) [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
5. INPES - Vaccination - Guide des vaccinations 2012 - Téléchargements [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_diphtherie.pdf
6. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
7. Qu'est-ce que la diphthérie? / Diphthérie / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Diphtherie/Qu-est-ce-que-la-diphtherie>
8. [wer8103.pdf](http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf?ua=1>
9. WHO | Immunization surveillance, assessment and monitoring [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/dip.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
11. [donnees_mondiales_vaccination_new.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/donnees_mondiales_vaccination_new.pdf) [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/donnees_mondiales_vaccination_new.pdf
12. [wer31.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 15 janvier 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1

- Le Tétanos

LE PATHOGÈNE

Le tétanos est une toxi-infection aiguë grave, cosmopolite, non contagieuse et souvent mortelle. Elle est due à une neurotoxine produite par le bacille anaérobie à Gram positif : *Clostridium tetani*. Cette bactérie se retrouve dans le tube digestif des animaux. Elle persiste dans les déjections animales et dans le sol sous forme sporulée, extrêmement résistante. La source étant tellurique et inépuisable, l'éradication du tétanos est impossible.

L'infection a lieu quand la bactérie pénètre le corps humain via une plaie cutanée ou via le cordon ombilical. En situation d'anaérobiose, la bactérie, sous forme sporulée au niveau de la plaie, produit des toxines. Ces neurotoxines vont passer dans la circulation sanguine et aller interférer avec les neurotransmetteurs et entraîner, après une période d'incubation de 4 à 21 jours, une atteinte neuromusculaire.

Contrairement à la vaccination, l'infection n'est pas immunisante car les toxines n'entraînent pas de production d'anticorps. [4], [7], [8]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

Elle peut se présenter sous 3 formes : la forme généralisée (80% des cas, la plus grave et la plus mortelle, systématique lors de l'atteinte néonatale) ; la forme localisée (limitée à la zone de l'infection) ; la forme céphalique (avec atteinte des paires crâniennes).

Il existe également une forme néonatale, correspondant à un tétanos généralisé, responsable d'une part importante de la mortalité néonatale notamment en Afrique et en Asie. La contamination se fait par le passage de la bactérie via le cordon ombilical. [4]

- Gravité

Les toxines entraînent une atteinte neuromusculaire, provoquant des contractures et des spasmes prédominant au niveau de la mâchoire (trismus non fébrile) puis généralisés avec des convulsions. Cette affection est potentiellement mortelle par asphyxie lorsque les muscles respiratoires sont atteints. Cette infection entraîne une hospitalisation en réanimation prolongée et le taux de létalité est estimé à 30%. [2], [4], [6], [7]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. En 1945, avant le vaccin, on dénombrait 1 000 décès annuels (nombre de cas inconnu) [4]. En 2017, 4 cas et un décès ont été déclarés [1]. Actuellement, les décès surviennent en grande majorité chez des personnes âgées de plus de 70 ans (plus de 75% des cas entre 2005 et 2016) [1], [2], [7]. Cependant, un cas chez un enfant de 13 ans non vacciné par refus des parents a été observé en 2004. La contamination s'est faite par une petite plaie de l'orteil, causée par une écharde [4].

- Dans le monde

En 2017, l'OMS dénombre 12 476 cas rapportés dont 2266 cas de tétanos néonatal. En 1980, 114 251 cas étaient rapportés. [3] L'OMS estime le nombre de décès par tétanos (néonatal et non néonatal) à 73 000 (en 2011).[10]

COUVERTURE VACCINALE

La transmission n'étant pas interhumaine, un taux de couverture vaccinale même élevé ne protège pas la population si la couverture vaccinale individuelle n'est pas complète.

En France

La couverture vaccinale est estimée à 96.1% pour les 3 premières doses en 2016 chez les enfants de 24 mois. Concernant le rappel DTP (alors décennal) chez les plus de 16 ans, elle était estimée en 2012 à 50.5%. [9]

- Dans le monde

Elle est estimée à 85% en 2017 pour les 3 doses premières doses, contre 21% en 1980. 130 pays avaient une couverture vaccinale pour les 3 doses du DTP supérieure à 90%. [3], [5]

- Sources

Littérature grise

1. Données épidémiologiques / Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>
2. ecn-2018-ue6-156-nb.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible sur:

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-156-nb.pdf>

3. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
- 4.

GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination->

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf

5. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>

6. tétanos [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/tetanos>

7. Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos>

8. Vaccins disponibles au Centre médical [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 20 juin 2017].

Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/actualites-epidemiologiques/vaccins-disponibles>

9. Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>

10. donnees_mondiales_vaccination_new.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/donnees_mondiales_vaccination_new.pdf

- La Poliomyélite

I. LE PATHOGÈNE

Les trois types de poliovirus responsables de la maladie (sérotypes 1, 2 et 3) appartiennent au genre des entérovirus. Le réservoir est humain, constitué par les personnes infectées (souvent asymptomatiques). La contamination est inter humaine : soit directe par voie oro-fécale ou via les sécrétions pharyngées, soit indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (le virus résiste plusieurs semaines dans le milieu extérieur). [2], [8] Après contact, les poliovirus se multiplient au niveau du tube digestif, gagnent le système lymphatique et peuvent passer dans le sang ; chez 1 à 2% des sujets atteints, les virus peuvent gagner les tissus nerveux (cornes antérieures de la moelle, SNC, etc.) et provoquer des lésions irréversibles, par destruction des motoneurons. [3] En l'absence de politique vaccinale, le taux d'infection dans les foyers comprenant de jeunes enfants pouvait atteindre 100 %. [2]

L'incubation dure de 3 à 21 jours. La poliomyélite est très contagieuse, surtout 7 à 10 jours avant l'apparition des symptômes et pendant 7 jours après (via le pharynx) et jusque 6 semaines après (via les selles). [3]

La poliomyélite est une maladie immunisante avec une protection durable (à la fois humorale et mucosale). Cependant, l'immunité naturelle est partielle: elle ne protège que du sérotype responsable de l'infection. Il n'y a pas d'immunité croisée contre les autres sérotypes. [10]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

L'infection est essentiellement asymptomatique pour 75% des sujets atteints. [4] Elle peut aussi se traduire par un syndrome grippal (hyperthermie, sensation de malaise, céphalées, troubles digestifs, raideur de la nuque et du dos, fatigue).

En cas d'atteinte des tissus nerveux (1 à 2%), la poliomyélite entraîne une paralysie flasque aiguë. Ces paralysies sont d'extension très variables, touchant un muscle, un membre, ou entraînant une paralysie généralisée avec des troubles respiratoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine de handicaps parfois très lourds. La proportion des infections qui évoluent vers des formes paralytiques est de l'ordre de 1/1 000 chez le petit enfant et de 1/75 chez l'adulte, selon le type de virus en cause et les conditions socio-économiques. [2] Entre 5 et 10 % des patients paralysés meurent lorsque leurs muscles respiratoires sont paralysés. [3] Avant la vaccination, la poliomyélite représentait la principale cause de handicap chez l'enfant. [4]

Certains malades développent, plusieurs décennies après la poliomyélite aiguë, un syndrome « post-polio » qui se caractérise par de nouveaux déficits progressant lentement, de cause mal connue (possiblement lié à la persistance du virus). [3]

Il n'existe pas de traitement spécifique curatif pour la poliomyélite. [4]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. En 1957, 4109 cas ont été déclarés. [6] Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine, et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué. En 1990, pour la première fois, aucun cas de poliomyélite dû à une souche sauvage autochtone n'a été déclaré en France et cette situation persiste jusqu'à ce jour. Un cas importé a été déclaré en 1995. [2]

- Dans le monde

Depuis 1988, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé un objectif d'éradication de la poliomyélite, initialement prévu pour 2000, mais repoussé devant la persistance de foyers épidémiques. [2]

En 1988, l'incidence de la poliomyélite était de plus de 350 000 cas estimés par an. En 1994, grâce à la vaccination, le continent américain (36 pays) a été certifié exempt de poliomyélite, suivi en 2000 par la Région du Pacifique occidental (37 pays et territoires, dont la Chine) et, en juin 2002, par l'Europe (51 pays). Les souches sauvages de sérotype 2 ne circulent plus depuis 1999 et aucun cas associé à celles de type 3 n'a été rapporté depuis novembre 2012. Les seules souches sauvages encore en circulation aujourd'hui seraient donc celles de type 1. La région OMS de l'Asie du Sud-Est a été certifiée exempte de poliomyélite en mars 2014 (11 pays dont l'Indonésie et l'Inde). L'initiative de l'OMS a donc permis de faire diminuer l'incidence de la poliomyélite de plus de 99%. [3]

En 2016, la poliomyélite n'est plus présente que dans 4 pays (principalement l'Afghanistan et le Pakistan) avec 42 cas déclarés dans le monde. En 2017, 96 cas ont été déclarés en Syrie et au Congo. [1], [5], [7]

COUVERTURE VACCINALE

En France

La couverture vaccinale est estimée à 96.1% en 2016 pour les 3 premières doses chez les nourrissons de 24 mois. Concernant le rappel du DTP (initialement décennal) chez les plus de 16 ans, elle était estimée à 50,5% en 2012. [9]

- Dans le monde

Elle est de 85% pour les 3 doses en 2017. [1], [7] La couverture vaccinale insuffisante dans certains pays en développement est à l'origine d'épidémie de poliomyélite soit par importation du virus sauvage à partir de pays où la maladie reste endémique, soit par la circulation de virus dérivés du poliovirus vaccinal devenus virulents par mutation génétique. [3], [6] Voir l'article sur le poliovirus dérivé de souche vaccinale.

Sources

Littérature grise

1. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_poliomyelite.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_poliomyelite.pdf
3. Poliomyélite [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
4. poliomyélite [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>
5. WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2017 Global Summary Reference Time Series: POLIO [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepolio.html
6. Données épidémiologiques / Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses

- / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>
7. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
8. Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite>
9. Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>
10. WER 9112 [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA DIPHTERIE, LE TETANOS ET LA POLIOMYELITE

En Bref

Etant donné l'ancienneté de la vaccination anti-DTP, peu de données issues de revues systématiques ont été identifiées. Les principales données d'efficacité sont issues des données épidémiologiques avec une forte réduction de l'incidence de ces maladies depuis l'introduction de ces vaccinations. Ainsi, on est passé de 45 000 cas de diphtérie en 1945 à quelques cas isolés (principalement importés de pays où la diphtérie circule encore), de 1 000 décès par tétanos en 1945 à 4 cas et 1 décès en 2016. La poliomyélite est actuellement éliminée en France avec l'objectif d'une éradication mondiale (alors que l'incidence oscillait entre 40 et 100 cas par million d'habitants).

I. DONNÉES PROVENANT DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse de Higgins et al., publiée en 2016, évalue l'impact des vaccins BCG, DT-coqueluche à cellule entière et rougeole sur la mortalité toutes causes confondues chez les enfants de moins de 5 ans. Concernant le DT-coqueluche, l'ensemble des études provient de pays en voie de développement (17 études incluses). L'administration du vaccin DT-coqueluche (la plupart du temps associé avec le vaccin antipoliomyélitique oral) est associée à une possible augmentation (effet non significatif) de la mortalité toutes causes confondues : RR = 1.38 [IC 95% : 0.92 à 2.08] selon 10 études observationnelles avec un risque de biais élevé (les 7 autres études ont été retirées de la méta-analyse car le risque de biais était très élevé). Les auteurs indiquent que les résultats ne remettent pas en cause la vaccination DT-coqueluche mais que des essais randomisés (avec un risque de biais plus faible) sont nécessaires pour clarifier ce résultat. [1]

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2015, évalue l'efficacité de la vaccination anti-tétanique des femmes enceintes ou en âge de procréer sur les cas et les décès liés au tétanos néonatal. 2 essais randomisés ont été inclus. [3]

Le premier essai porte sur 1182 naissances (vaccination anti-tétanique VS antigrippale).

- Sur l'ensemble des naissances (n = 1182) :
 - Après au moins une dose de vaccin anti-tétanique, les cas de tétanos néonataux ont diminué : RR = 0.20 [IC 95% : 0.10 à 0.40], avec un niveau de preuve modéré. Cependant, aucun impact significatif n'est retrouvé sur la mortalité (liée au tétanos ou toutes causes confondues)

- Dans les sous-groupes :
 - Pour les femmes n'ayant reçu qu'une dose unique (sous-groupe de 494 naissances), la vaccination n'avait pas d'efficacité significative sur les décès par tétanos néonatal: RR = 0.57 [IC 95% : 0.26 à 1.24], ni sur les décès toutes causes confondues : RR = 1.08 [IC 95% : 0.65 à 1.79], avec un niveau de preuve faible.
 - Par contre, l'administration de 2 ou 3 doses de vaccin anti-tétanique, offre une protection significative contre les décès par tétanos néonatal : RR = 0.02 [IC 95% : 0.00 à 0.30] et contre les décès néonataux toutes causes confondues : RR = 0.31 [IC 95% 0.17 à 0.55], sur un sous-groupe de 688 naissances avec un niveau de preuve modéré.

Le deuxième essai porte sur 8641 nouveau-nés (vaccination anti-tétanique et diphtérique VS anti-choléra). Après une ou deux doses, la mortalité néonatale était réduite dans le groupe vaccination anti-tétanique et diphtérique dans les 28 premiers jours de vie : RR = 0.68 [IC 95% : 0.56 à 0.82] ainsi que pour la mortalité néonatale entre le 4e et 14e jour après la naissance : RR = 0.38 [IC 95% 0.27 à 0.55], avec un niveau de preuve de faible qualité.

La méta-analyse de Blencowe et al., publiée en 2010, évalue l'impact de la vaccination anti-tétanique des femmes en âge de procréer ou enceintes sur la mortalité liée au tétanos néonatal. La vaccination des femmes enceintes ou en âge de procréer avec au moins deux doses d'anatoxine tétanique réduit la mortalité par tétanos néonatal de 94% [IC 95% : 80 à 98%] selon 2 études provenant de pays à faibles revenus sur 2146 naissances, avec un niveau de preuve modéré. Les données des 5 autres études non incluses dans la méta-analyse, retrouvent également un effet bénéfique similaire. Les auteurs concluent à un effet très important de la vaccination par l'anatoxine tétanique sur la réduction de la mortalité néonatale due au tétanos néonatal. [2]

LA DIPHTÉRIE

La majorité des données permettant d'estimer l'efficacité du vaccin diphtérique provient d'études cas-témoins de pays de l'ex-Union Soviétique dans les années 90, réalisées en situation d'épidémie. Ces études estiment qu'après les 3 doses de primo-vaccination du vaccin anti-diphtérique, l'efficacité protectrice est de 95,5% (IC 95% : 92,1 à 97,4%) chez les enfants de moins de 15 ans. L'immunité est conférée dès la deuxième injection et persiste au moins 5 ans après le rappel. [4], [8], [11]

Les dernières études suggèrent une durée de protection pour les adultes beaucoup plus longue que celle précédemment estimée (demi-vie des anticorps diphtériques de 19 ans). Le seuil sérologique de protection est fixé à 0,1 UI/ml. [8]

[Figure 2 : Epidémiologie de la diphtérie en France, 1945 à 2014]

En France, la dernière épidémie de Diphtérie date des années 1940. Grâce à la vaccination généralisée en 1945, le nombre de cas est passé de 45'000 dont 3'000 morts en 1945 à quelques cas isolés après 1990 dont aucun décès (cas importés de pays où la diphtérie circule encore, par des adultes non ou mal vaccinés; ou cas de *Corynebacterium*

ulcerans tox +).[4], [6] Actuellement, la bonne couverture vaccinale des enfants pour la diphtérie permet de créer un effet protecteur contre les épidémies de Diphtérie (notamment de l'Est de l'Europe).

Les mêmes courbes sont retrouvées aux Etats Unis [5], [9], [10] et au Royaume Uni [7] après l'introduction du vaccin.

[Figure 3 : Epidémiologie de la diphtérie au Royaume Uni, 1914 à 2003]

[Figure 4 : Epidémiologie de la diphtérie aux Etats-Unis, 1940 à 2010]

Certains pays ayant connu une chute de leur couverture vaccinale ont connu des épidémies, comme les pays de l'Union Soviétique dans les années 1990, rappelant ainsi l'importance de maintenir une couverture vaccinale optimale. [5], [6]

Le vaccin anti-diphtérique fait partie du Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'OMS. Dans le monde, au cours de la période 1980 – 2000, le nombre de notification a diminué de 90%. [11]

LE TETANOS

Le seuil de protection retenu est de 10 mUI/ml. Il existe une corrélation entre la protection vis-à-vis de la maladie et le titre d'anticorps. L'infection, contrairement au vaccin, ne confère aucune protection car elle n'entraîne pas de production d'anticorps. [14], [17] La concentration et l'avidité des anticorps ainsi que la durée de la protection dépendent d'un certain nombre de facteurs, notamment de l'âge des vaccinés, du nombre de doses reçues et de l'intervalle entre ces doses : [19]

Trois doses de DTC au cours de la petite enfance confèrent une protection pendant 3 à 5 ans et induisent l'immunité chez presque 100% des vaccinés ;

Le rappel au début de l'enfance protège pendant l'adolescence ;

Et les rappels supplémentaires à l'âge adulte peuvent induire une immunité pendant 20 à 30 ans.

Le sérum antitétanique offre une protection immédiate mais à court terme uniquement.

Les vaccins antitétaniques sont préparés à partir de l'anatoxine tétanique, une neurotoxine modifiée qui induit la production d'une antitoxine protectrice. La mère ainsi vaccinée transmet l'antitoxine par voie placentaire à son fœtus, prévenant tout risque de tétanos néonatal. [19]

[Figure 5 : Epidémiologie du tétanos en France, 1960 à 2015]

En France, le nombre de cas et la mortalité du tétanos ont considérablement chuté avec la vaccination. En 1945, soit cinq ans après le début de la vaccination, environ 1 000 décès par tétanos étaient déclarés ; en 1975, 369 cas et 171 décès étaient recensés et en 2016, 4 cas et 1 décès. [12], [16]

De 2005 à 2016, 108 cas de tétanos ont été déclarés en France. Ils concernent principalement des sujets âgés non vaccinés ou dont le dernier rappel était très ancien (82 cas sur 108 avaient plus de 70 ans contre 13 cas sur 108 avant

l'âge de 50 ans). [12], [16] Au Royaume-Uni et aux États-Unis, la même répartition est observée avec une majorité de déclarations chez des sujets âgés. [13], [15], [18]

Dans le monde, le nombre estimé de décès par le tétanos maternel et néonatal est passé de 800 000 dans les années 80 à 180 000 en 2002 suite au programme de vaccination de l'OMS. [11]

[Figure 6 : Epidémiologie du Tétanos au Royaume Uni, 1985 à 2004]

[Figure 7 : Epidémiologie - âge de distribution des cas de tétanos aux Etats-Unis entre 2001 et 2008]

LA POLIOMYÉLITE

Après administration du vaccin inactivé, les anticorps neutralisants sériques apparaissent dès la deuxième injection et persistent au moins cinq ans après la primo-vaccination. Après la dose de rappel vers 6 ans, les anticorps neutralisants semblent persister pendant des décennies. [28] L'efficacité protectrice du vaccin inactivé dans sa version initiale a été démontrée dans un essai contrôlé en 1955 chez 400 000 enfants. L'efficacité calculée du vaccin inactivé était comprise entre 80 et 90% (71 cas de paralysies poliomyélitiques dans le groupe vacciné contre 445 dans le groupe témoin non vacciné). [22], [27] Cette efficacité a été confirmée dans des essais cliniques ultérieurs.[28]

Selon le CDC, 90% des sujets vaccinés développent une immunité protectrice après 2 doses et 99% après 3 doses (la protection contre la poliomyélite paralysante étant corrélée à la présence d'anticorps). [25]

En comparaison au vaccin oral, le vaccin inactivé engendre une immunité muco-sale digestive moindre. Les sujets vaccinés par le vaccin inactivé sont donc plus susceptibles d'être atteints par le poliovirus sauvage que les sujets vaccinés par le vaccin oral. [25]

Depuis 1988, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé un objectif d'éradication de la poliomyélite, initialement prévu pour 2000, puis repoussé successivement en raison de l'exportation de cas depuis les pays endémiques, suivie dans certains cas d'une reprise de la transmission. Toutefois, le nombre de cas de poliomyélite dans le monde est passé de 35'251 en 1988 à 42 en 2016. [22], [29]

[Figure 8 : Epidémiologie de la poliomyélite en France, 1950 à 2005]

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. En 1957, 4109 cas ont été déclarés. [20] Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine, et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué. [22]

Le dernier cas de poliomyélite autochtone remonte à 1989 et le dernier cas importé en 1995, tous deux concernant des adultes. Le dernier isolement de poliovirus sauvage chez un sujet n'ayant pas voyagé récemment remonte aussi à 1989. [20]

[Figure 9 : Epidémiologie de la poliomyélite au Royaume Uni, 1912 à 2006]

Au Royaume-Uni, le nombre de déclarations de poliomyélite paralytique variait de 500 à 1500 cas avant 1950, avec un pic épidémique à 8000 déclarations annuelles dans les années 1950. La vaccination par le vaccin inactivé puis par le vaccin oral vivant atténué a permis l'élimination de la poliomyélite avec le dernier cas déclaré de poliomyélite naturelle non importée en 1984.[21]

[Figure 10 : Epidémiologie de la poliomyélite aux Etats-Unis, 1950 à 2011]

Des résultats identiques ont été obtenus aux États-Unis avec la vaccination. [23], [25], [26]

Le principal risque est la réintroduction du virus dans notre pays à partir de cas importés de pays endémiques. Ainsi, le poliovirus est doublement surveillé : par la déclaration obligatoire (identification biologique ou cas suspect de poliomyélite) et par le système de surveillance des entérovirus. [20]

Le risque de poliomyélite associée à la vaccination (par des souches dérivées du vaccin) représente 1 cas pour 2 à 3 millions de doses de vaccin oral. Les nouvelles recommandations internationales vont limiter ce risque.

Sources

Revues systématiques

- Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 13 oct 2016;355:i5170. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. avr 2010;39 Suppl 1:i102-109. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2015;(7):CD002959. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●

Diphthérie : littérature grise

- diphthérie [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphtherie?gclid=CjwKEAjw1a3KBRCY9cfsmdmWgQ0SJAATUZ8buEVmdN-1qaNvvHWPcCnrs0nnQ8co3-S5JP1JGn2QBRoCLOHw_wcB#xtor=SEC-5-GOO-

[Vaccin_Dipht%C3%A9rie]--S-

[%2Bvaccin%20%2Bdipht%C3%A9rie]

- Pinkbook [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
- fiche-diphtherie_2015.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche-diphtherie_2015.pdf
- Green-Book-Chapter-15.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf
- Vaccination contre la diphthérie [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_diphtherie.pdf
- hs-18.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur:

<https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>

10. reported-cases.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur:

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>

11. pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper.pdf

Tétanos : littérature grise

12. Données épidémiologiques / Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>

13. Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148506/Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf

14. Vaccination contre le tétanos [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf

15. reported-cases.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>

16. tétanos [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/tetanos>

17. Tétanos | Société Française de Pédiatrie [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <http://sfpediatrie.com/node/9000>

18. Tetanus [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>

19. WER 8120 [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2006/wer8120.pdf?ua=1>

Poliomyélite : littérature grise

20. Données épidémiologiques / Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur:

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

21. Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148141/Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf

22. Vaccination contre la poliomyélite [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_poliomyelite.pdf

23. hs-18.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>

24. poliomyélite [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>

25. Poliomyelitis [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>

26. reported-cases.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>

27. Poliomyelitis [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf?ua=1

28. WER 9112 [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>

29. Global profil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LA DIPHTERIE, LE TETANOS ET LA POLIOMYELITE

LA DIPHTERIE

Le vaccin est constitué de l'anatoxine diphtérique inactivée dans le formol. [3] La préparation est adsorbée sur sels d'aluminium pour améliorer son immunogénicité. Il existe sous deux formes, la valence D (à 30UI) pour la vaccination des enfants < 10 ans et la valence d (à 2UI) pour la vaccination des enfants > 10 ans. Il n'existe pas de vaccin monovalent D disponible en France. Il existe un vaccin DT, disponible sur demande du médecin au fabricant SANOFI PASTEUR, délivré alors sous forme d'un kit, comprenant également le vaccin anti-poliomyélitique. [2]

LE TÉTANOS

Le vaccin est constitué de l'anatoxine tétanique inactivée dans le formol. La préparation est adsorbée dans l'hydroxyde ou le phosphate d'aluminium. [3]

LA POLIOMYÉLITE

Le vaccin Inactivé est préparé à partir de trois souches de polio-virus (40UI d'antigènes D de la souche I ou Mahoney, 8UI de la II ou MEF1, et 32 UI de la III ou Saukett). Les souches virales sont cultivées sur des lignées cellulaires continues Vero (isolées à partir de cellules épithéliales de rein de singe vert). Elles sont inactivées par formol. Le vaccin oral (souches de polio-virus Sabin) sera prochainement abandonné à l'échelle mondiale par l'OMS en faveur du vaccin inactivé. [4]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvant
Vaccin tétanique pasteur Vaccin tétanique adsorbé.	Anatoxine tétanique hydratée \geq 40 UI	Solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau ppi)	adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg Al)
DTVax Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé - Disponible sur demande adressée par le médecin au laboratoire pour les personnes souhaitant que leurs enfants ne reçoivent que les vaccins obligatoires	Anatoxine diphtérique : \geq 30 U.I. Anatoxine tétanique : \geq 40 U.I.	Thiomersal Solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique et eau ppi)	adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg)
Imovax Polio Vaccin poliomyélitique inactivé	Virus poliomyélitique inactivé de type 1 (souche Mahoney) : 40 UD Virus poliomyélitique inactivé de type 2 (souche MEF-1) : 8 UD Virus poliomyélitique inactivé de type 3 (souche Saukett) : 32 UD	2-phénoxyéthanol formaldéhyde, milieu 199 de Hanks acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	

Repevax Vaccin diphtérique (contenu réduit en antigène), tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique ≥ 2 UI Anatoxine tétanique ≥ 20 UI Antigènes coquelucheux : - Anatoxine coquelucheuse : 2,5 μ g - Hémagglutinine filamenteuse : 5 μ g - Fimbriae types 2+3 : 5 μ g - Pertactine : 3 μ g Virus poliomyélitique de type 1 (inactivé) : 40 UD Virus poliomyélitique de type 2 (inactivé) : 8 UD Virus poliomyélitique de type 3 (inactivé) : 32 UD	Phénoxyéthanol Polysorbate 80 Eau ppi A l'état de traces Formaldéhyde Glutaraldéhyde Streptomycine Néomycine Polymyxine B Albumine de sérum bovin Eau ppi	Adsorbé sur phosphate d'aluminium : 1,5 mg (soit 0,33 mg d'aluminium)
Revaxis Vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique ≥ 2 UI Anatoxine tétanique ≥ 20 UI Virus poliomyélitique (inactivé) : - de type 1 (souche Mahoney) : 40 UD - de type 2 (souche MEF-1) : 8 UD - de type 3 (souche Saukett) : 32 UD	Phénoxyéthanol, formaldéhyde, acide acétique ou hydroxyde de sodium milieu 199 Hanks (acides aminés, sels minéraux, vitamines et eau ppi)	Hydroxyde d'aluminium (0,35 mg)
InfanrixTetra Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, adsorbé	Anatoxine diphtérique ≥ 30 UI (1) Anatoxine tétanique ≥ 40 UI (1) Antigènes de Bordetella pertussis : - Anatoxine pertussique : 25 μ g - Hémagglutinine filamenteuse (1) : 25 μ g - Pertactine (1) : 8 μ g Virus poliomyélitique (inactivé) : type 1 (souche Mahoney) : 40 UD, type 2 (souche MEF-1) : 8 UD, type 3 (souche Saukett) : 32 UD	Chlorure de sodium Milieu M199 (acides aminés, sels minéraux et vitamines) Eau ppi	(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté : 0,5 milligrammes Al ³⁺
Tétravac-acellulaire Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique ≥ 30 UI Anatoxine tétanique ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis : - Anatoxine pertussique : 25 μ g - Hémagglutinine filamenteuse : 25 μ g Virus poliomyélitique de type 1 inactivé : 40 UD, virus poliomyélitique de type 2 inactivé : 8 UD, virus poliomyélitique de type 3 inactivé : 32 UD	Milieu de Hanks sans rouge de phénol Acide acétique et/ou hydroxyde de sodium Formaldéhyde Phénoxyéthanol Ethanol Eau ppi	Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg).
BoostrixTetra Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique ≥ 2 UI Anatoxine tétanique ≥ 20 UI Antigènes de Bordetella pertussis : - anatoxine pertussique 8 μ g - hémagglutinine filamenteuse 8 μ g - pertactine 2,5 μ g Virus poliomyélitique inactivé : - type 1 (souche Mahoney) 40 UD - type 2 (souche MEF-1) 8 UD - type 3 (souche Saukett) 32 UD	Milieu M199 Chlorure de sodium Eau ppi Résidus : néomycine et polymyxine	Virus poliomyélitique inactivé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (total : 0,3 mg Al ³⁺) et phosphate d'aluminium (total : 0,2 mg Al ³⁺)
InfanrixQuinta Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, adsorbés, poliomyélitique inactivé et vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué	Composants de la suspension Anatoxine diphtérique (1) ≥ 30 UI ; Anatoxine tétanique (1) ≥ 40 UI ; Antigènes de Bordetella pertussis : - Anatoxine pertussique (1) : 25 μ g - Hémagglutinine filamenteuse (1) : 25 μ g - Pertactine (1) : 8 μ g Virus poliomyélitique de type 1 inactivé produit sur des cellules VERO : 40 UD ; Virus poliomyélitique de type 2 inactivé produit sur des cellules VERO : 8 UD ; Virus poliomyélitique de type 3 inactivé produit sur des cellules VERO : 32 UD ; Composant de la poudre Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 μ g ; conjugué à la protéine	Poudre lactose anhydre Suspension chlorure de sodium milieu M 199 eau ppi Traces de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B	(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,5 milligrammes Al ³⁺

	tétanique : 30 µg.		
Pentavac Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique (inactivé), (adsorbé) et vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué.	Anatoxine diphtérique (1) : 30 UI Anatoxine tétanique (1) : 40 UI ; Antigènes de Bordetella pertussis : - Anatoxine pertussique (1) : 25 µg - Hémagglutinine filamenteuse (1) : 25 µg Virus poliomyélitique de type 1 inactivé produit sur des cellules VERO : 40 UD ; Virus poliomyélitique de type 2 inactivé produit sur des cellules VERO : 8 UD ; Virus poliomyélitique de type 3 inactivé produit sur des cellules VERO : 32 UD ; Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 µg Conjugué à la protéine tétanique : 18-30µg	Saccharose, trométamol, milieu de Hanks sans rouge de phénol, acide acétique et/ou hydroxyde de sodium formaldéhyde, phénoxyéthanol, eau ppi.	(1) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)
InfanrixHexa Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux acellulaire, multicomposé (Ca), de l'hépatite B (ADNr ; HepB), poliomyélitique inactivé (P) et d'Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué (adsorbé)	Anatoxine diphtérique (1) ≥ 30 UI Anatoxine tétanique (1) ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis -Anatoxine pertussique (1) : 25 µg -Hémagglutinine filamenteuse (1) : 25 µg -Pertactine (1) : 8 µg Antigène de surface du virus de l'hépatite B : 10 µg Virus poliomyélitiques inactivés : type 1 (souche Mahoney) : 40 UD, type 2 (souche MEF-1) : 8 UD, type 3 (souche Saukett) : 32 UD Polyoside d'Haemophilus type b (phosphate de polyribosylribitol) : 10 µg Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg	Poudre Hib Lactose anhydre. Suspension DTCa-HeB-P Chlorure de sodium Milieu 199 Eau ppi Traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine	(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)3] : 0,5 mg Al3+
Hexyon Vaccin contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae b, hépatite B	Anatoxine diphtérique ≥ 20 UI Anatoxine tétanique ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis - Anatoxine pertussique : 25 µg - Hémagglutinine filamenteuse : 25 µg Virus poliomyélitique (inactivé) produit sur cellules Vero : type 1 (Mahoney) : 40 UD, type 2 (MEF-1) : 8 UD, type 3 (Saukett) : 32 UD Antigène de surface de l'hépatite B : 10 µg Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (Phosphate de polyribosyl ribitol) (12 µg), conjugué à la protéine tétanique (22-36 µg)	Phosphate disodique Phosphate monopotassique Trométamol Saccharose Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine Eau ppi Traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B	Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)

Sources

1. Base de données publique des médicaments - rechercher un médicament - ANSM [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/#!accueil>
2. DT VAX, Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé (Suspension injectable en flacon multidose) - Rupture de stock - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DT-VAX-Vaccin-diphterique-et-tetanique-adsorbe-Suspension-injectable-en-flacon-multidose-Rupture-de-stock>
3. May_2014_DTP_final_FR.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1
4. May_2014_Polio_final_FR.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1
5. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>

LA COQUELUCHE

I. LE PATHOGENE

La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne, d'évolution longue et très contagieuse. Deux bactéries du genre des *Bordetella* sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'être humain : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*. Actuellement les populations particulièrement concernées par cette pathologie sont les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés (protection maternelle très brève et vaccination efficace à partir de la 2ème injection) et les adolescents-adultes dont la protection immunitaire n'est pas suffisante (couverture vaccinale non optimale, absence de souche circulante). [5] La maladie coquelucheuse ne confère pas une immunité à vie (environ 10 à 15 ans). Il est donc possible de la contracter plusieurs fois dans sa vie (surtout dans les pays où la bactérie circule moins grâce à la vaccination). [1], [2]

La coqueluche est une toxi-infection : la bactérie produit le long de l'appareil respiratoire des facteurs de virulence, dont la toxine pertussique à tropisme respiratoire et neurologique, qui engendre une nécrose des cellules ciliées bronchiques.

L'incubation dure de 7 à 10 jours. [2] La contagiosité est maximale au début de l'infection. Elle persiste en diminuant pendant 3 semaines. Le taux de reproduction de base R_0 est de 15 à 17. [2]

La contamination est interhumaine, par voie aérienne via des gouttelettes de salives émises lors des épisodes de toux par des personnes infectées (entre enfants dans les pays sans vaccination recommandée ; et d'adultes à nourrissons dans les pays recommandant la vaccination). La transmission s'effectue essentiellement dans la famille ou dans les collectivités. [5]

[Figure 11 : Principales sources de contamination pour la coqueluche]

Les dernières études rapportent que les principales sources de contamination pour la coqueluche pour le nourrisson sont les parents et l'entourage familial. [1]

Les cas de coqueluche chez les adultes s'expliquent par le changement épidémiologique de l'âge des sujets infectés dans les pays avec une bonne couverture vaccinale. Les adolescents et les adultes développent la coqueluche du fait de la perte à moyen terme de la protection vaccinale (durée de protection de 12 ans environ) et de l'absence de contact avec la bactérie qui provoquerait un rappel immunitaire (lié à la bonne couverture vaccinale). De plus, ces cas à l'âge adulte sont plus difficiles à repérer car moins typiques que l'infection du nourrisson.

Les données recueillies indiquent que les souches de *B. Pertussis* ont évolué entre l'aire pré-vaccinale et l'aire post-vaccinale, avec une modification du patrimoine génétique de la bactérie concernant les facteurs de virulence. Cependant, même si l'immunité pourrait théoriquement diminuer, il n'a pas été constaté de variation importante de l'efficacité des vaccins acellulaires sur le terrain malgré cette dérive antigénique. [11]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

[Figure 12 : Signes cliniques de la coqueluche]

La coqueluche clinique typique se caractérise par trois phases :

une phase d'incubation asymptomatique de 7 à 10 jours, suivie d'une phase catarrhale avec une rhinorrhée atypique de 1 à 2 semaines environ ;

une phase paroxystique qui se caractérise par une toux persistante de plus de 7 jours, sans fièvre dans la majorité des cas ; avec quintes épuisantes et répétées, associées à une reprise inspiratoire difficile, des apnées, des accès de cyanose, ou encore des vomissements survenant après les quintes. Cette phase dure de 3 à 8 semaines. Chez les adolescents et adultes une recrudescence nocturne est observée dans la majorité des cas ;

enfin la phase de convalescence qui peut durer de 4 à 12 semaines. [2], [3], [4]

La coqueluche de l'adolescent et de l'adulte est moins typique.

- Gravité

Elle est particulièrement sévère, voire mortelle, pour les nourrissons de moins de 6 mois et les personnes à risque telles les femmes enceintes et les personnes âgées. Les complications de la coqueluche sont essentiellement pulmonaires : quintes asphyxiantes, apnées, atélectasies par obstruction bronchique, surinfections broncho-pulmonaires.

Chez les jeunes enfants, les complications majeures sont des pneumopathies ou des affections neurologiques (crises convulsives, encéphalites). [3] Les quintes de toux chez les nourrissons de moins de 3 mois sont mal tolérées sur les plans : cardiorespiratoire (accès de cyanose, apnée, bradycardie), neurologique (malaise grave, trouble de conscience, convulsion) et digestif (vomissement, déshydratation et dénutrition). En 2001, la coqueluche restait la première cause de mortalité par infection bactérienne chez les enfants de moins de 3 mois. [9]

La coqueluche maligne touche principalement le nourrisson âgé de moins de 3 mois. Elle se définit par une tachycardie importante permanente, une dyspnée avec insuffisance respiratoire précoce, une atteinte neurologique (encéphalopathie coquelucheuse : état de mal convulsif, troubles sensoriels et moteurs séquellaires), suivie d'une défaillance multi viscérale. Elle est mortelle dans 1/3 des cas et 1/3 restent séquellaires. [1]

EPIDÉMIOLOGIE

Dans le monde

L'incidence de la coqueluche a diminué dans les pays ayant choisi la vaccination généralisée des jeunes enfants. Ces chiffres sont très sous-estimés car de nombreux pays n'ont pas de système de surveillance. [3], [10] En 2017, l'OMS dénombre 143 963 cas de coqueluche déclarés. [8] Cependant, le nombre réel de cas estimé est de 40 à 60 millions de cas par an, dont 300 000 décès par an, principalement dans les pays en développement. [3]

Des cycles épidémiques sont enregistrés tous les 2 à 5 ans, même depuis l'introduction de programmes de vaccination efficaces et l'obtention d'une forte couverture vaccinale. [11]

- **En France**

[Figure 13 : Epidémiologie - distribution par âge des cas de coqueluche, réseau Renacoq, 2004 à 2009]

Dans les années 1950, il y avait environ 50 à 80 000 cas de coqueluche par an dont 800 à 1000 décès. La morbi-mortalité était très importante pour les enfants de bas âge. L'épidémiologie chez l'adulte n'est pas connue à cette époque, mais probablement très faible car la bactérie étant circulante, les adultes bénéficiaient de rappels réguliers naturels. [1]

La vaccination a été introduite en 1959, avec une amélioration de la couverture vaccinale suite à son association avec le vaccin anti-DTP en 1966. [9]

La France a arrêté la déclaration obligatoire en 1986 et a opté pour une surveillance hospitalière pédiatrique volontaire par le réseau Renacoq en 1996, avec une définition biologique des cas. [2] Les cas groupés doivent être notifiés à l'ARS. [5]

Entre 1996 et 2012, environ 10'000 cas de coqueluche sont survenus chez des nourrissons de moins de 6 mois en France. [4] Selon le réseau Renacoq en 2015, 128 cas de coqueluche chez les moins de 17 ans ont été déclarés, dont 47 chez des enfants de moins de 6 mois. Parmi ces enfants, 89% ont été hospitalisés et 38% ont été hospitalisés en réanimation ; aucun n'est décédé; 64% n'avaient reçu aucune dose vaccinale ; 56% des contamineurs étaient leurs parents. [7]

COUVERTURE VACCINALE

Dans le monde

Elle est estimée à 85% en 2017 pour les 3 doses. [8] Le vaccin anti-coquelucheux a été inclus dans le programme élargi de vaccination (PEV) depuis sa conception en 1974. [11]

- **En France**

En 2016, 95.8% des nourrissons de 24 mois ont bénéficié des 3 doses vaccinales et 83.2% [IC 95 %: 81.4 à 85.1%] des enfants de 11 ans ont eu leur rappel vaccinal sur la période scolaire 2014-2015. [6]

- **Sources**

Littérature grise

1. 2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
2. actu_dans-la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://www.sp2a.fr/pdf/CFP2A-2013/sec-aspir-vm/actu_dans-la%20coqueluche.pdf
3. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
4. coqueluche [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/coqueluche>
5. Coqueluche / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Coqueluche>
6. Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>
7. Données épidémiologiques / Coqueluche / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Coqueluche/Donnees-epidemiologiques>
8. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
9. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf
10. WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2017 Global Summary Reference Time Series: PERTUSSIS [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html
11. wer9035.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA COQUELUCHE

En Bref

Les programmes de vaccination au cours des décennies ont considérablement diminué le nombre de cas et la mortalité de la coqueluche. Dans les années 1950 en France, on estimait entre 50 et 80.000 cas de coqueluche par an contre 128 cas déclarés en 2015 selon le réseau Rénacoq. Les vaccins acellulaires ont remplacé en France les vaccins à germes entiers à la fin des années 90 pour leur meilleure tolérance.

L'efficacité de la vaccination acellulaire varie entre 80 et 90% chez l'enfant. Elle est maximale les deux premières années suivant la primo-vaccination, puis diminue progressivement. Ainsi, la durée de protection est estimée entre 5 et 10 ans selon la plupart des études, nécessitant des doses de rappel régulières. Chez l'adolescent et l'adulte, la vaccination acellulaire a également prouvé son efficacité protectrice, qui varie selon les études de 65 à 92% initialement avant de décroître également (4 à 10 ans).

En revanche, l'immunité collective protège peu de la coqueluche car la maladie se propage facilement, le vaccin n'empêche pas la colonisation par la bactérie et la protection vaccinale diminue avec le temps. Ainsi, il n'y a pas de preuve solide d'un impact majeur sur les nourrissons de la vaccination systématique des adolescents (11-13 ans) et des adultes (25 ans).

- Introduction

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCIN

Les vaccins acellulaires (Ca)

Il s'agit de vaccins sous-unitaires composés de plusieurs antigènes inactivés de Bordetella Pertussis. La teneur en antigènes dans le vaccin varie selon s'il est destiné au nourrisson et l'enfant (dose entière Ca) ou à l'adolescent et l'adulte (dose réduite ca).[9] Ce sont les seuls actuellement disponibles en France, et sont présentés sous formes combinés. [4][5][6]

- Les vaccins à germes entiers (Ce)

Il s'agit de vaccins entiers inactivés composés du bacille Bordetella pertussis cultivé puis inactivé par la chaleur ou traité par le formol.[10] Ces vaccins sont plus réactogènes que les vaccins acellulaires et ne sont plus recommandés en France. [6][7]

SPECIFICITES DE LA VACCINATION

Il n'y a pas de corrélation qui ait été établie entre le taux d'anticorps produit par le vaccin à germes entiers et la protection contre la coqueluche, même s'il est supposé que la présence d'anticorps contre l'antigène "toxine coquelucheuse" jouerait un rôle dans la protection contre les formes graves de la maladie chez le nourrisson. Concernant les vaccins acellulaires, la contribution exacte des différents antigènes qui entrent dans leur composition n'est pas clairement connue.[10]

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

La vaccination anti-coqueluche a été introduite en France en 1959. Sa couverture vaccinale s'est principalement améliorée en 1966 avec son association aux vaccins Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite. Les premiers vaccins utilisés étaient ceux à germes entiers inactivés. [1]

L'association d'une bonne couverture vaccinale des nourrissons, de l'efficacité limitée du vaccin dans le temps et d'une diminution de la circulation de la bactérie a modifié l'épidémiologie de la maladie dans les années 90. La proportion de cas de coqueluche chez les adolescents et les adultes a augmenté (avec une présentation clinique atypique), à l'origine d'une augmentation de la contamination des nourrissons très jeunes non vaccinés.

C'est pourquoi en 1990, l'âge du début de la primovaccination a été fixé à l'âge de 2 mois afin de limiter l'atteinte des nourrissons. Des rappels étaient également nécessaires chez l'adolescent et l'adulte, mais les vaccins à germes entiers (Ce) limitaient cette possibilité au vu de leurs effets indésirables fréquents, parfois graves.

En 1996 arrivent sur le marché de nouveaux vaccins dits "acellulaires" efficaces et beaucoup mieux tolérés, créés au Japon suite aux décès de deux enfants suspectés d'être en lien avec le vaccin à germes entiers. Cette avancée a permis l'introduction d'une vaccination de rappel à 11-13 ans depuis 1998, puis celles des jeunes adultes et futurs parents à 25 ans depuis 2004 ainsi que la stratégie du cocooning (entourage du nourrisson dans ses 6 premiers mois, avec revaccination si besoin des adultes ayant reçu une dose de vaccin depuis plus de 10 ans). [4][8]

IMMUNITÉ NATURELLE

Après une infection naturelle par la coqueluche, on retrouve des anticorps chez 80 à 85% des individus, dont le titre n'est pas bien corrélé à la protection clinique apportée. De plus, la maladie coquelucheuse ne confère pas une immunité à vie : l'immunité naturelle après une infection serait de l'ordre d'une dizaine d'années, bien que difficile à déterminer. [7][10]. Il est donc possible de la contracter plusieurs fois au cours de sa vie, conférant des rappels naturels. [2][3]

Par ailleurs, malgré un passage placentaire des anticorps anticoquelucheux, la plupart des nourrissons ne semblent pas être protégés contre la maladie clinique pendant les premiers mois de vie à moins que leur mère n'ait été récemment vaccinée (probablement dû à la faiblesse ou l'insuffisance du titre d'anticorps transférés). [10]

SOURCES

Littérature grise

1. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre la coqueluche.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf)

2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf

2. Aide-mémoire / Coqueluche / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Coqueluche/Aide-memoire>

3. Coqueluche [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>

4. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>

5. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%>

E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=3&search-by-age=&age_unit=ans¬_commercialized=true&commit=Chercher

6. Vaccination contre la coqueluche : quels vaccins ?... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5689-vaccination-contre-la-coqueluche-quels-vaccins-quelle-strategie>

7. calendrier_vaccinations_2018.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

8. actu_dans-la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: http://www.sp2a.fr/pdf/CFP2A-2013/sec-aspip-vm/actu_dans-la%20coqueluche.pdf

9. 1715.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1715.pdf>

10. wer9035.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

Données de la littérature

Les recherches ont été menées sur l'efficacité des vaccins acellulaires selon les recommandations vaccinales actuelles en population générale. Les vaccins à germe entiers ne sont pas recommandés en France de même que la vaccination pendant la grossesse, et donc les études ont été exclues. A noter que du fait de la variabilité des schémas vaccinaux dans le monde (plus de 80 différents), des différents types de vaccins et de la composition variable des vaccins (nombre de composés antigéniques), la réalisation de méta-analyses est difficile.

La méta-analyse de Chit et al., publiée en 2018, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la durée de protection conférées par les vaccins anti-coquelucheux acellulaires. 7 études ont été incluses au total. Les schémas vaccinaux étudiés sont ceux en vigueur aux Etats-Unis. Les principaux résultats sont les suivants (comparés à l'absence de vaccination) : [9]

La série de vaccination dans l'enfance (5 doses jusqu'à 5 ans) a une efficacité vaccinale absolue estimée à 91% [IC95%: 87-95%] dans les 2 premières années suivant l'achèvement de la série. Celle-ci diminue de 9.6% chaque année, et atteint 61% [IC95%: 44-73] 6 ans après (soit environ à l'âge de 11 ans).

L'efficacité vaccinale initiale du rappel à l'adolescence (entre 11 et 18 ans) est de 85% [IC95%: 84-86%] et baisse de 11.7% [IC95%: 11.1-12.3%] chaque année. Ainsi 7 ans après (soit vers 18 ans), l'efficacité absolue contre la coqueluche n'est plus que de 28% [IC95%: 27-29].

Les auteurs concluent que l'efficacité du vaccin anticoquelucheux est élevée, mais celle-ci diminue au fil du temps.

La méta-analyse de Fulton et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité des différents vaccins acellulaires et à germes entiers disponibles en 2016 dans les 3 ans suivant la primo-vaccination (3 doses) contre la coqueluche typique ou sévère tel que défini par l'OMS. 2 ECR et 8 autres études évaluant l'efficacité des vaccins acellulaires chez les enfants de moins de 5 ans ont été inclus : [1]

La méta-analyse des 2 ECR évaluant l'efficacité de vaccins acellulaires (l'un à 3 composants et l'autre à 5 composants antigéniques) retrouve une efficacité vaccinale globale de 84% [IC95%: 81-87%] (hétérogénéité non significative).

5 études d'efficacité (études cas-témoins et cohortes) des 8 autres études ont été incluses pour une seconde méta-analyse dont l'estimation d'efficacité n'a pas pu être effectuée devant l'hétérogénéité des études. Cependant, l'efficacité vaccinale de ces 5 études variait entre 74% [IC95%: 51-86%] et 97% [IC95%: 91-99]. Les 3 autres études étaient estimées de trop faible qualité pour être considérées.

Les auteurs concluent que tous les vaccins actuellement disponibles, acellulaires ou à germes entiers, sont efficaces dans la prévention de la coqueluche (tel que défini par l'OMS) à court terme chez les enfants de moins de 6 ans. L'estimation ponctuelle de l'efficacité des acellulaires actuellement disponibles était néanmoins plus faible que les vaccins à germes entiers.

La méta-analyse de McGirr et al., publiée en 2016, évalue la durée de l'immunité protectrice conférée par une série de vaccination infantile de 3 ou 5 doses de DTCa (dose pédiatrique) contre la coqueluche. 11 études (6 évaluant un schéma à 3 doses et 5 un schéma à 5 doses) ont été incluses dans la méta-analyse et les principaux résultats sont : [2]

Une absence de différence significative entre les schémas à 3 ou à 5 doses de DTCa

Une augmentation du risque de coqueluche de 33% (1.33 [IC95%: 1.23-1.43]) chaque année suivant la dernière dose administrée de DTCa.

En supposant une efficacité vaccinale initiale de 85%, la durée moyenne de protection du DTCa est d'environ 3 ans. Ainsi, seulement 10% des enfants vaccinés seraient encore immunisés contre la coqueluche à 8.5 ans après la dernière dose.

Les auteurs concluent que, bien que les vaccins acellulaires soient considérés comme plus sûrs, leur utilisation peut nécessiter des rappels plus tôt et plus fréquent afin d'atteindre un effet troupeau et contrôler la propagation de la coqueluche.

La revue systématique Cochrane de Zhang et al., publiée en 2014, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins anticoquelucheux acellulaires (Ca) chez les enfants. Six essais d'efficacité ont été inclus sur un total de 46.283 sujets. Les principaux résultats issus des 5 Essais qui étaient randomisées sont les suivants : [4]

L'efficacité des vaccins à plusieurs composants (≥ 3) variait de 84% à 85% dans la prévention de la coqueluche typique et de 71% à 78% dans la prévention de la coqueluche légère.

L'efficacité des vaccins à un ou deux composants variait de 59 à 78% contre la coqueluche typique et de 41% à 58% contre la coqueluche légère.

Les auteurs concluent que les vaccins acellulaires à plus de 3 composants sont efficaces pour prévenir la coqueluche typique et légère chez les enfants, et notamment plus efficaces que ceux à un ou deux composants.

La revue systématique de Rivero-Santana et al., publiée en 2014, étudie l'efficacité des différentes stratégies de vaccination visant à réduire indirectement la morbidité et la mortalité des nourrissons de moins de 1 an : vaccination des adolescents, des adultes, pendant la grossesse, des travailleurs de santé et la stratégie du cocooning. Trois études écologiques récentes ont été incluses concernant l'impact de la vaccination des adolescents et des adultes sur les nourrissons : [5]

La première aux Etats-Unis évalue l'impact de l'introduction du vaccin acellulaire à 11-12 ans et d'une dose unique pour les adultes de 19 à 65 ans. Malgré l'augmentation de la couverture vaccinale, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 12 mois.

La deuxième en Australie a évalué l'impact de quatre stratégies de vaccination des adolescents sur les nourrissons de moins de 6 mois. Une seule stratégie retrouvait une diminution significative de la coqueluche chez les nourrissons après 4 ans de suivi. Elle consiste à vacciner à l'âge de 12 ans chaque année après une vaccination de rattrapage des 12-19 ans.

La dernière étude a analysé l'effet indirect de la vaccination des enfants de 13-14 ans en Israël : aucun effet statistiquement significatif sur l'incidence de la maladie chez les nourrissons de moins de 12 mois n'a été observé.

Les auteurs concluent que les preuves sont rares, de faible qualité, et insuffisantes pour recommander les stratégies de vaccination évaluées dans le but de protéger les nourrissons.

La revue systématique de Bechini et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et l'impact de la vaccination anticoquelucheuse acellulaire des adolescents et des adultes, ainsi que des groupes à risques spécifiques (femmes enceintes et nouveau-nés, travailleurs de santé). Les principaux résultats chez l'adolescent et l'adulte sont cités ci-dessous : [6]

De nombreux essais ont démontré l'immunogénicité des vaccins acellulaires chez l'adolescent et l'adulte.

Une étude prospective et multicentrique sur 2781 sujets a estimé qu'une dose unique de vaccin dTca chez les adolescents et adultes de 15 à 65 ans donnait une efficacité protectrice de 92% [IC95% : 32-99%] contre la coqueluche confirmée au laboratoire (durée de suivi non précisée).

Concernant l'impact de la vaccination de rappel des adolescents :

- Une cohorte australienne sur 272.000 adolescents de 12 à 19 ans retrouve une efficacité vaccinale, suite au programme de vaccination de masse des

étudiants en 2004, de 78.0% [IC95%: 60.7-87.6] contre tous les cas et 85.4% [IC95%: 83.0-87.5] contre les cas confirmés en laboratoire.

- Une étude américaine retrouve une efficacité vaccinale de 79% entre 13 et 18 ans au cours d'une épidémie dans une collectivité. Une seconde, lors d'une épidémie de coqueluche dans une école ne retrouve pas de résultat significatif.
- 2 études épidémiologiques autrichienne et américaine retrouvent une diminution de l'incidence de la coqueluche chez l'adolescent suite aux programmes de vaccination.

Les auteurs concluent que les données soutiennent la nécessité de considérer la vaccination anticoquelucheuse chez les adolescents comme une intervention préventive cruciale.

La revue systématique de Rodríguez-Cobo et al., publiée en 2008, évalue l'efficacité clinique et économique de 4 stratégies de rappels différentes du vaccin anticoquelucheux après la primovaccination des nourrissons de moins de 6 mois. 10 études d'observation et 4 modèles mathématiques ont été inclus et les principaux résultats en lien avec le calendrier vaccinal français sont : [7]

Concernant la stratégie d'une dose de rappel préscolaire (4 à 6 ans inclus) :

- Trois études descriptives ont comparé les données de surveillance nationale avant et après l'introduction de ce rappel et constate une réduction du nombre de cas variant de 35% à 55%.
- Une étude cas-témoin retrouve un risque 1.7 fois plus élevé (RR = 1.7 [IC95%: 1.2-1.4]) de coqueluche chez les enfants n'ayant pas eu le rappel soit une efficacité de 41%.
- En revanche, une étude écologique auprès de 490 médecins en France n'a trouvé aucun effet significatif.
- Un effet indirect du rappel sur les nourrissons de moins de 1 an est retrouvé dans 3 études, variant de 18 à 38%, mais non significatif dans une autre étude.

Concernant la stratégie d'une dose de rappel chez l'adolescent :

- Deux modèles mathématiques prévoient respectivement une diminution de l'incidence de la maladie de 37% et 64% chez les adolescents et de 18% et 22% chez les nourrissons de moins de 2 ans par effet indirect.

Les auteurs concluent que les différentes stratégies de rappel semblent ne permettre qu'une faible immunité collective chez les nourrissons, sans pouvoir au vu des preuves disponibles conclure en la supériorité de l'une d'entre-elles.

La méta-analyse de Jefferson et al., publiée en 2003, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins anticoquelucheux à cellules entières et acellulaires administrés aux enfants. 52 études ont été incluses comprenant 49 ECR et 3 études de cohorte. Concernant les vaccins acellulaires, les principaux résultats sont : [3]

L'efficacité vaccinale (EV= 1-RR) absolu pour l'ensemble des vaccins acellulaires était de 75% (IC95%: 65-82%) sur la coqueluche selon la définition OMS d'après la méta-analyse à effets aléatoires.

Les vaccins acellulaires à un et deux composants ont une efficacité absolue qui varie de 67 à 70%, et donc moindre que ceux contenant plus de 3 composants dont l'efficacité varie de 80 à 84%.

Les auteurs concluent que l'ensemble des vaccins ont fait preuve de leur efficacité, avec une supériorité des vaccins acellulaires de plus de 3 composants par rapport à ceux contenant 1 à 2 composants.

La revue systématique de Wintermeyer et al., publiée en 1994, évalue l'efficacité, les effets secondaires et la réponse immunologique des vaccins à cellules entières et acellulaires. Concernant les vaccins acellulaires : [8]

Les études sur le programme de vaccination Japonais (4 doses) contre la coqueluche avec le vaccin acellulaire retrouvent une efficacité variant de 76.7% à 98%.

Un essai suédois retrouve une efficacité de 69% et 55% pour 2 vaccins acellulaires testés chez des enfants de 5 à 11 mois, mais seulement après 2 doses. Une étude de surveillance avec une définition différente des cas de coqueluche retrouve des efficacités de 86% [IC95%:75-93] et 76% [IC95%: 61-85].

Les auteurs concluent que l'efficacité des vaccins acellulaires et entiers est prouvée par la diminution de l'incidence dans tous les pays. Cependant, les données de l'époque ne permettent pas de bien établir l'efficacité clinique des vaccins acellulaires chez les très jeunes nourrissons.

- SOURCES

Méta-analyses et Revues systématiques

1. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2016;62(9):1100-10. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
2. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics.* févr 2015;135(2):331-43. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)
3. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 16 mai 2003;21(17-18):2003-14. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
4. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 22 avr 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
5. Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy.* mars 2014;115(1):82-91. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
6. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine.* 27 juill 2012;30(35):5179-90. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
7. Rodríguez-Cobo I, Chen Y-F, Olowokure B, Litchfield I. Clinical and economic assessment of different general population strategies of pertussis vaccine booster regarding number of doses and age of application for reducing whooping cough disease burden: a systematic review. *Vaccine.* 9 déc 2008;26(52):6768-76. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
8. Wintermeyer SM, Nahata MC, Kyllonen KS. Whole-cell and acellular pertussis vaccines. *Ann Pharmacother.* août 1994;28(7-8):925-39. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
9. Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee JKH, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: A systematic review, meta-analysis and modeling study. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0197970. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)

- Avis des autorités

INSTITUTIONS FRANÇAISES

Selon Santé Publique France et le comité technique des vaccinations :[1] il existe une étroite relation entre la couverture vaccinale et l'incidence de la coqueluche dans un pays. En France, l'introduction de la vaccination en 1959 puis l'amélioration de sa couverture vaccinale en 1966 grâce à son association au DTP a considérablement réduit le nombre de cas de coqueluche ainsi que la mortalité.

[Figure 43 : nombre de cas et mortalité de la coqueluche, en France, de 1945 à 1986]

L'efficacité clinique des vaccins acellulaires est de l'ordre de 85 % chez l'enfant (variable entre 85 et 100% selon le vaccin) et dure entre cinq et dix ans. [3][4]

Chez l'adulte, une seule dose a montré une efficacité protectrice de 92 % (IC 95 % : 32-99) sur une durée de suivi de deux ans et demi selon une étude.[1] L'objectif de la vaccination chez l'adulte est de protéger les nourrissons de moins de 6 mois à risque de coqueluche grave, car les membres de l'entourage proche sont les principaux contaminateurs. C'est la stratégie du "cocooning". [4]

L'efficacité sérologique des vaccins est plus difficile à établir, car il n'y a pas à ce jour de corrélation connue entre les taux d'anticorps et la protection clinique. En revanche, il est établi que la présence de taux élevés de plusieurs anticorps vis-à-vis des antigènes coquelucheux est associée à une meilleure protection clinique. Quel que soit le vaccin (ou même l'infection naturelle), les taux d'anticorps sont très variables pour chaque individu et diminuent rapidement avec le temps sans lien clairement établi entre les taux initiaux et la protection. [1]

La vaccination post-exposition n'a aucune efficacité pour la prévention de la coqueluche chez une personne déjà contaminée. [4]

Selon le groupe Vaccination Prévention de la SPILF, la durée de protection induite par le vaccin acellulaire serait entre **5 et 7 ans**. Il est difficile de pouvoir affirmer que son efficacité est de plus courte durée que les vaccins à germes entiers. [2]

L'efficacité du vaccin acellulaire varie en fonction du nombre d'antigène contenu et du temps :

En Italie, l'efficacité du vaccin Ca-3 (avec 3 composants) chez les 3-6 ans était de 78-81% après une primovaccination à 2-4-6 mois

En Allemagne, l'efficacité d'un Ca-4 chez des enfants de 7 ans était de 89% après une primovaccination à 2, 3, 4 mois et un rappel à 15 mois

Aux Etats-Unis, l'efficacité du Ca-5 était de 98% l'année suivant le rappel chez les 4-10 ans, mais de 71% à 5 ans.

INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

Aux Etats unis, selon le CDC (Centers for disease Control and Prevention), le vaccin anti-coquelucheux a prouvé son efficacité. Avant la mise en place de la vaccination (années 1940), environ 200.000 enfants étaient infectés par la coqueluche chaque année aux Etats unis et 9.000 décédaient des conséquences de la maladie. Actuellement, on rapporte entre 10.000 et 40.000 le nombre de cas dont 20 décès par an. [8]

Les vaccins DTCa (dose pédiatrique) ont une efficacité de 80 à 90%. En cas d'infection, il diminue le risque de complications (apnée, cyanose, vomissement). La protection associée au vaccin est maximale les deux premières années suivant l'administration du vaccin, puis diminue progressivement chaque année : 98% sont protégés dans l'année suivant la 5e dose, contre 71% entièrement protégés 5 ans après (le reste n'est que partiellement protégé, c'est à dire contre les cas sévères). [8][9]

Pour le dTca de l'adolescent et l'adulte, le CDC estime une protection complète de 73% la première année suivant l'injection chutant à 34% à 4 ans. [9]

Depuis les années 1980, une tendance à l'augmentation des cas déclarés de coqueluche a été constatée. Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : une plus grande sensibilisation à la maladie, de meilleurs tests diagnostiques, une amélioration de la notification des cas et une augmentation de la circulation de la bactérie. Enfin, la possibilité de l'affaiblissement de l'immunité, avec des vaccins acellulaires qui semblent ne pas protéger aussi longtemps que les vaccins à germes entiers peut également être en cause.

L'immunité collective ne protège pas contre la coqueluche car la maladie se propage facilement, la protection vaccinale diminue avec le temps et les vaccins acellulaires n'empêchent pas la colonisation ou la propagation de la bactérie. Le vaccin reste l'outil le plus efficace que les médecins ont pour protéger contre la coqueluche.

Au Royaume-Uni [11], avant l'introduction de la vaccination dans les années 1950, le taux de notification annuelle était supérieur à 120.000 cas. Le taux a diminué pour atteindre 2069 notifications en 1972 (couverture vaccinale à 80%). Suite à une crainte publique à propos de l'innocuité du vaccin à germes entiers, la couverture a chuté pour atteindre 30% en 1978 responsable d'épidémies importantes en 1977-79 et 1981-83 (65.000 notifications pour l'année 1978). Depuis 1992, la couverture s'est améliorée (>92%) réduisant le nombre de cas à moins de 5.000 par an, puis à moins de 1.500 par an entre 2000 et 2011.

En 2011, l'incidence de la coqueluche a augmenté chez les adolescents et les adultes, puis chez les nourrissons à l'origine d'une nouvelle épidémie en 2012. Cela a motivé l'introduction de la vaccination chez la femme enceinte en 2012 au Royaume-Uni, s'avérant efficace dans la protection des nourrissons jusqu'à la vaccination des 2 mois.

[Figure 44 : notifications des cas de coqueluche chez l'enfant en Angleterre de 1940 à 2013]

[Figure 45 : incidence des cas de coqueluche confirmés, Angleterre 1998 à 2013]

En suisse, selon l'office fédéral de la santé publique et ses recommandations de 2017 [10], l'efficacité de la vaccination de base chez les enfants est d'environ 90% contre les formes graves et d'environ 70% contre toutes les formes. La protection conférée par la vaccination avec une dose de dTca contre la coqueluche confirmée au laboratoire est de 64–85% chez les adolescents et les adultes. La durée d'efficacité est estimée chez l'adulte à une dizaine d'années. La protection des nourrissons conférée par la vaccination de la mère pendant la grossesse est supérieure à 90% toutes formes confondues.

INSTITUTIONS MONDIALES

L'OMS, dans son relevé épidémiologique de août 2015, publie une note de synthèse sur les vaccins contre la coqueluche. L'OMS se positionne en faveur de la vaccination, dans le but de réduire le risque de coqueluche grave chez les nourrissons et jeunes enfants. Elle recommande une vaccination systématique par au moins 3 doses de vaccin pour tous les pays, avec pour objectif une couverture vaccinale supérieure à 90%. [6][5] Cependant, pour l'OMS, les preuves sont insuffisantes pour assurer que les rappels des adolescents et adultes sont efficaces pour réduire les cas de coqueluche grave chez les nourrissons. [5]

Les principaux résultats d'efficacité présentés sont les suivants : [6]

Pendant plusieurs décennies, des programmes de vaccination des nourrissons ont obtenu de grands succès pour réduire l'incidence et la mortalité de la coqueluche chez l'enfant à travers le monde (notamment depuis 1974 et le Programme Elargi de Vaccination). [7]

Selon les études d'observation, une seule dose du vaccin (acellulaire ou entier) apporterait une protection de 50% contre la coqueluche sévère chez le nourrisson et deux doses une protection de plus de 80%. La protection augmente progressivement avec chaque dose, il est donc indispensable d'achever une série de primovaccination entière pour obtenir un effet protecteur complet.

Les souches de *B. pertussis* ont évolué (modification de leur génome) au cours du temps entre les périodes pré et postvaccinales. Cependant, il n'y a pas de preuve à ce jour de variation d'efficacité des vaccins acellulaires ni à germes entiers.

Des études récentes de la vaccination acellulaire maternelle ont démontré l'efficacité de celle-ci dans la protection des nouveau-nés et sur la morbi mortalité.

La stratégie du "cocooning" recommandée dans certains pays développés (dont la France) depuis les années 2000 aurait, selon des estimations, prévenu jusqu'à 84% des décès dus à la coqueluche chez les nourrissons de moins de 6 mois. D'autres pays ont rapporté un effet plus faible, voire nul. L'OMS estime que l'impact global et le rapport coût/efficacité de la stratégie du cocooning sont probablement plus faibles que la stratégie de vaccination maternelle (une seule dose au 2 ou 3e trimestre).

Il n'y a pas de données actuelles sur l'effet protecteur de la vaccination des agents de santé sur la transmission de la coqueluche aux nouveau-nés et/ou aux nourrissons. Cependant, l'OMS recommande de désigner les agents de santé comme groupe prioritaire pour recevoir le vaccin dans les pays ayant mis en oeuvre un programme de vaccination des adultes.

Concernant les vaccins acellulaires, les plus utilisés dans les pays industrialisés : [6]

Les éléments disponibles indiquent que les vaccins anticoquelucheux acellulaires et à germes entiers présentent une efficacité initiale équivalente dans la prévention de la coqueluche au cours de la première année de vie. En revanche, l'immunité s'estompe plus rapidement, avec éventuellement un impact plus limité sur la transmission (possible colonisation asymptomatique) pour les vaccins acellulaires. Ceci pourrait, avec d'autres facteurs (amélioration de la surveillance et dépistage), expliquer un risque de résurgence dans certaines régions. [6][7]

Plusieurs études ont prouvé une efficacité des vaccins sur la coqueluche typique (pas de durée de suivi précisée) :

- Efficacité de 83% [IC95%: 76-88%] pour un vaccin acellulaire à 4 composants (Ca-4) selon une étude allemande
- Efficacité de 84% [IC95%: 76- 89%] et [IC95%: 76-90] pour 2 vaccins Ca-3 différents en Italie.
- Efficacité de 88,7% [IC95%: 76,6-94.6%] après primovaccination avec un vaccin acellulaire DTCa-3.

Deux revues systématiques (dont celle de Jefferson et al.) parviennent à la conclusion que les vaccins acellulaires multicomposants (>3) offrent une plus grande efficacité protectrice contre la coqueluche typique que ceux comprenant 1 ou 2 composants (80-84% contre 67-70%). Cependant les études d'observation montrent tout de même la forte efficacité des vaccins à 1 ou 2 composants et que, avec l'ensemble des éléments disponibles, la différence entre les vaccins reste globalement non significative.

La durée de protection est mal connue, mais plusieurs pays ont montré que la protection apportée par la primovaccination et son rappel lors des deux premières années de vie deviendrait insuffisante à l'âge de 6 ans. La décision d'utiliser les vaccins acellulaires nécessite donc des rappels réguliers dans l'enfance et l'adolescence. [6][7]

De plus en plus de données tendent à montrer que la protection des rappels vaccinaux diminue plus vite lorsque la primovaccination s'est faite avec des vaccins acellulaires par rapport à des vaccins entiers.

- SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf

2. 2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf

3. Coqueluche [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>

4. 1715.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1715.pdf>

5. WHO | Pertussis [Internet]. WHO. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/wer9035.pdf>

6. wer9035.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

7. wer8930_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/wer8930_coqueluche.pdf

8. Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2018].

Disponible

sur:<https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>

9. À propos de la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche | CDC [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2018].

Disponible

sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-hcp/about-vaccine.html>

10. [recommandations_vaccination_coqueluche.pdf](#) [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible

sur:http://ge.ch/sante/media/site_sante/files/imce/epidemiologie-maladies-transmissibles/doc/recommandations_vaccination_coqueluche.pdf

11. Green Book Chapter 24 v3_0. 2016;26. [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LA COQUELUCHE

Les vaccins disponibles en France sont des vaccins acellulaires. Ils sont composés d'un ou plusieurs antigènes purifiés (anatoxine et adhésines) de *Bordetella pertussis*. Tous ces vaccins sont adsorbés sur sels d'aluminium.

Ils sont disponibles uniquement sous formes combinés: [1][2][3]

Pour les enfants, ils contiennent une dose entière Ca : Infanrix Tetra / Quinta / Hexa, Pentavac Tetravac acellulaire, Hexyon

Pour l'adolescent et l'adulte (Boostrix tetra, Repevax), ils contiennent une dose réduite en antigènes pour la Coqueluche (ca).

La composition des vaccins disponibles en France est présentée dans le tableau ci-dessous : [2]

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Enfants			
INFANRIXTETRA (DTCaP) vaccin inerte	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : au moins 30 UI Anatoxine tétanique (1) : au moins 40 UI Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique : 25 µg • Hémagglutinine filamenteuse (1) : 25 µg • Pertactine (1) : 8 µg <p>Virus poliomyélitique (inactivé) (2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 (souche Mahoney) : 40 UD • Type 2 (souche MEF-1) : 8 UD • Type 3 (souche Saukett) : 32 UD <p>(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté : 0,5mg Al₃₊ (2) Produit sur cellules VERO</p>	<p>Chlorure de sodium</p> <p>Milieu M199 (contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines)</p> <p>Eau pour préparations injectables</p>	Hydroxyde d'aluminium
INFANRIXQUINTA (DTCaP-Hib) vaccin inerte	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : 30 UI (25Lf) Anatoxine tétanique (1) 40 UI (10Lf) Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anatoxine pertussique(PT) (1) 25µg • hémagglutinine filamenteuse(FHA) (1) 25 µg • pertactine(PRN) (1) 8 µg <p>Virus de la poliomyélite (inactivés) (P) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • type 1 (souche Mahoney)² 40 UD • type 2 (souche MEF-1)² 8 UD • type 3 (souche Saukett)² 32 UD <p>Polyoside d'<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) 10µg (phosphate de polyribosylribitol) (PRP) Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg (1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 mg Al₃₊</p>	<p>Poudre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lactose anhydre <p>Suspension</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorure de sodium • milieu M 199 (contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines) • eau pour préparations injectables <p>Traces possibles de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de</p>	Hydroxyde d'aluminium hydraté

	² produit sur des cellules VERO	polymyxine B, utilisés lors du procédé de fabrication.	
INFANRIX HEXA (DTCaP-Hib-HepB) Vaccin inerte	<p>1 dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : ≥ 30 UI Anatoxine tétanique (1) : ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique (PT)(1) : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse (FHA)(1) : 25 μg Pertactine (PRN)(1) : 8 μg <p>Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) (2),(3) : 10 μg Virus poliomyélitiques (inactivés) (IPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (souche Mahoney)4 : 40 UD* Type 2 (souche MEF-1)4 : 8 UD* Type 3 (souche Saukett)4 : 32 UD* <p>Polyoside d'Haemophilus type b (phosphate de polyribosylribitol, PRP) (3) : 10 μg Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 μg * unité antigène D. (1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)3] : 0,5 mg Al3+. (2) produit sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technologie de l'ADN recombinant. (3) adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO4) : 0,32 mg Al3+. (4) produit sur des cellules VERO.</p>	<p>Poudre Hib :</p> <ul style="list-style-type: none"> Lactose anhydre. <p>Suspension DTCa-HepB-P :</p> <ul style="list-style-type: none"> Chlorure de sodium (NaCl) Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines Eau pour préparation injectable <p>A l'état de traces : Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté. Phosphate d'aluminium</p>
TETRAVAC ACELLULAIRE (DTCaP) Vaccin inerte	<p>Par dose de 0,5 ml :</p> <p>Anatoxine diphtérique : ≥ 30 UI Anatoxine tétanique : ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse : 25 μg <p>Virus poliomyélitique de type 1 inactivé : 40 UD (1)(2) Virus poliomyélitique de type 2 inactivé : 8 UD (1) (2) Virus poliomyélitique de type 3 inactivé : 32 UD (1)(2) (1) unité antigène D. (2) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique approprié.</p>	<p>Milieu de Hanks sans rouge de phénol Acide acétique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) Formaldéhyde phénoxyéthanol Ethanol Eau pour préparations injectables</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)</p>
PENTAVAC (DTCaP-Hib) vaccin inerte	<p>Par dose (0,5 ml):</p> <p>Anatoxine diphtérique* : 30 UI Anatoxine tétanique* : 40 UI ; Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique* : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse* : 25 μg <p>Virus poliomyélitique de type 1 inactivé produit sur des cellules VERO : 40 UD (1) (2) Virus poliomyélitique de type 2 inactivé produit sur des cellules VERO : 8 UD (1) (2) Virus poliomyélitique de type 3 inactivé produit sur des cellules VERO : 32 UD (1) (2) Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 μg Conjugué à la protéine tétanique : 18-30 μg * dose de 0,5 ml après reconstitution, adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg) (1) UD : unité antigène D</p>	<p>saccharose trométamol milieu de Hanks sans rouge de phénol acide acétique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH formaldéhyde phénoxyéthanol eau ppi.</p> <p>Peut contenir des traces de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymixine.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)</p>

	(2) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée		
HEXYON (DTCaP-HepB-Hib) vaccin inerte	<p>Une dose (1) (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI (2) Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI (2) Antigènes de Bordetella pertussis</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique : 25 µg Hémagglutinine filamenteuse : 25 µg <p>Virus poliomyélitique (Inactivé) (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 Unités d'antigène D (4) Type 2 (MEF-1) : 8 Unités d'antigène D (4) Type 3 (Saukett) : 32 Unités d'antigène D (4) <p>Antigène de surface de l'hépatite B (5) : 10 µg Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 12 µg</p> <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg <p>(1) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al3+) (2) Limite inférieure de confiance (p= 0,95) (3) Produit sur cellules Vero (4) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée (5) Produit sur cellules de levure Hansenula polymorpha selon une technologie d'ADN recombinant</p>	<p>Phosphate disodique Phosphate monopotassique Trométamol Saccharose Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine Eau pour préparations injectables</p> <p>Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>
VAXELIS (DTCaP-HepB-Hib) Vaccin inerte	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : pas moins de 20UI Anatoxine tétanique (1) : pas moins de 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis (1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique (PT) : 20 µg Hémagglutinine filamenteuse (FHA) : 20µg Pertactine (PRN) : 3 µg Fimbriae type 2 et 3 (FIM) : 5 µg <p>Antigènes de surface de l'hépatite B (2),(3) : 10µg Virus poliomyélitique (Inactivé)4</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 unités d'antigènes D5 Type 2 (MEF-1) : 8 unités d'antigènes D5 Type 3 (Saukett) : 32 unités d'antigènes D5 <p>Polyoside d'Haemophilus influenzae de type b</p> <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol : 3µg Conjugué à la protéine méningococcique (2) : 50 µg <p>1 Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,17 mg Al3+) 2 Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,15 mg Al3+) 3 Produit dans des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant 4 Produit dans des cellules Vero 5 ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée</p>	<p>Phosphate de Sodium Eau pour préparations injectables</p> <p>Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B qui sont utilisés au cours du procédé de fabrication (voir rubrique Contre-indications).</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>
Adolescents et adultes			
REPEVAX (dTca-P) Vaccin inerte	<p>Par dose :</p> <p>Anatoxine diphtérique >= 2 UI (2 Lf)* Anatoxine tétanique >= 20 UI (5 Lf)* Antigènes coquelucheux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxine coquelucheuse : 2,5 µg 	<p>Excipients</p> <ul style="list-style-type: none"> Phénoxyéthanol Polysorbate 80 Eau ppi 	<p>Adsorbé sur phosphate d'aluminium : 1,5 mg (soit</p>

	<p>- Hémagglutinine filamenteuse : 5 µg - Fimbriae types 2+3 : 5 µg - Pertactine : 3 µg Virus poliomyélitique de type 1 (inactivé)** : 40 UD Virus poliomyélitique de type 2 (inactivé)** : 8 UD Virus poliomyélitique de type 3 (inactivé)** : 32 UD * limite inférieure de confiance (p = 0,95) de l'activité mesurée selon les essais décrits dans la Pharmacopée européenne. ** produit sur cellules Vero</p>	<p>A l'état de traces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formaldéhyde • Glutaraldéhyde • Streptomycine • Néomycine • Polymyxine B • Albumine de sérum bovin 	<p>0,33 mg d'aluminium).</p>
<p>BOOSTRIX TETRA (dTca-P) Vaccin inerte</p>	<p>Par dose (0,5 ml) : Anatoxine diphtérique* ≥ 2 Unités UI (2,5 Lf) Anatoxine tétanique* ≥ 20 UI (5 Lf) Antigènes de Bordetella pertussis : <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique* : 8 µg • Hémagglutinine filamenteuse* : 8 µg • Pertactine* : 2,5 µg * Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) : 0,3 mg Al³⁺ et phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,2 mg Al³⁺ Virus poliomyélitique inactivé : <ul style="list-style-type: none"> • type 1 (souche Mahoney)** : 40 Unités antigène D • type 2 (souche MEF-1)** : 8 Unités antigène D • type 3 (souche Saukett)** : 32 Unités antigène D ** produit sur cellules VERO</p>	<p>Milieu M199 (stabilisateur contenant des acides aminés, sels minéraux, vitamines et autres substances). Chlorure de sodium. Eau pour préparations injectables.</p> <p>A l'état de traces : Néomycine, polymyxine.</p>	<p>Hydroxyde et phosphate d'aluminium</p>

- SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=3&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
3. 1715.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1715.pdf>

LES INFECTIONS INVASIVES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B

I. LE PATHOGÈNE

Haemophilus Influenzae est une coccobacille à Gram négatif. Il existe 6 principaux types d'Haemophilus Influenzae (classés en fonction de leur antigène, de A à F) ainsi que des souches non encapsulées non typables. Avant la vaccination, le sérotype le plus fréquent était Haemophilus Influenzae de type B responsable de plus de 90% des infections invasives. [3], [8] La bactérie est un germe commensal commun du rhino-pharynx de l'enfant. Le réservoir est strictement humain. L'infection est dans la plupart des cas asymptomatique et n'engendre aucune pathologie. Le temps d'incubation est estimé à quelques jours. La transmission est inter-humaine via des gouttelettes respiratoires (émises lors des épisodes de toux ou d'éternuement) à partir d'un sujet porteur sain ou symptomatique. [3]

La présentation clinique varie en fonction de la souche d'Haemophilus Influenzae :

Les souches encapsulées sont responsables d'infections invasives (dont les méningites)

Les souches non capsulées (non typables) sont responsables d'infections moins sévères (otites, conjonctivites, surinfections bronchiques) le plus souvent. Elles peuvent être plus rarement responsables d'infections invasives.

La capsule de Haemophilus influenzae de type b est un polysaccharide (le polyribosyl-ribitolphosphate ou PRP), utilisé comme composant antigénique, ce qui explique que le vaccin ne soit actif que sur les infections invasives à Haemophilus Influenzae de type B. [2]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Les infections invasives dues à Haemophilus Influenzae sont : [2]

Les méningites purulentes : elles représentent 60% des infections invasives à Haemophilus Influenzae. Elles sont graves du fait de leurs conséquences : 10 à 15% des enfants ont des séquelles (surdité, cécité) ; et du fait de leur mortalité : 3% des enfants décèdent, parfois malgré une antibiothérapie précoce. [2], [8] Chez les sujets de > 65 ans, la mortalité est encore plus élevée que chez l'enfant. [3]

Les épiglottites : associant un syndrome infectieux avec une dyspnée aiguë grave pouvant évoluer vers un syndrome asphyxique puis vers le décès. [6]

Les bactériémies.

Les cellulites ; les arthrites et les ostéomyélites ; les pneumopathies (considérées comme une infection invasive quand elles sont associées à un épanchement pleural ou une bactériémie) ; les péricardites purulentes ; les ethmoïdites.

Le risque d'infection invasive est plus élevé dans certains groupes à risque : les nourrissons, les sujets âgés de > 65 ans et dans certaines pathologies (drépanocytose, asplénisme, infection par le VIH, déficit immunitaire humoral ou en complément, sujet recevant une chimiothérapie, etc.). [3]

ÉPIDÉMIOLOGIE

En France

Avant l'introduction de la vaccination en 1992, l'incidence annuelle des infections invasives était de 18 pour 100'000 chez les enfants de moins de 5 ans soit environ 700 cas par an (et de 11/100'000 pour les méningites soit environ 500 méningites par an). [6] Les méningites sont les formes les plus fréquentes : environ 60 % des infections invasives à *Haemophilus Influenzae*. Les méningites s'observent dans 80 % des cas entre 3 et 18 mois (exceptionnelles avant 3 mois), avec un pic entre 6 et 12 mois. [2]

[Figure 14 : Epidémiologie - incidence des infections invasives à *Haemophilus* par tranches d'âge en France, Epibac, 2016]

Entre 1991 et 2009, l'incidence des infections invasives a été divisée par 2 et celle des méningites a été divisée par 10. [2]

En 2016, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus Influenzae* était de 1.5 pour 100'000 tous âges confondus et environ 3/100'000 chez les enfants de moins de 5 ans. Sur les 997 infections invasives enregistrées par le réseau de surveillance EPIBAC tous âges confondus (905 bactériémies et 92 méningites), 110 cas concernaient des enfants de moins de 5 ans et 531 cas chez des sujets de > 65 ans. [5]

- Dans le monde

Dans le monde, en 2008, 2% de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants de moins de 5 ans était due à une infection par *Haemophilus Influenzae* de type B, représentant environ 200'000 décès d'enfants sur l'année 2008. [9]

Aux États-Unis, avant l'introduction de la vaccination l'incidence annuelle des infections invasives était de 20 à 60 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans aux États-Unis. [2] Depuis 2009, la plupart des infections invasives proviennent d'*Haemophilus Influenzae* non typables avec une incidence annuelle de 1,7 cas pour 100'000 enfants de moins de 5 ans et 5,0 cas pour 100'000 sujets âgés de > 65 ans. [3]

COUVERTURE VACCINALE

En France

La couverture vaccinale en 2016 à 24 mois était de 98.0% pour la primo-vaccination à 2 doses (passage de 3 à 2 doses pour la primo-vaccination depuis 2015) et de 95.1% pour la 3e dose de rappel après la primo-vaccination. [4]

- **Dans le monde**

La couverture vaccinale pour 3 doses était estimée à 72% en 2017. [1] Le vaccin anti-HiB était inclus dans le calendrier vaccinal de 191 pays en 2016. [7]

- **Sources**

1. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gloprofile.pdf
2. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections invasives Haemophilus influenzae de type b.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf
3. Haemophilus influenzae | Hib | About the Disease | CDC [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hi-disease/about/index.html>
4. Haemophilus influenzae b / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Haemophilus-influenzae-b>
5. Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>
6. méningites à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b>
7. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
8. OMS | Haemophilus influenzae de type B [Internet]. WHO. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/haemophilus_influenzae/fr/
9. WHO | Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [Internet]. WHO. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B

En Bref

Les vaccins conjugués anti-Haemophilus influenzae B ont été progressivement introduits dans les pays développés à partir de 1987. En France, ils ont fait leur apparition en 1992 dans le calendrier vaccinal. L'analyse des données des institutions et de la littérature permet d'affirmer que :

- Les vaccins conjugués sont très immunogènes : plus de 95% des nourrissons développent des anticorps protecteurs après la primo-vaccination à 3 doses.
- Les vaccins conjugués ont prouvé leur efficacité clinique : les études montrent une efficacité vaccinale contre les infections invasives (dont les méningites) entre 80 et 100% pour 3 doses.

Les données épidémiologiques françaises et internationales ont montré une réduction majeure des infections invasives à Hib chez l'enfant < 5 ans suite à l'introduction de la vaccination :

- Dans le monde, le vaccin a diminué de plus de 90% les infections invasives à Hib, indépendamment du niveau de développement et de la situation économique du pays qui l'a introduit (principalement via la réduction de l'incidence des méningites).
- En France, le vaccin a permis une réduction de moitié des infections invasives chez les < 5 ans, surtout grâce à une diminution de 96% des méningites entre 1991 et 2009. En revanche, l'impact sur les infections invasives tout âge confondu reste très faible.

Il semblerait que la vaccination permette également une immunité collective, avec diminution de la colonisation nasopharyngée dans les pays ayant introduit la vaccination. La durée de protection induite par le vaccin reste en revanche mal connue.

- Introduction

I. INTRODUCTION

L'haemophilus influenzae de type b (Hib) provoque des infections fréquentes et graves chez les enfants de moins de 5 ans, notamment des infections dites invasives : méningites purulentes, épiglottites, bactériémies, cellulites, arthrites, pneumopathies et ethmoïdites. Le sérotype b, parmi les 6 existants, était le plus fréquent avant la vaccination, responsable de 95% des infections invasives. [5][7] (voir la fiche maladie) Ce caractère invasif provient de sa capsule et notamment de son constituant polysidique (le PRP : polyribosyl-ribitol-phosphate). A contrario, les germes non encapsulés sont eux responsables d'otites, conjonctivites, sinusites et de surinfections bronchiques moins graves. [1][3][7]

Les vaccins contre l'haemophilus ont été développés dans l'objectif de prévenir les formes invasives et tout particulièrement les infections méningées chez le nourrisson liées au sérotype b (le plus fréquent). Pour cela, c'est le constituant polysaccharidique de la capsule (PRP) qui a servi d'antigène pour le développement des vaccins. Les vaccins n'ont donc pas pour objectif d'avoir un impact sur les otites ni sur les infections à Haemophilus d'un autre sérotype. [1]

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Le premier vaccin était un vaccin polysaccharidique pur (constitué uniquement du PRP), mis au point en 1974. Il a été homologué aux Etats-unis en 1985 et utilisé jusqu'à 1988. Cependant, le vaccin n'était pas efficace chez les moins de 18 mois (population la plus à risque), il avait une efficacité très variable chez les enfants plus âgés et il ne procurait pas d'effet de rappel quel que soit l'âge.[1][5][6]

D'autres vaccins ont donc été nécessaires par la suite. Ceux-ci ont été développés en conjuguant le vaccin PRP à des protéines porteuses permettant d'obtenir une réponse T-dépendante : cela génère un meilleur pouvoir immunogène, une immunité de plus longue durée et une mémoire immunologique dès les premiers mois de vie.[1][7]

C'est en Finlande, en 1987, que l'essai princeps d'efficacité des premiers vaccins conjugués a été réalisé. Il concernait le vaccin PRP-D (conjugué à l'anatoxine diphtérique). L'essai a mis en évidence une diminution des infections invasives chez les vaccinés, et la Finlande n'a plus observé de cas de méningite à Hib dès fin 1991.[1]

En France, c'est le vaccin PRP-T (conjugué à l'anatoxine Tétanique) qui a été instauré en 1992. Son association avec le vaccin DTPCa a permis d'obtenir rapidement une couverture vaccinale très élevée.

LES VACCINS

Tous les vaccins actuellement autorisés dans le monde sont des vaccins conjugués.

En France, seuls les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés (PRP-T). Ils se présentent : [1][2][3]

soit sous forme isolée (vaccin monovalent) ;

ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires et dans les vaccins hexavalents acellulaires.

D'autres vaccins conjugués existent à travers le monde et peuvent être associés à d'autres protéines que l'anatoxine tétanique comme : [2][7]

le **PRP-D** (conjugué à l'anatoxine diphtérique) : moins immunogène chez les < 18 mois et a finalement été retiré du marché.

le **PRP-OMB** (conjugué à un complexe protéique de la membrane du méningocoque B) notamment disponible aux Etats -Unis. [4]

le **PRP-HbOC**, appelé également PRP-OC ou PRP-CRM (conjugué à une toxine diphtérique mutante non toxique CRM197).

IMMUNITÉ NATURELLE

Ce sont les anticorps dirigés contre la capsule, et notamment contre le PRP, qui sont associés à une protection contre la maladie. [7] Le PRP, comme les autres polysaccharides bactériens, induit une réponse en anticorps T-indépendante.

Chez certains nourrissons, il existe une protection passive qui est assurée par des anticorps IgG maternels acquis par voie transplacentaire et par l'allaitement maternel au cours des six premiers mois. L'incidence des maladies à Hib est donc relativement faible les deux premiers mois de vie. Cela explique également qu'avant l'ère vaccinale, le pic d'infection survenait entre 6 et 11 mois. [5][7]

Les enfants, avant l'âge de 18 mois, sont incapables de générer des réponses robustes à des antigènes polysaccharidiques purs. Il existe donc une période, entre 4 et 18 mois, où le nourrisson est hautement vulnérable et où la morbi-mortalité est la plus forte. [7]

A partir de 2 ans, les enfants en bonne santé sont capables de construire une immunité naturelle. Avant la vaccination, la plupart des enfants avaient acquis cette immunité vers l'âge de 5 à 6 ans suite à des infections asymptomatiques à Hib ou par exposition à des organismes partageant des structures antigéniques communes avec la capsule de l'Hib. C'est pourquoi la maladie devenait plus rare après 60 mois. [5]

(Voir la page sur "*Les capacités du système immunitaire du nourrisson*")

[Figure 46 : Incidence de l'*Haemophilus influenzae* b en 1986 selon l'âge]

- SOURCES

1. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections invasives *Haemophilus influenzae* de type b.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=5&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
3. Méningites à *Haemophilus influenzae* de type b [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b>
4. À propos du vaccin anti-Hib | *Haemophilus Influenzae* Type b Vaccin | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/hcp/about-vaccine.html>
5. Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
6. Green-Book-Chapter-16.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf
7. wer8839.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>

- Avis des institutions

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES FRANÇAISES

Selon Santé Publique France, à travers son guide de la vaccination de 2012 et le site vaccination info-service : [1][2][3] Le vaccin est très efficace avec une protection proche de 100%.

D'un point de vue épidémiologique, les infections invasives à Hib ont diminué suite à l'introduction de la vaccination. En France, si l'on compare les incidences avant et après la vaccination instaurée en 1992, on constate un véritable impact du vaccin, plus particulièrement chez les classes d'âges les plus jeunes et sur les méningites :

[Figure 47 : Méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014]

Chez les enfants de moins de 5 ans : (cf figure)

- *L'incidence des infections invasives* était de 18 cas pour 100.000 (soit environ 700 cas par an). Elle a été divisée par deux entre 1991 et 2009.
- *L'incidence des méningites* était de 11 cas pour 100.000 enfants (soit environ 500 cas par an) , et a été divisée par 10 entre 1991 et 2009 (diminution de 96%). L'efficacité a été maximale chez les nourrissons :
 - Chez les moins de 1 an : l'incidence est passée de 25 cas à 0.6 cas/100 000
 - Entre 1 et 2 ans, elle a diminué de 14.3 cas à 0.2 cas/100 000
 - Entre 3 et 4 ans, elle a diminué de 2 à 0.2 cas/100 000
 - Entre 1999 et 2015, le centre national de référence des *Haemophilus* a identifié 39 cas de méningite à Hib chez des enfants < 5 ans : aucun cas de méningite à Hib n'a été identifié chez les enfants ayant reçu la série vaccinale complète. [2]

Tout âge confondu, l'incidence des infections invasives à Hib (II Hib) a diminué de 1,8 à 0,8/100 000 de 1991 à 1995, puis s'est stabilisée de 1995 à 2008. Cette diminution des II Hib tout âge confondu était principalement due à la diminution des méningites à Hib chez l'enfant < 5 ans suite à la vaccination (de 0.8 à 0.1/100 000). En 2016, l'incidence des II Hib tout âge confondu a légèrement réaugmenté à 1.2/100 000, tandis que l'incidence des méningites à Hib est restée stable à 0.1/100 000.[1][10] (cf figures ci-dessous). Pour rappel, 80% des méningites à Hib surviennent entre 3 et 18 mois, tandis que plus de 50% des infections invasives surviennent chez le sujet âgé > 65 ans (d'où le faible impact de la vaccination sur le nombre total d'II Hib et des bactériémies à Hib). (voir la page sur "*Les infections invasives à Hib*")

[Figure 48 : Nombre de cas d'infections invasives à Hib 1991-2009 en France métropolitaine selon Epibac]

[Figure 49 : évolution du nombre de bactériémies et méningites à Hib de 2000 à 2016, Epibac, France métropolitaine]

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

Aux Etats-Unis

Selon le CDC (Centers for disease Control and Prevention) : [4][5]

Les vaccins conjugués Hib sont très immunogènes : plus de 95 % des nourrissons développent des taux d'anticorps protecteurs après la primo-vaccination (série de 2 ou 3 doses). Cependant, bien que les vaccins fournissent une immunité durable, les experts ne connaissent pas la durée exacte de l'immunité induite.

Les vaccins sont efficaces : une infection invasive à Hib (dont les méningites) chez un enfant ayant reçu l'ensemble des doses recommandées est rare. Entre 2010 et 2011, parmi les cas d'II à Hib chez les enfants < 5ans, 1/3 était trop jeune pour avoir la série de primovaccination (âge < 6 mois) et pour les 2/3 restants, seuls 36% avaient un schéma complet. Des études ont montré une efficacité clinique contre les infections invasives estimée entre 93 et 100 %. [5][6]

[Figure 50 : incidence des infections invasives à Hib de 1990 à 2010 aux Etats-Unis]

D'un point de vue épidémiologique aux Etats-Unis :

Avant la vaccination (début des années 1980), l'infection à Hib était une cause majeure de méningite chez les enfants de moins de 5 ans : chaque année, environ 20.000 jeunes enfants développaient une infection invasive et 1.000 en décédaient. [6]

L'incidence de la maladie invasive à Hib a commencé à décliner de façon spectaculaire à la fin des années 1980 coïncidant avec l'homologation des vaccins conjugués contre le Hib. Celle-ci a diminué de plus de 99%.

Actuellement, moins de 50 cas d'infection à Hib ont lieu chaque année : la plupart concernent des enfants non vaccinés ou ayant eu un schéma vaccinal incomplet.

- **Au Royaume-Uni [7]**

D'un point de vue épidémiologique :

[Figure 51 : cas d'infections à Hib rapportés au laboratoire en Angleterre et au Pays de Galles (1990-2005)]

Avant l'ère vaccinale, l'incidence annuelle des infections invasives à Hib était estimée à environ 34 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. Le pic survenait à l'âge de 10-11 mois, et la maladie devenait rare après 4 ans.

L'incidence des infections invasives a considérablement chuté suite à l'introduction de la vaccination en 1992 : elle est passée de 20.5 cas pour 100 000 en 1991 à 0.65 cas pour 100 000 enfants < 5 ans en 1998. Le nombre de méningite a également chuté sur la même période, passant de 485 cas à 29 cas.

Cependant, une augmentation des cas a été constatée à partir de 1999. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer, notamment le fait que le vaccin ait été inclus dans une forme combinée DTCa/Hib moins efficace. En 2003, une campagne de rappel a été organisée et a permis de diminuer à nouveau l'incidence des infections.

L'efficacité du vaccin conjugué a été démontrée à travers de vastes essais en Finlande, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni avec une efficacité estimée entre 83 et 100%. L'immunogénicité du vaccin, selon les études, est comprise entre 90 et 99% après 3 doses.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES MONDIALES

Selon l'OMS, à travers le relevé épidémiologique de 2013 [8][9], les vaccins anti-Hib conjugués utilisés depuis le début des années 1990 sont considérés comme une intervention sanitaire hautement efficace. La vaccination reste le seul moyen efficace pour prévenir les maladies à Hib et prend une importance croissante avec le développement de la résistance de cette bactérie aux antibiotiques.

D'un point de vue épidémiologique :

En 2000, avant l'introduction à grande échelle de la vaccination dans les pays en développement, Hib était responsable d'au moins 8.13 millions de cas de maladies graves chez les enfants de moins de 5 ans, dont 371.000 décès [247.000 à 527.000].

En 2008, 136 états membres de l'OMS ont introduit la vaccination et le nombre de décès imputable au Hib était estimé entre 136.000 et 281.000 chez les enfants < 5ans.

En 2013, 184 pays (soit 81% des enfants nés en 2012) ont inclus un vaccin anti-Hib conjugué dans leur programme de vaccination. Le vaccin a engendré une diminution de plus de 90% des infections invasives à Hib, indépendamment du niveau de développement et de la situation économique des pays.

Des essais contrôlés randomisés (ECR) et des études d'observation ont démontré que les vaccins protègent efficacement contre les méningites, les pneumonies et d'autres formes invasives à Hib.

Concernant la durée de protection : il existe certaines preuves d'une diminution avec le temps du pourcentage d'individus présentant des titres d'anticorps à dose protectrice. Mais les éléments suggérant que cette baisse soit associée à une progression de la maladie clinique sont limités.

La colonisation nasopharyngée par la bactérie Hib a aussi grandement régressé dans les populations où l'on atteint une forte couverture par la vaccination, grâce à l'immunité collective conférée par l'utilisation des vaccins anti-Hib conjugués.

- SOURCES

1. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections invasives Haemophilus influenzae de type b.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf

3. Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>

4. Méningites à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et->

leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b

5. À propos du vaccin anti-Hib | Haemophilus Influenzae Type b Vaccin | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible

sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/hcp/about-vaccine.html>

6. À propos du vaccin contre le Hib | Haemophilus influenzae type b | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible

sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/public/index.html>

7. Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible

sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>

8. Green-Book-Chapter-16.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible

sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf

9. wer8839.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>

PP_hib_july2013_summary_presentation.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible

sur:http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_hib_july2013_summary_presentation.pdf?ua=1

10. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>

- Données des revues systématiques

Les résultats présentés ci-dessous concernent le vaccin PRP-T (seul vaccin conjugué actuellement utilisé en France). Les études d'efficacité ne traitant que des autres vaccins (PRP-D, PRP-OMB etc.) sans traiter du PRP-T ont été exclues de la revue de littérature.

La méta-analyse de Jackson et al., publiée en 2015, évalue l'efficacité des vaccins conjugués Hib selon différents schémas vaccinaux, à partir des études observationnelles exclusivement. Les auteurs ont inclus au total 20 études cas-témoins, 6 études de cohorte et 4 autres études dites "de screening". Les vaccins PRP-D n'ont pas été inclus par les auteurs (car non utilisés) et les PRP-OMC non décrits ici (car non disponibles en France). Les méta-analyses des études cas-témoins (vaccinées VS non vaccinées) effectuées retrouvent : [1]

Suite à l'administration de 3 doses :

- Efficacité de 97% [IC95% : 87-99] (3 études) contre les infections invasives à Hib
- Efficacité de 96% [IC95% : 86-99] (4 études) contre les méningites à Hib

Suite à l'administration de 2 doses :

- Efficacité de 96% [IC95% : 86-99] (3 études) contre les méningites à Hib

Suite à l'administration d'une seule dose :

- Efficacité de 59% [IC95% : 30-76] (3 études) contre les infections invasives à Hib
- Efficacité de 55% [IC95% : 2-80] (3 études) contre les méningites à Hib

Les auteurs concluent que 2 à 3 doses de vaccins anti-Hib sont très efficaces contre les infections invasives.

La méta-analyse de Griffiths et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité du vaccin conjugué anti-Hib en fonction du nombre de doses administrées, à partir des ECR et quasi-ECR exclusivement. 8 essais ont été inclus (représentant 300 297 enfants), dont 6 évaluent le vaccin PRP-T, un pour le vaccin PRP-HbOC et un autre le vaccin PRP-OMP. Les résultats de la méta-analyse sur l'efficacité vaccinale sont : [2]

Suite à l'administration des 3 doses :

- Efficacité de 93% [IC95% : 83-97] (5 études sur 186 607 enfants) sur les infections invasives
- Efficacité de 88 % [IC95% : 46-97] (2 études sur 75 019 enfants) sur les méningites confirmées à Hib
- Résultats non significatifs sur les pneumopathies à Hib.

Suite à l'administration de 2 doses :

- Efficacité de 92% [IC95% : 69-98] (3 études sur 18 204 enfants) sur les infections invasives
- Efficacité de 92% [IC95% : 37-99] (3 études sur 8 809 enfants) sur les méningites confirmées à Hib
- Résultats non significatifs sur les pneumopathies à Hib (1 étude)

Suite à l'administration de 1 dose : les résultats non significatifs sur les infections invasives (3 études), sur les méningites (3 études) et sur les pneumopathies à Hib (2 études).

Les auteurs concluent qu'il existe des preuves robustes de l'efficacité des vaccins contre les infections invasives à Hib, avec respectivement 93% et 92% pour 3 et 2 doses de vaccin administrées. Les preuves concernant les méningites et les pneumopathies sont moins robustes du fait des petits échantillons concernés à l'origine d'un manque de puissance.

La revue systématique et méta-analyse Cochrane de Swingler et al., publiée en 2009, étudie l'efficacité du vaccin anti-Hib conjugué dans la prévention de la maladie et du décès chez les enfants de moins de 5 ans.[3] 6 études ont été incluses dans la revue dont 4 dans la méta-analyse :

L'efficacité des vaccins anti-Hib contre les infections invasives est de 80% [IC95% : 46 - 93] selon la méta-analyse avec modèle à effets aléatoires. Cependant, l'hétérogénéité était élevée.

L'importance de l'efficacité ne semble pas varier entre les différents types de vaccins, le nombre de doses (deux à quatre), l'âge à la première vaccination ou les différents niveaux de développement des pays.

Les résultats ne retrouvent pas de réduction significative de la mortalité liée à l'Hib (rapportée par 2 essais seulement), mais une tendance en faveur est constatée selon les auteurs.

Les auteurs concluent que les résultats suggèrent un effet bénéfique important du vaccin conjugué sur les infections invasives, mais l'ampleur de cet effet est incertain en raison de la variation des résultats des différents essais.

La méta-analyse de Obonyo et al., publiée en 2006, étudie l'efficacité des vaccins conjugués contre les infections invasives à Hib chez les enfants de moins de 5 ans. 8 études ont été incluses : 6 ECR et 2 quasi-ECR représentant 185 138 enfants vaccinés et 180 230 enfants non vaccinés. Les principaux résultats issus de la méta-analyse sont : [4]

Efficacité vaccinale de 84% [IC95%: 69-92%] contre les infections invasives à Hib (8 études sur 365 368 enfants).

Efficacité vaccinale de 75 % [IC95%: 16-92%] contre les méningites à Hib (4 études sur 145 168 enfants)

Efficacité vaccinale de 69% [IC95%: 3-90%] contre les pneumopathies bactériennes à Hib (4 études).

Pas d'efficacité sur la mortalité toutes causes confondues selon 2 études.

Les auteurs concluent que les vaccins Hib sont sûrs et efficaces sur la prévention de toutes les formes invasives d'Hib.

La revue systématique de Nascimento-Carvalho et al., publiée en 2006, évalue l'impact du vaccin conjugué Hib sur l'épidémiologie des infections invasives à Hib. Les principales informations tirées de la revue sont : [5]

En 2006, la majorité des pays d'Afrique et d'Asie n'avaient pas encore intégré de vaccin Hib. On estimait encore à environ 3 millions d'infections graves et 400 000 à 700 000 décès d'enfants chaque année dans le monde.

Dans les pays industrialisés : les infections invasives à Hib ont pratiquement disparu dans ceux dont le vaccin conjugué est utilisé depuis plus de 15 ans en routine :

- Les données de surveillance (Europe et Etats-unis principalement) ont détecté une diminution de plus de 80% des méningites à Hib après introduction du vaccin.
- Le Royaume-Uni a cependant présenté une recrudescence de cas à partir de 1998. Cela a conduit à la mise en place d'une campagne de rattrapage en 2003 avec une dose de vaccin pour tous les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Plusieurs facteurs sont incriminés pour expliquer cette augmentation :
 - La perte de l'impact initial de la campagne de vaccination de masse des enfants de 1 à 4 ans menée en 1992-1993 ;
 - L'utilisation de vaccins combinés (notamment à la coqueluche acellulaire) qui étaient moins immunogènes ;
 - La diminution des taux d'anticorps avec le temps, notamment vers 2 à 3 ans, et l'absence de rappel après 1 an (vaccins fait à 2, 3 et 4 mois au Royaume-uni).
 - La diminution des rappels immunologiques naturels par infection asymptomatique de l'enfant dû à la réduction de la circulation de la bactérie.
- Comme au Royaume-uni, les Pays-Bas et l'Irlande ont connu également la réapparition de cas d'infections invasives à Hib. Ce phénomène n'a pas été observé dans d'autres pays comme aux Etats-Unis où une dose de rappel est administrée au cours de la première année de vie.

Dans les pays en développement : La vaccination a eu également un grand impact, en particulier sur les méningites à Hib :

- En Amérique latine (Cuba, Colombie, Uruguay, Chili, Brésil), la vaccination a permis une baisse des taux d'incidence de la méningite à Hib de 40 à 95% au cours de la 1ère année de vie.
- En Afrique, peu de pays ont introduit la vaccination. La Gambie a été le premier pays Africain à introduire la vaccination en 1997 : après 8 ans, la méningite à Hib a été éliminée. Aucun cas de méningite n'a été détecté alors que le taux d'incidence était de 200 pour 100 000 enfants < 1an et 60 pour 100 000 enfants < 5 ans.
- L'impact sur les pneumopathies reste plus modeste : seule une étude en Colombie a retrouvé des résultats significatifs avec une EV = 55% [IC95%: 7.0- 78.0].
- Il existe peu de preuve de l'efficacité des vaccins sur la prévention de la mortalité due aux maladies invasives dans le monde.

La revue systématique de Peltola, publiée en 2000, a recherché l'ensemble des données épidémiologiques disponibles à travers le monde afin d'évaluer l'impact des vaccins conjugués Hib. Les données recueillies proviennent de plus de 50 pays différents. En 2000, seuls 38 pays avaient inclus la vaccination anti-Hib dans leur programmes de vaccination systématique, principalement des pays développés. Les principaux résultats tirés de cette analyse sont : [6]

Dans le monde

Avant la vaccination :

- L'incidence mondiale de la méningite chez les enfants < 5 ans était de 57/100 000 : 32/100 000 dans les pays développés (27 000 cas dont 1300 décès) et 60/100 000 dans les pays en développement (337 000 cas dont 100 000 décès).
- L'incidence mondiale de toutes les infections invasives à Hib (en excluant la pneumopathie non bactériémique) était de 71/100.000 soit 445.000 cas par an chez < 5 ans : au moins 108.500 enfants en sont décédés.
- En tenant compte des chiffres sur la pneumopathie non bactériémique, on estime à plus de 2.2 millions le nombre d'infections à Hib dont 520 000 décès à travers le monde.

Suite à la vaccination :

- Les résultats à l'échelle mondiale sont faibles puisque la plupart des pays ayant introduit la vaccination en 2000 sont des pays développés. Ainsi dans le monde entier : seuls 5.9% des cas de méningites et 8.5% cas infections à Hib chez les < 5 ans sont évités chaque année. En prenant en compte les pneumopathies, cela représente moins de 2% (38.000 sur 2.2 millions) des cas d'infections à Hib qui sont évités chaque année.
- Mais dans les pays développés : 78% des méningites (21 000 cas sur 27 000) et 50% des infections à Hib (38 000 cas) sont évitées chaque année.

En Europe, plusieurs pays ont successivement introduit la vaccination suite à la Finlande en 1987 :

En France : l'incidence des infections à Hib selon une étude réalisée dans le Val-de-Marne, est passée d'environ 23/100 000 cas à 4 cas/100 000 chez les enfants de < 5 ans, soit une diminution de 90%.

Les données sont similaires pour les autres pays européens ayant introduit la vaccination (Allemagne, Royaume uni, Suède, Finlande, Danemark, Islande, Espagne etc.)

La vaccination permet d'éviter 6000 cas chaque année en Europe (soit environ 33% des cas), certains pays n'ayant pas encore introduit la vaccination.

Aux Etats-Unis : l'incidence globale des infections invasives à Hib a diminué de 98% chez les enfants de moins de 5 ans après l'homologation des vaccins conjugués en 1991 : cela représente une diminution de 19.500 cas à 300 cas par an.

Les auteurs concluent que l'impact global de la vaccination anti-Hib, 10 ans après l'introduction des vaccins conjugués (en 2000), a été négligeable puisque moins de 2% des cas de Hib est prévenu chaque année dans le monde entier.

SOURCES

Méta-analyses

1. Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P. Effectiveness of Haemophilus influenzae Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Data. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. nov 2013;32(11):1261. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, Miners A, Sanderson C, Sedyaningsih ER, et al. Dose-specific efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Epidemiology & Infection*. août 2012;140(8):1343-55. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
3. Swingler GH, Michaels D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections [Internet]. [cité 22 juill 2018]. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)

4. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 févr 2006;25(2):90-7. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

Revue systématique

5. Nascimento-Carvalho CM, de Andrade ALSS. Haemophilus influenzae type b vaccination: long-term protection. *J Pediatr (Rio J)*. juill 2006;82(3 Suppl):S109-114. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
6. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. avr 2000;13(2):302-17. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B

Les vaccins sont développés à partir de la capsule polysaccharidique (notamment le PRP : polyribosyl-ribitol-phosphate) extrait à partir de culture de bactéries Haemophilus influenzae b. Le PRP est ensuite conjugué à une protéine afin d'améliorer son immunogénicité. [4]

En France, seuls les vaccins inactivés et conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés actuellement. Ils se présentent: [1], [2], [3]

soit sous forme isolée : le vaccin monovalent Act-Hib®

ou sous forme associée dans les vaccins pentavalents acellulaires (Infanrix Quinta® et Pentavac®) et dans les vaccins hexavalents acellulaires (Infanrix Hexa®, Hexyon®, Vaxelis ®)

La composition des vaccins actuellement disponibles en France est détaillée dans le tableau ci-dessous : [2]

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
ACT-HIB Vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué -inerte	Pour une dose de 0,5 ml de solution reconstituée : <ul style="list-style-type: none"> • Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 microgrammes • Conjugué à la protéine tétanique : 18 - 30 microgrammes 	Poudre : trométamol, saccharose Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. ACT-HIB peut contenir des traces de formaldéhyde utilisé lors de la fabrication.	AUCUN
INFANRIXQUINTA (DTCaP-Hib) vaccin inerte	Une dose (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique (1) : 30 UI (25Lf) Anatoxine tétanique (1) 40 UI (10Lf) Antigènes de Bordetella pertussis: <ul style="list-style-type: none"> • anatoxine pertussique(PT) (1) 25µg • hémagglutinine filamenteuse(FHA) (1) 25 µg • pertactine(PRN) (1) 8 µg Virus de la poliomyélite (inactivés) (P) : <ul style="list-style-type: none"> • type 1 (souche Mahoney)² 40 Unités antigènes D • type 2 (souche MEF-1)² 8 Unités antigènes D • type 3 (souche Saukett)² 32 Unités antigènes D Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (Hib) 10 µg (phosphate de polyribosylribitol) (PRP) Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg (1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH) ₃) 0,5 mg Al ₃ ⁺	Poudre : <ul style="list-style-type: none"> • lactose anhydre Suspension <ul style="list-style-type: none"> • chlorure de sodium • milieu M 199 (contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines) • eau pour préparations injectables Traces possibles de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B, utilisés lors du procédé de fabrication.	Hydroxyde d'aluminium hydraté

	² produit sur des cellules VERO		
INFANRIX HEXA (DTCaP-Hib-HepB) Vaccin inerte	<p>1 dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : ≥ 30 UI Anatoxine tétanique (1) : ≥ 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique (PT)(1) : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse (FHA)(1) : 25 μg Pertactine (PRN)(1) : 8 μg <p>Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) (2),(3) : 10 μg Virus poliomyélitiques (inactivés) (IPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (souche Mahoney)⁴ : 40 UD* Type 2 (souche MEF-1)⁴ : 8 UD* Type 3 (souche Saukett)⁴ : 32 UD* <p>Polyoside d'Haemophilus type b (phosphate de polyribosylribitol, PRP) (3) : 10 μg Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 μg</p> <p>* unité antigène D. (1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)₃] : 0,5 mg Al³⁺. (2) produit sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technologie de l'ADN recombinant. (3) adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄) : 0,32 mg Al³⁺. (4) produit sur des cellules VERO.</p>	<p>Poudre Hib :</p> <ul style="list-style-type: none"> Lactose anhydre. <p>Suspension DTCa-HepB-P :</p> <ul style="list-style-type: none"> Chlorure de sodium (NaCl) Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines Eau pour préparation injectable <p>A l'état de traces : Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté. Phosphate d'aluminium</p>
PENTAVAC (DTCaP-Hib) vaccin inerte	<p>Par dose (0,5 ml):</p> <p>Anatoxine diphtérique* : 30 UI Anatoxine tétanique* : 40 UI ; Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique* : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse* : 25 μg <p>Virus poliomyélitique de type 1 inactivé produit sur des cellules VERO : 40 UD (1) (2) Virus poliomyélitique de type 2 inactivé produit sur des cellules VERO : 8 UD (1) (2) Virus poliomyélitique de type 3 inactivé produit sur des cellules VERO : 32 UD (1) (2) Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 μg Conjugué à la protéine tétanique : 18-30 μg</p> <p>* dose de 0,5 ml après reconstitution, adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg) (1) UD : unité antigène D (2) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée</p>	<p>saccharose trométamol milieu de Hanks sans rouge de phénol acide acétique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH formaldéhyde phénoxyéthanol eau ppi.</p> <p>Peut contenir des traces de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)</p>
HEXYON (DTCaP-HepB-Hib) vaccin inerte	<p>Une dose (1) (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI (2) Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI (2) Antigènes de Bordetella pertussis</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique : 25 μg Hémagglutinine filamenteuse : 25 μg <p>Virus poliomyélitique (Inactivé) (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 Unités d'antigène D (4) Type 2 (MEF-1) : 8 Unités d'antigène D (4) 	<p>Phosphate disodique Phosphate monopotassique Trométamol Saccharose Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine Eau pour préparations injectables</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Type 3 (Saukett) : 32 Unités d'antigène D (4) Antigène de surface de l'hépatite B (5) : 10 µg Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 12 µg <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg (1) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al ₃ ⁺) (2) Limite inférieure de confiance (p= 0,95) (3) Produit sur cellules Vero (4) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée (5) Produit sur cellules de levure Hansenula polymorpha selon une technologie d'ADN recombinant	Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication.	
VAXELIS (DTCaP-HepB-Hib) Vaccin inerte	Une dose (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique (1) : pas moins de 20UI Anatoxine tétanique (1) : pas moins de 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis (1) : <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique (PT) : 20 µg Hémagglutinine filamenteuse (FHA) : 20µg Pertactine (PRN) : 3 µg Fimbriae type 2 et 3 (FIM) : 5 µg Antigènes de surface de l'hépatite B (2),(3) : 10µg Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁴ <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 unités d'antigènes D5 Type 2 (MEF-1) : 8 unités d'antigènes D5 Type 3 (Saukett) : 32 unités d'antigènes D5 Polyoside d'Haemophilus influenzae de type b <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol : 3µg Conjugué à la protéine méningococcique (2) : 50 µg 1 Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,17 mg Al ₃ ⁺) 2 Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,15 mg Al ₃ ⁺) 3 Produit dans des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technique de l'ADN recombinant 4 Produit dans des cellules Vero 5 ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée	Phosphate de Sodium Eau pour préparations injectables Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B qui sont utilisés au cours du procédé de fabrication (voir rubrique Contre-indications).	Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)

- SOURCES

1. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections invasives Haemophilus influenzae de type b.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf

2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-

[name=&search-by-disease=5&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher](#)

3. Méningites à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b>

4. Green-Book-Chapter-16.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf

LES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE

I. LE PATHOGENE

Streptococcus Pneumoniae est un germe commensal du rhino-pharynx, surtout chez l'enfant. Il se transmet par voie aérienne, par contact direct et étroit avec une personne infectée ou porteuse. Le principal réservoir est représenté par les nourrissons et les enfants. Les cas sont le plus souvent sporadiques, mais des flambées épidémiques peuvent éclater au sein de populations confinées. [9] Les infections à pneumocoques surviennent préférentiellement en hiver et au début du printemps. [7]

La capsule polysaccharidique du pneumocoque est un facteur de virulence. En fonction de la composition de cette capsule, on peut définir > 90 sérotypes pneumococciques distincts. Cependant, seuls quelques sérotypes sont responsables de la majorité des infections. Avant la mise en place de la vaccination, seuls 6 à 11 sérotypes étaient responsables de 70% des infections invasives à pneumocoque. En général, l'immunité consécutive à une infection est spécifique du sérotype en cause, mais on peut observer une protection croisée entre sérotypes apparentés. [9]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Le pneumocoque est responsable de plusieurs tableaux cliniques : [2], [9]

Les otites à pneumocoque surviennent principalement entre 6 mois et 3 ans (au moins 30 % des otites seraient dues au pneumocoque).

Les sinusites aiguës de l'adulte : le pneumocoque est retrouvé dans 25 % des cas.

Les infections respiratoires basses : le pneumocoque est la première cause de pneumopathie bactérienne communautaire, responsable de la pneumopathie franche lobaire aiguë. Le risque d'infection pulmonaire augmente régulièrement dès l'âge de 40 ans et est particulièrement élevé chez les patients âgés. La létalité est évaluée entre 5 et 15 % et est plus élevée dans les pneumopathies bactériémiques où la mortalité atteint 25 %.

Les méningites : le pneumocoque est à l'origine de près de la moitié des méningites bactériennes tous âges confondus (depuis la diminution des méningites à Haemophilus B) ; il est la première cause avant l'âge de 1 an et chez l'adulte. La mortalité est estimée à 10 % (jusqu'à 50% dans les pays en développement) et les séquelles neuro-psychiques précoces à 30 %.

Les facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque sont l'immunodépression, l'éthylisme, le tabagisme, la splénectomie, la drépanocytose et l'âge avancé. [2], [9]

On parle d'infections invasives quand la bactérie touche un site normalement stérile : sang (bactériémie), méninge (méningite) et articulation (arthrite). [3]

ÉPIDÉMIOLOGIE

En France

En France, les infections pneumococciques sont surveillées par le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP), le réseau de laboratoire Epibac et un réseau de pédiatres hospitaliers. [2]

[Figure 15 : Epidémiologie - distribution par tranches d'âge des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* en France en 2008]

On estime que, chaque année, le pneumocoque est responsable de :

6000 à 7000 cas d'infections bactériémiques et 600 à 700 cas de méningites à pneumocoque. L'incidence de ces infections est particulièrement élevée chez les jeunes enfants et les personnes âgées. Après l'introduction de la vaccination anti-pneumococcique, la diminution des infections liées aux sérotypes vaccinaux n'a été que transitoire. L'effet de remplacement des sérotypes responsables des infections invasives a nécessité l'élargissement des valences vaccinales (vaccin conjugué à 13 valences chez l'enfant de < 2ans, contre 7 valences précédemment). [2], [3], [5], [10]

L'incidence des pneumopathies se situe entre 100 000 et 120 000 cas par an avec un nombre de décès compris entre 3500 et 11 000 (essentiellement chez les sujets âgés) ;

L'incidence des otites serait de 200 000 ;

Et le total des cas annuels d'infections à pneumocoque est évalué à 455 000 cas. [2]

L'incidence des infections invasives à pneumocoque en 2016 : [3], [4]

Méningites : 4,9 pour 100 000 enfants de 0 à 23 mois en 2016 (0,9/100 000 tous âges confondus).

Bactériémies : 12,1 pour 100 000 enfants de 0 à 23 mois en 2016 (6,8/100 000 tous âges confondus).

Total des infections invasives : 17,0 pour 100 000 enfants de 0 à 23 mois en 2016 (7,6/100 000 tous âges confondus).

- Dans le monde

La pneumonie à pneumocoque est l'une des premières causes de décès chez l'enfant dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, le pneumocoque constitue la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant de moins de 1 an. [2]

Dans le monde, en moyenne, environ 75% des cas d'infections invasives à pneumocoque se produisent chez des enfants de <2 ans. [9]

L'Organisation mondiale de la santé estime que les infections à pneumocoque seraient responsables de 5% des décès chez les enfants de moins de 5 ans, soit environ 500 000 décès par an. [11]

L'apparition d'une résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'usage courant pose problème dans certaines régions du monde. Toutefois, à la suite de la mise en place de la vaccination anti-pneumococcique à grande échelle, il est observé une réduction de la circulation des souches pharmaco-résistantes. [9]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En France, en 2016, la couverture vaccinale pour 3 doses à 24 mois est de 91,8%. [8]

- Dans le monde

La couverture vaccinale mondiale est estimée à 44% pour 3 doses en 2017. Le vaccin était inclus dans le calendrier vaccinal de 134 pays en 2016. [1], [6]

- Sources

1. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf
3. Infections à pneumocoque / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque>
4. Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>
5. méningites, pneumonies et septicémies à pneumocoque [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque>
6. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
7. Pneumococcal Disease | Clinical | Index of Info | CDC [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/index.html>
8. Pneumocoque / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Pneumocoque>
9. wer8714.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf>
10. INVS [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/epibac/epibac.html#pne>
11. WHO | Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [Internet]. WHO. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE

En Bref

La vaccination anti-pneumococcique du nourrisson a permis la diminution des infections invasives à pneumocoques de 48% chez les enfants de moins de 2 ans et de 16% pour tous les âges confondus en France depuis la période pré-vaccinale (avant 2003). L'incidence des infections invasives est passée de 32.7/100'000 en période pré-vaccinale (8.8 méningites et 24.0 bactériémies pour 100 000) à 17.0 infections invasives pour 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2016 (4.9 méningites et 12.1 bactériémies pour 100 000). L'immunité de groupe obtenue grâce à ce vaccin conjugué explique la diminution modérée des infections invasives observée dans toutes les tranches d'âge. L'efficacité forte sur les sérotypes contenus dans le vaccin 7 valences et 13 valences (> 90%) est affaiblie par le phénomène de remplacement sérotypique qui est étroitement surveillé par les systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoques.

Enfin, la vaccination a également permis une diminution du taux des pneumocoques résistants aux antibiotiques (PSDP) au cours des méningites, des bactériémies et des otites à pneumocoque.

- Introduction

I. LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS

Le vaccin conjugué

Le vaccin anti-pneumococcique conjugué, avec actuellement le vaccin à 13 valences (VPC13), couvre 13 sérotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F). La conjugaison des antigènes permet d'obtenir une immunité chez le nourrisson avec une réponse mémoire et d'agir sur le portage du pneumocoque. La durée de protection n'est pas connue. [1], [2], [3]

- Le vaccin polysaccharidique (non conjugué)

Le vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP23) couvre 23 sérotypes (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F). Ce vaccin est très peu immunogène chez le jeune enfant et n'agit pas sur le portage pharyngé. De plus, la répétition rapprochée des vaccinations induit un phénomène d'hyporéponse immunitaire. [1], [2]

IMMUNITÉ NATURELLE

En général, la protection immunitaire apportée suite à une infection est spécifique du sérotype en cause, mais on peut observer une protection croisée entre sérotypes apparentés. [3]

- Sources

Littérature grise

1. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections invasives pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf

2. PREVENAR 13 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13>

3. wer8714.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf>

Effacité du vaccin

Nous avons exclu de la recherche les revues étudiant les vaccins anti-pneumococciques non conjugués (non recommandés dans la population générale, ainsi que les revues sur les vaccins conjugués n'incluant aucun essai sur le vaccin à 13 valences.

L'efficacité du VCP-13 a été établie selon les critères de l'OMS en comparant son immunogénicité au VPC-7 et aux seuils de protection prédéfinis pour les 6 sérotypes additionnels (son efficacité contre les infections invasives a été étudiée après l'obtention de son AMM).

EFFICACITÉ DIRECTE DU VACCIN

Contre les infections invasives et les pneumopathies

La revue systématique et méta-analyse de Alicino et al., publiée en 2017, résume l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques (à 10 et 13 valences) sur le taux d'hospitalisation pour une pneumopathie chez les enfants de moins de 5 ans. 12 études ont été incluses dans la méta-analyse (4 sur le vaccin à 10 valences, 7 sur le vaccin à 13 valences et 1 sur les deux vaccins). [6]

Chez les enfants de moins de 2 ans, la méta-analyse retrouve une diminution significative des hospitalisations pour les pneumopathies cliniques de 17% [IC 95 % : 11 à 22%] selon 8 études et de 31% pour les pneumopathies confirmées à la radiographie [IC 95% : 26 à 35%] selon 6 études après l'introduction du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique.

Chez les enfants entre 2 et 5 ans, la méta-analyse retrouve une diminution de 9% [IC 95% : 5 à 14%] des hospitalisations pour une pneumopathie confirmée cliniquement (selon 4 études) et de 24% [IC 95% : 12 à 33%] des hospitalisations pour une pneumopathie confirmée à la radiographie (selon 6 études) après l'introduction du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique.

Ces résultats restaient significatifs dans les analyses en sous-groupe pour le vaccin 13-valent (avec une tendance à une réduction plus élevée que le vaccin 10-valent).

Les auteurs signalent une hétérogénéité élevée pour les résultats sur l'efficacité pour les pneumopathies cliniques ou confirmées à la radiographie.

Les auteurs concluent que la méta-analyse retrouve une diminution significative des hospitalisations pour une pneumopathie confirmée cliniquement ou radiologiquement, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans, suite à la vaccination par le vaccin 10-valent ou 13-valent.

La revue systématique et méta-analyse de Ewald et al., publiée en 2016, quantifie l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique dans l'ensemble de la population. [5] La revue inclut 21 essais randomisés comprenant 361 612 patients. La méta-analyse retrouve une diminution significative des infections invasives (tous sérotypes) : OR = 0.43 [IC 95% : 0.36 à 0.51 ; sur 9 essais]. Elle retrouve une diminution significative des pneumopathies (toutes causes confondues) : RR = 0.93 [IC 95% : 0.88 à 0.97 ; sur 7 essais] et des pneumopathies à pneumocoques : RR = 0.78 [IC 95% : 0.62 à 0.97 ; sur 1 essai]. Par contre, elle ne retrouve pas de différence statistiquement significative grâce au vaccin conjugué anti-pneumococcique sur la mortalité (toutes causes confondues) : RR = 0.95 [IC 95% : 0.88 à 1.03 ; sur 19 essais]. Les auteurs concluent que la méta-analyse trouve une diminution significative du risque d'infection invasive et de pneumopathie sans impact significatif sur la mortalité toutes causes confondues.

La revue systématique de Cohen et al., publiée en 2016, a pour objectif de décrire l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique en France de 2001 à 2014 chez les enfants. La revue rapporte les résultats issus des systèmes de surveillance du pneumocoque et des études de surveillance réalisées pour la plupart par l'agence européenne du médicament. [7] Le VCP-7 a été introduit en France en 2003 avec une couverture vaccinale initialement suboptimale.

Après l'introduction du VCP-7, on observe une diminution des infections à pneumocoques dont les sérotypes sont prévenus par le vaccin : -73% pour les méningites, -90% pour les autres infections invasives, -97% pour le portage.

Par le phénomène de remplacement de sérotype, l'efficacité globale sur l'ensemble des infections à pneumocoques (tous sérotypes confondus) est modeste sur les méningites (-31%) et les autres infections invasives (-14%). Cette diminution est observée uniquement chez l'enfant de moins de 2 ans.

Après l'introduction du VCP-13 en 2010 avec une forte couverture vaccinale immédiate, l'impact est plus important avec une diminution sur l'ensemble des infections à pneumocoques quel que soit l'âge de l'enfant. Chez les enfants < 2 ans, on retrouve une diminution de -20% sur les méningites à pneumocoques, -36% sur les autres infections invasives à pneumocoques, -32% sur les pneumopathies aiguës communautaires à pneumocoques et -15% sur le portage de *S. pneumoniae*. Une diminution est également retrouvée dans les autres classes d'âge.

Le taux de souches résistantes à la pénicilline a diminué après l'introduction du VCP-7 puis du VCP-13.

L'introduction du VCP-13 avec une couverture vaccinale élevée et rapide, semble avoir limité le remplacement sérotypique.

La revue systématique de Esposito et al., publiée en 2015, évalue l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique à 13 valences (VCP-13) chez le jeune enfant. [2] La plupart des 7 études incluses retrouvent une diminution significative des infections invasives à pneumocoques chez les vaccinés et les non vaccinés, pour les sérotypes supplémentaires au VCP-7. Cependant, cette diminution s'accompagne d'une augmentation des infections invasives à pneumocoques de sérotypes différents de ceux contenus dans le vaccin. Concernant les pneumopathies, le VCP-13 est associé à une diminution des pneumopathies à pneumocoques chez les vaccinés et les non vaccinés (témoignant d'une immunité de groupe) dans les 3 études incluses.

- Contre les otites moyennes aiguës

La revue systématique de Vojtek et al., publiée en 2017, étudie l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique sur les otites moyennes aiguës. [1] Concernant les essais cliniques, les anciennes revues systématiques étudiant l'efficacité des anciens vaccins conjugués anti-pneumococciques ont retrouvé une efficacité nulle ou faible. Concernant les vaccins conjugués contenant davantage de valences, l'efficacité vaccinale sur les otites (à pneumocoques dont les sérotypes sont contenus dans le vaccin) varie de 56 à 67% pour les 4 essais randomisés inclus ; l'efficacité vaccinale sur les otites (toutes causes confondues) varie de -1 à 34% dans les 6 essais randomisés. Concernant les études observationnelles, les données sont difficilement interprétables (hétérogénéité des études, méthodologies multiples, etc.) De plus, d'autres facteurs confondants gênent l'interprétation des diminutions observées d'incidence des otites : vaccination anti-grippale, changement de politique concernant l'antibiothérapie des otites moyennes, etc.

La revue systématique et méta-analyse de Ewald et al., publiée en 2016, quantifie l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique dans l'ensemble de la population. [5] La revue inclut 21 essais randomisés comprenant 361 612 patients. La méta-analyse retrouve une diminution significative pour les otites moyennes aiguës (toutes causes confondues) : RR = 0.93 [IC 95% : 0.86 à 1.00 ; p = 0.038 ; sur 3 essais] et pour les otites moyennes aiguës à pneumocoques : RR = 0.57 [IC 95% : 0.39 à 0.83 ; sur 2 essais] ; sans effet sur les otites moyennes aiguës récurrentes : RR = 0.87 [IC 95% : 0.72 à 1.05].

La revue systématique de Esposito et al., publiée en 2015, évalue l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique à 13 valences (VCP-13) chez le jeune enfant.[2] Concernant les otites à pneumocoques, le VCP-13 a permis une diminution des otites à pneumocoques de sérotypes vaccinaux dans les 2 études incluses.

EFFICACITÉ INDIRECTE

Sur le portage nasopharyngé

La revue systématique de Esposito et al., publiée en 2015, évalue l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique à 13 valences (VCP-13) chez le jeune enfant. [2] Concernant le portage naso-pharyngé, le VCP-13 est associé à une diminution du portage des pneumocoques de sérotypes vaccinaux dans les 3 études incluses.

La revue systématique et méta-analyse de Nicholls et al., publiée en 2015, évalue l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique sur le portage naso-pharyngé chez le nourrisson. La revue a inclus 16 essais randomisés (14 776 patients). Le VCP (toutes valences confondues) n'a pas d'impact sur le portage naso-pharyngé des sérotypes vaccinaux après une (écouvillonnage réalisé à l'âge de 4 mois) ou deux doses (écouvillonnage réalisé à environ 6 mois) en comparaison au contrôle (placebo ou autre vaccin). Après 3 doses (écouvillonnage réalisé à environ 7 mois), le portage naso-pharyngé de sérotypes vaccinaux est plus faible que dans le groupe contrôle : RR = 0.67 [IC 95% : 0.56 à 0.81] selon 9 essais sur 7 613 enfants ; mais le portage naso-pharyngé de sérotype non vaccinaux a augmenté RR = 1.23 [IC 95% : 1.09 à 1.40] selon 8 essais sur 5 861 enfants. La méta-analyse ne retrouve pas d'impact global sur le portage naso-pharyngé du pneumocoque (tous sérotypes confondus) après 3 doses.

Les auteurs concluent que la primo-vaccination par le VCP n'a pas d'impact à court terme sur le portage global du pneumocoque (tous sérotypes).

- Impact de la vaccination des nourrissons sur les populations non vaccinées ("immunité de groupe")

La méta-analyse de Vadlamudi et al., publiée en 2018, étudie l'impact de la vaccination anti-pneumococcique 13-valent de l'enfant chez l'adulte. 29 études observationnelles sur 2 033 961 sujets ont été incluses dans la méta-analyse. [9]

Concernant les infections invasives à pneumocoque (tous sérotypes confondus), la vaccination a permis une diminution de l'incidence des infections invasives chez les moins de 65 ans : RR = 0.78 [IC 95% : 0.72 à 0.85] et chez les plus de 65 ans : RR = 0.86 [IC 95% : 0.81 à 0.91], selon 21 études observationnelles avec 129 501 sujets.

Concernant les infections invasives de sérotypes vaccinaux, la vaccination a permis une réduction de l'incidence des infections invasives chez l'adulte : RR = 0.45 [IC 95% : 0.38 à 0.54] pour les sérotypes du vaccin 7-valent et RR = 0.60 [IC 95% : 0.54 à 0.68] pour les 6 sérotypes supplémentaires du vaccin 13-valent, selon 16 études.

Concernant les infections invasives à pneumocoque avec un sérotype non inclus dans le vaccin, la vaccination a engendré une augmentation de l'incidence des infections invasives chez l'adulte : RR = 1.10 [IC 95% : 1.04 à 1.17], en particulier chez les sujets âgés de > 65 ans : RR = 1.20 [IC 95% : 1.11 à 1.29], par remplacement sérotypique.

La vaccination a permis une réduction significative chez l'adulte de l'incidence des pneumopathies à pneumocoque : RR = 0.86 [IC 95% : 0.77 à 0.96] (7 études sur 76 337 sujets) et de la mortalité liée aux pneumopathies : RR = 0.67 [IC 95% : 0.57 à 0.78] (5 études sur 20 437 sujets). En revanche, les résultats

sont non significatifs chez l'adulte pour les hospitalisations liées au pneumocoque, les méningites à pneumocoque et les infections non invasives à pneumocoque.

Les auteurs concluent que la vaccination 13-valent a un impact modéré sur la réduction des infections invasives chez l'adulte (diminution de l'incidence d'environ 18% à partir des données de population avec une couverture vaccinale anti-pneumococcique élevée). Ce résultat est limité par l'augmentation des infections invasives à sérotypes non vaccinaux en particulier chez les plus de 65 ans (avec une augmentation d'environ 20%).

La méta-analyse de Shiri et al., publiée en 2017, évalue l'impact de la vaccination anti-pneumococcique conjuguée du nourrisson sur les infections invasives à pneumocoque chez la population non vaccinée (enfants, adultes et sujets âgés). 242 études ont été incluses. L'impact de la vaccination est quantifié par le calcul du risque relatif de variation des infections invasives par an, suivant l'introduction du vaccin. [10]

Les infections invasives à pneumocoque de sérotypes inclus dans le vaccin 7-valent ont diminué dans le groupe non vacciné (tous âges confondus) : RR par an = 0.79 [IC 95% : 0.75 à 0.81]. L'effet reste significatif pour toutes les catégories d'âge.

Pour les sérotypes supplémentaires du vaccin 13-valent, les infections invasives (chez les non vaccinés, tous âges confondus) diminuent également : RR par an = 0.75 [IC 95% : 0.64 à 0.87]. Cependant, les résultats ne sont pas significatifs pour les sujets non vaccinés de moins de 18 ans.

Les infections invasives à pneumocoque tous sérotypes confondus ont diminué dans l'ensemble des classes d'âge : RR par an = 0.99 [IC 95% : 0.96 à 0.99]. Cependant, les résultats sont non significatifs chez les moins de 18 ans.

Concernant les sérotypes non inclus dans les vaccins, les auteurs retrouvent une augmentation significative pour les sujets de plus de 65 ans : RR par an = 1.18 [IC 95% : 1.12 à 1.25].

Les auteurs estiment qu'il faut environ 8.9 ans [IC 95% : 7.8 à 10.3] pour obtenir une réduction de 90% des infections invasives de sérotypes vaccinaux du vaccin 7-valent dans la population non vaccinée et 9.5 ans [IC 95% : 6.1 à 16.6] pour les 6 sérotypes supplémentaires du vaccin 13 valent.

Les auteurs concluent que la vaccination des nourrissons confère une protection indirecte significative contre les infections invasives à sérotypes vaccinaux pour la population non vaccinée.

La revue systématique de Tsaban et al., publiée en 2017, analyse l'impact de l'introduction du vaccin conjugué anti-pneumococcique (VCP) dans le calendrier vaccinal des nourrissons sur les adultes non vaccinés par le VCP. 49 études ont été incluses. [3] Les auteurs concluent que le taux d'infections invasives et de pneumopathies diminue (dans la plupart des études) chez les adultes dans la plupart des pays après l'implantation du VCP dans le calendrier vaccinal. L'effet indirect chez la population plus âgée semble varier en fonction de la couverture vaccinale et de la durée depuis l'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal. La population âgée de plus de 65 ans semble profiter le plus de cet effet de groupe. Cependant, les auteurs notent une augmentation croissante des infections à pneumocoque liées à des sérotypes non vaccinaux.

ECHECS VACCINAUX

La revue systématique de Oligbu et al., publiée en 2016, évalue les calendriers vaccinaux, les facteurs de risque, la distribution des sérotypes et les échecs vaccinaux des vaccins conjugués anti-pneumococques. [4] La revue inclue 20 études avec un total de 7 584 enfants âgés de moins de 5 ans. Les échecs vaccinaux représentaient 2.1% des infections invasives à pneumocoques [IC 95% : 1.8 à 2.4%]. Dans les études qui rapportent les antécédents des enfants ou les conséquences de ces échecs : 42.9% des enfants ayant un échec vaccinal ont une affection sous-jacente selon 9 études ; ces échecs vaccinaux sont associés à un taux de létalité de 2.4% [IC 95% : 0.3 à 8.5%] selon 5 études.

Les auteurs concluent que l'échec du VCP est rare, indépendamment du vaccin ou du calendrier vaccinal utilisé, ce qui confirme l'efficacité élevée de ces vaccins.

- Sources

Revue systématique et méta-analyses

1. Vojtek I, Nordgren M, Hoet B. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media: A review of measurement and interpretation challenges. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 sept 2017;100(Supplement C):174-82. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
2. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *J Immunol Res*. 2015;2015:591580. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
3. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 19 mai 2017;35(22):2882-91. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
4. Oligbu G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 7 déc 2016;34(50):6126-32. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
5. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arztebl Int*. 4 mars 2016;113(9):139-46. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
6. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 13 oct 2017;35(43):5776-85. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
7. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):277-84. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
8. Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine*. 3 févr 2016;34(6):703-13. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
9. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 12 oct 2018 Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
10. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(1):e51-9. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

Impact des politiques vaccinales

IMPACT DE LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE

2003 : introduction du VPC-7 chez les enfants à risque

Le HCSP recommande la vaccination des enfants < 2 ans à risque. [8]

2006 : introduction du VPC-7 (schéma 3 + 1 rappel) pour tous les nourrissons de moins de 2 ans**2008 : allègement du schéma vaccinal (schéma 2 + 1 rappel)**

Le rapport du HCSP publié en 2012 effectue le bilan de l'apport du vaccin heptavalent. Entre la période 1998-2002 et 2008-2009 : [7]

La vaccination par le VPC-7 a été suivie d'une baisse modérée de 25% (environ 98 cas par an évités) de l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans (ciblés par les recommandations vaccinales) et d'une augmentation de l'incidence chez les enfants plus âgés et les adultes. La diminution des infections invasives liées aux souches vaccinales s'est accompagnée d'une augmentation des infections liées aux souches non vaccinales. Ce remplacement sérotypique a concerné toutes les tranches d'âge. Cependant, chez les jeunes enfants, les souches vaccinales ont diminué de manière plus importante que les souches non vaccinales n'ont augmenté ; chez l'adulte, l'inverse s'est produit.

Au total, l'incidence des infections invasives (tous les âges confondus) a augmenté de 23% de 1998-2002 à 2008-2009 (+ 40% chez les 2 à 64 ans et + 13% chez les plus de 65 ans) soit 1 618 cas supplémentaires par an environ.

Ainsi, l'effet bénéfique global du vaccin heptavalent a été dépassé par l'augmentation des sérotypes non vaccinaux via le remplacement sérotypique. Seul le groupe d'âge ciblé par la vaccination profite de l'effet bénéfique du vaccin.

2010 : remplacement du VPC-7 par le VPC-13

Le rapport du HCSP publié en 2012 [7] conclut qu'étant donné la diminution du nombre d'infections invasives liées aux sérotypes vaccinaux (16% des infections invasives à pneumocoques liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de < 2 ans en 2007), le HCSP a recommandé son remplacement par le vaccin à 13 valences (couvrant 73% des sérotypes des infections invasives chez les enfants de < 2 ans).

L'incidence des infections invasives à pneumocoques tous âges confondus est passée de 11.7 en 2009 à 7.7 pour 100 000 en 2016. En comparaison à la période pré-vaccinale, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué dans toutes les tranches d'âge et en particulier chez les moins de 2 ans avec une diminution de 48% de l'incidence des infections invasives à pneumocoques. L'incidence a également diminué entre 14 et 41% pour les autres tranches d'âge non ciblées par la vaccination (Cf. ci-dessous). [3]

Groupe d'âge (année)	Forme clinique	Nombre de cas déclarés par an			Taux d'incidence ^a (Nb de cas pour 100 000 personnes/ an)			Evolution de l'incidence en %	
		Pré-VPC7	Pré-VPC13	Post-VPC13	Pré-VPC7	Pré-VPC13	Post-VPC13	2016 vs 2008-2009	2016 vs 1998-2002
		1998-2002	2008-2009	2016	1998-2002	2008-2009	2016		
< 2	Méningites	92	68	54	8,8	5,6	4,9		
	Inf. bactériémiques	252	231	132	24,0	19,0	12,1		
	Toutes < 2	344	299	186	32,7	24,6	17,0	-30%*	-48%*
2-4	Méningites	18	19	16	1,2	1,1	0,9		
	Inf. bactériémiques	109	167	67	7,1	9,4	3,9		
	Toutes 2-4	127	186	83	8,2	10,5	4,8	-54%*	-41%*
5-14	Méningites	19	31	19	0,4	0,5	0,3		
	Inf. bactériémiques	82	147	52	1,5	2,5	0,9		
	Toutes 5-14	101	178	71	1,9	3,0	1,2	-61%*	-38%*
15-64	Méningites	150	228	194	0,5	0,7	0,6		
	Inf. bactériémiques	1241	2010	1145	4,5	6,4	3,7		
	Toutes 15-64	1391	2238	1339	5,1	7,1	4,4	-38%*	-14%*
≥ 65	Méningites	91	135	136	1,3	1,7	1,4		
	Inf. bactériémiques	1779	2394	1931	26,1	29,4	20,3		
	Toutes ≥ 65	1870	2529	2067	27,5	31,1	21,7	-30%*	-21%*
Tous âges	Méningites	371	480	419	0,9	1,0	0,9		
	Inf. bactériémiques	3463	4948	3327	8,2	10,2	6,8		
	Toutes	3834	5429	3746	9,1	11,2	7,6	-32%*	-16%*

Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques par âge en France, Epibac 1998-2016

(Tiré de : CNRP. Bilan annuel 2017 : Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques, Epibac et CNR des pneumocoques [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/128173/457318/version/7/file/pneumo_2017.pdf) [3]

[Figure 16 : Evolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge et de la couverture vaccinale à 24 mois, France, 1998-2016] [3]

De 2014 à 2016, les données Epibac retrouvent une augmentation significative de l'incidence des infections invasives à pneumocoques pour les souches non incluses dans le vaccin VPC13 dans tous les groupes d'âge et une légère augmentation pour les souches liées aux 6 sérotypes additionnels du VPC13 chez les enfants de moins de 2 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus. [3]

LES AUTRES ENJEUX DE LA VACCINATION

1. La résistance antibiotique

Le risque de virulence, la durée de colonisation (portage rhino-pharyngé) et le risque de résistance du pneumocoque varient selon le sérotype.

Selon le dernier rapport du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP), sur l'épidémiologie de 2015, les sérotypes 19A, 15A, 19F et 24F représentent plus de 60% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2015. Parmi les 6 sérotypes les plus fréquents dans les infections invasives en 2015, 5 sont sensibles à la pénicilline et un (sérotype 19A) est résistant. Ces sérotypes fréquents et sensibles ont la particularité d'avoir une durée de portage rhinopharyngé courte ce qui limite leur exposition aux antibiotiques et donc la pression de sélection. [2]

[Figure 17 : Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2015] [2]

La vaccination a modifié la distribution des sérotypes (cf. ci-dessous), ce qui s'est accompagné d'une diminution des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ainsi, concernant l'épidémiologie des bactériémies, la modification de la prévalence des sérotypes s'accompagne d'une diminution significative de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines entre 2001 et 2015 passant de 46% à 22% pour la pénicilline, de 29 à 8% pour l'amoxicilline et de 15 à 2% pour la céfotaxime pour toutes les tranches d'âge. Les résultats sont similaires concernant l'épidémiologie des méningites. [2]

[Figure 18 : Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2015] [2]

Une diminution du taux de PSDP a également été constatée pour les cas d'otite moyenne aiguë (notamment grâce à la réduction du sérotype 19A). Cependant, cette tendance commencerait à s'inverser avec l'émergence d'autres sérotypes. [2]

- **Le remplacement sérotypique**

La diminution des infections invasives à pneumocoques est modérée en regard de la forte couverture vaccinale. Celle-ci s'explique par deux phénomènes antagonistes : la baisse de l'incidence des infections invasives par les sérotypes vaccinaux et l'émergence de phénotypes non vaccinaux par remplacement sérotypique. [3], [5]

[Figure 19 : Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de moins de 2 ans, France métropolitaine, 2001-2016] [3]

Sous l'effet de la pression immunitaire (vaccinale) ou antibiotique, un phénomène de remplacement sérotypique se produit : [8]

soit par émergence de populations sous dominantes de pneumocoques, dont la fréquence va progressivement augmenter.

soit par un phénomène de switch capsulaire : des pneumocoques de sérotypes différents échangent leurs matériels génétiques capsulaires et donc leurs facteurs de virulence et de résistance. Le risque étant que les sérotypes vaccinaux résistants aux antibiotiques (actuellement moins représentés grâce à la vaccination) échangent leur gène capsulaire pour devenir des sérotypes non inclus dans le vaccin. Des sérotypes actuellement sensibles risqueraient de devenir résistants. Cette éventualité est surveillée par le sérotypage des souches responsables des cas de méningites et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques.

Par exemple, le dernier rapport du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) sur l'épidémiologie de 2015, rapporte l'évolution des sérotypes du pneumocoque avec la diminution des sérotypes vaccinaux et la progression de plusieurs sérotypes non vaccinaux (10A, 12F, 22F, 24F, 38 et 15B/C). [2]

[Figure 20 : Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés des infections invasives chez l'enfant de moins de 2 ans de 2001 à 2015] [2]

IMPACT DE LA POLITIQUE VACCINALE AU ROYAUME UNI

L'incidence globale des infections invasives à pneumocoques a également diminué de 16.1 pour 100 000 en période pré-vaccinale (2000-2006) à 10.6 pour 100 000 (après l'introduction du VPC-7 en 2006) en 2009-2010 ; puis à 6.85 pour 100 000 en 2013-2014 (après le remplacement par le VPC-13 en 2010). Cela correspond à une réduction globale de l'incidence de 56% par rapport à l'ère pré-vaccinale. [4]

IMPACT DE LA POLITIQUE VACCINALE AUX ÉTATS-UNIS

Le CDC rapporte une diminution du nombre d'infections invasives à pneumocoques suite à l'introduction de la vaccination (VPC-7 en 2000 et VCP-13 en 2010). Le nombre d'infections invasives (tous sérotypes) a ainsi diminué de 100 pour 100 000 en 1998 à 9 pour 100 000 en 2015. [1]

[Figure 21 : Tendances des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de < 5 ans, 1998-2015] [1]

Sources

Littérature grise

1. ABCs | Bacterial Surveillance | Trends by Serotype Group, 1998–2015 | CDC [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu-types.html>
2. CNRP2016.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.fr/docs/rapports/CNRP2016.pdf>
3. Données épidémiologiques / Infections à pneumocoque / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Donnees-epidemiologiques>
4. green_book_chapter__25.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/596441/green_book_chapter__25.pdf
5. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf
6. Point sur les connaissances / Infections à pneumocoque / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Point-sur-les-connaissances>
7. HCSP. Vaccination des nourrissons contre les infections invasives à pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 févr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=255>
8. HCSP. Vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 déc. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=99>

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE

Chez l'enfant, le vaccin recommandé est le Prevenar-13. Il est composé de polysides pneumococciques conjugués à une protéine vectrice (la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*) et d'un adjuvant aluminique. [1]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Prevenar 13	- 2,2 µg de polyside pneumococcique des sérogroupes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F - 4,4 µg de polyside du séro groupe 6B - conjugué à la protéine vectrice CRM197	Chlorure de sodium Acide succinique Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables	Phosphate d'aluminium (0,125mg d'aluminium)

- **Source**

Littérature grise

1. PREVENAR 13 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13>

LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

AGENT PATHOGÈNE [1][4]

Le méningocoque (*Neisseria Meningitidis*) est une bactérie exclusivement humaine et commensale du rhinopharynx. Il est responsable de près de la moitié des méningites bactériennes de l'enfant de 0 à 18 ans. La capsule polysidique du méningocoque détermine le sérotype et parmi les douze sérotypes décrits, les souches des sérotypes B (64%), C (28%), Y (<5%) et W135 (<5%) sont les plus fréquentes en France. La fréquence des sérotypes varie en fonction des régions du monde : pour exemple le sérotype A est lui principalement retrouvé en Afrique subsaharienne (au niveau de la "ceinture méningitique").

Le méningocoque est un germe très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. La transmission du méningocoque se fait par les sécrétions rhino-pharyngées, suite à un contact proche et prolongé. La période d'incubation varie de 2 à 10 jours. Elle correspond également à la période de contagiosité du patient, et ce jusqu'à la première administration parentérale d'un antibiotique efficace.

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

L'acquisition d'un méningocoque et la colonisation du rhinopharynx (5-10% de la population générale est porteur asymptomatique) sont rarement suivies d'une Infection Invasive à Méningocoque (IIM). Cependant, certains facteurs (virulence de la souche, altération des défenses immunitaires, altération post-grippale de la muqueuse respiratoire, infection ORL locale : angine, otite, sinusite...) peuvent en être responsables : la bactérie peut alors se disséminer dans le sang et passer la barrière hémato-placentaire.

Les personnes les plus touchées sont les nourrissons de moins de 1 an, les enfants de 1 à 4 ans et les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans. [6]

Les infections invasives à méningocoque (IIM) se manifestent sous deux formes principales [1][2][4]:

Une méningite : avec un taux de létalité de 10% et des séquelles neurologiques (notamment un risque de surdité) dans 10 à 20% des cas.

Ou une méningococcémie, pouvant se compliquer d'un choc septique et réaliser un tableau de purpura fulminans. Il représente 23% des IIM. La létalité varie de 20 à 30%.

D'autres formes cliniques plus rares existent : arthrites, péricardites, pleurésies, pneumonies invasives.

La létalité calculée en France sur les cas entre 2003 et 2009 était de 9 % pour les IIM de séro groupe B (40 décès/an en moyenne) et 16 % pour les IIM de séro groupe C (environ 25 décès/an en moyenne). Le taux de létalité pourrait atteindre 50% en cas d'absence de traitement.[4][7]

EPIDEMIOLOGIE

Les infections invasives à méningocoque sont à déclaration obligatoire (à l'ARS) et la caractérisation des souches invasives est assurée par le Centre National de Référence des méningocoques (Institut Pasteur Paris).

Les méningocoques fonctionnent sur un mode endémique (présence constante de la maladie dans une zone géographique précise). Les IIM surviennent la plupart du temps de manière sporadique et sont dues à des génotypes différents. Cependant, des épidémies peuvent survenir au sein des collectivités liées à des souches donnant des clones particuliers ayant une capacité de dissémination plus marquée que les souches endémiques. [4]

En France

[Figure 52 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 1999-2015]

Depuis une vingtaine d'années, l'incidence annuelle des IIM se situe entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. Le séro groupe B est prédominant, représentant 64 % des cas contre 28% pour le séro groupe C. [1]

En 2015, on relève 469 cas (0.79/100 000 hab) d'IIM dont 242 du séro groupe B et 118 du séro groupe C (0.18/100 000). Les taux de notification par année d'âge montrent 2 pics :

- chez les nourrissons de moins de 1 an (8.9/100 000 avec 70 cas de méningite tout séro groupe)
- et les jeunes adultes de 18-20 ans (1.5/100 000 avec 34 cas de méningite tout séro groupe).

On constate une saisonnalité des IIM, le pic annuel en France étant généralement observé en février ou mars. [2][9]

La fréquence des souches invasives C connaît d'importantes fluctuations cycliques : un pic d'incidence est survenu en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence a atteint 0.50/100 000. Le taux d'incidence des IIM C est en baisse depuis le dernier pic en 2013. [1][9]

- Dans le monde

Le séro groupe A est à l'origine d'épidémies touchant des centaines de milliers de personnes dans la «ceinture africaine de la méningite».

Le séro groupe B, qui provoque généralement des cas sporadiques, est prédominant en Europe et en Amérique.

Le sérotype C est à l'origine de petites bouffées épidémiques - non seulement en Amérique ou en Europe mais aussi en Asie.

Les sérotypes Y et W135 sont principalement isolés dans certains pays d'Afrique et moins fréquents.

Le continent le plus affecté est l'Afrique, et plus particulièrement 26 pays allant de l'Éthiopie à l'Est au Sénégal à l'Ouest. Ils constituent la "ceinture de la méningite" [8]:

De 1991 à 2010 : 1 million de méningites ont été rapportées dont 100 000 décès.

En 2009 (avant les campagnes de vaccination contre le méningocoque A) : on comptait 80 000 cas dont 4 000 décès.

En 2014 (après le début des vaccinations) : 11 908 cas suspectés, dont 1146 décès dans 19 pays africains ayant mis en place une surveillance renforcée, ont été rapportés.

Dans les pays industrialisés, l'incidence annuelle des infections à méningocoque est de 1 à 3 cas pour 100 000 habitants. [5]

COUVERTURE VACCINALE

En France

Au 31 décembre 2016, la couverture vaccinale contre le méningocoque C était estimée à **70.9% chez les 24 mois**, 65.5 % chez les 3-9 ans, 35.7% chez les 10-14 ans, 25.5% chez les 15-19 ans, 10.1% chez les 20-25 ans. Ces chiffres sont en augmentation constante depuis 2011. [3]

- Dans le monde

Pas de donnée mondiale du fait de politiques vaccinales différentes selon les continents.

Concernant la région africaine à risque : en 2015, 217 millions de personnes avaient été vaccinées par le vaccin antiméningococcique A conjugué dans 15 pays. [8]

=> *Voir l'efficacité du vaccin contre le méningocoque C*

SOURCES

Littérature grise

1. Aide-mémoire / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible

sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Aide-memoire>

2. INVS - Bilans annuels - Les infections invasives à méningocoques en 2015 : Donnees_IIM_2015 (1).pdf.
3. Méningocoque C / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>
4. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf
5. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
6. méningites et septicémies à méningocoque [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-et-septicemies-a-meningocoque>
7. WHO | Number of suspected meningitis cases and deaths reported [Internet]. WHO. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/suspected_cases_deaths_text/en/
8. OMS | Méningite à méningocoques [Internet]. WHO. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/>
9. Méningocoque C - MesVaccins.net [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/43-meningocoque-c>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

En Bref

L'objectif de la vaccination anti-méningococcique est double : offrir une protection directe pour les nourrissons qui sont la classe d'âge la plus touchée par les infections invasives méningococciques et aussi offrir une protection indirecte via les adolescents et jeunes adultes ("immunité de groupe") qui sont la classe d'âge où le portage du méningocoque (responsable de la transmission) est le plus fréquent.

Le vaccin conjugué contre le méningocoque C offre une protection directe à court terme via la production d'anticorps bactéricides (dont la durée de protection varie en fonction de l'âge de la primo-vaccination) et une protection indirecte au long terme en agissant sur le portage du méningocoque (plus fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes). L'efficacité de la politique vaccinale nécessite une couverture vaccinale élevée de 1 à 24 ans afin d'obtenir une immunité de groupe forte en réduisant le portage du méningocoque. Le Royaume Uni et les Pays Bas sont les deux exemples de pays européens ayant réussi leur politique vaccinale avec deux schémas de vaccination différents. Leur couverture vaccinale élevée a permis une forte diminution des infections invasives à méningocoques de séro groupe C. L'échec de la politique vaccinale française de 2009 a incité les autorités à ajouter transitoirement une dose à 5 mois pour protéger les nourrissons (protection directe) dans l'attente de l'obtention d'une forte immunité de groupe (protection indirecte).

Introduction

LES DIFFÉRENTS VACCINS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE

Les vaccins polysidiques

Les limites des vaccins polysidiques sont la faible immunogénicité chez l'enfant de moins de 2 ans (l'antigène n'est pas reconnu par le système immunitaire T-dépendant) et l'absence d'impact sur le portage du méningocoque. Le vaccin polysidique contre le méningocoque A + C a surtout un intérêt en cas d'épidémie pour réduire le taux d'attaque. En France, 2 vaccins non conjugués tétravalents sont actuellement disponibles : Menveo* et Nimenrix*.
[4], [8]

- **Les vaccins polysidiques conjugués**

Contrairement aux vaccins non conjugués, la conjugaison permet une efficacité vaccinale avant 2 ans (reconnaissance par le système T-dépendant) et d'être actif sur le portage du méningocoque. En France, 3 vaccins conjugués contre le méningocoque C existent : Menjugate°, Neisvac° et Meningitec°. [4], [8]

MÉCANISMES D'ACTION DES VACCINS CONJUGUÉS

La protection directe

Elle est assurée par : [3], [5], [6], [7]

Le taux d'anticorps bactéricides circulants : il représente le taux d'anticorps protecteurs résiduels après la vaccination. La mesure de ce taux permet d'estimer la durée de cette protection directe induite par la vaccination.

La diminution du portage du méningocoque au niveau individuel et donc la diminution du risque de développer une forme invasive.

En revanche, la mémoire immunitaire sans anticorps bactéricides circulants apparaît inefficace en cas d'infection invasive étant donné la rapidité d'évolution de l'infection invasive. En effet, les études retrouvent, après une primovaccination, une réponse immunitaire mémoire détectable seulement 5 à 7 jours après la dose de rappel, alors que la période d'incubation d'une infection à méningocoque semble être de moins de 3 jours. [2]

Cette protection directe est quantifiée dans les essais cliniques (Cf. ci-dessous). Celle-ci est généralement de courte durée (quelques années au mieux) et ne permet pas à elle seule de diminuer l'incidence des infections invasives à méningocoques.

Etant donné la rareté des infections à méningocoques, l'efficacité du vaccin ne peut être mesurée par des essais randomisés (population nécessaire pour avoir une puissance suffisante trop élevée). Son efficacité est donc basée sur le nombre d'enfants ayant un taux d'anticorps circulants supérieur au taux d'anticorps protecteurs. [1], [9]

- **La protection indirecte**

Elle est assurée par la diminution du portage collectif et donc du risque d'exposition au méningocoque. La réduction du portage à l'échelle de la population, permet de réduire la circulation du méningocoque (les adolescents et les jeunes adultes étant les tranches d'âge avec le portage le plus élevé). Ainsi, les populations non ciblées par la vaccination (notamment les nourrissons non vaccinés) sont indirectement protégés. En cas de couverture vaccinale élevée, la diminution du portage constitue une forte immunité de groupe. Les limites de la protection directe par la vaccination sont ainsi comblées par l'immunité de groupe obtenue par diminution du portage.

Cette protection indirecte est estimée à partir des données de surveillance à partir de la diminution des infections invasives à méningocoques dans la population non ciblée par la vaccination. [3], [5], [6], [7]

IMMUNITÉ NATURELLE ACQUISE

Des anticorps bactéricides sont fabriqués en réponse au portage rhino-pharyngé, en fonction de la souche portée mais aussi parfois envers d'autres sérogroupes. Cette réponse peut perdurer plusieurs mois après la disparition du portage. Selon l'OMS, cette protection n'est pas absolue et une infection reste possible malgré ces anticorps. De plus, chez le nouveau-né, une immunité transitoire acquise passivement peut être conférée par le transfert passif d'IgG de la mère au fœtus, pendant quelques semaines. [9]

- Sources

Revue systématique

1. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2005;5(1):21-30. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
2. Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. Janv 2014;108(1):11-20. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

3. Green_Book_Chapter_22.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf
4. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf

5. 2017-0031.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
6. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
7. HCSP. Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 avr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71>
8. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
9. wer8647.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf>

Efficacité du vaccin

DONNÉES ISSUES DES REVUES ET MÉTA -ANALYSES

La revue systématique de Ali et al., publiée en 2014, résume l'utilisation globale des vaccins anti-méningocoque et leur impact sur les infections invasives. Concernant le vaccin conjugué anti-méningococcique C : [4]

L'efficacité varie en fonction du schéma vaccinal et semble plus élevée chez les enfants plus âgés : l'efficacité vaccinale à court terme chez les nourrissons et enfants d'âge préscolaire est de 83% mais diminue avec le temps (31% 4 ans après la vaccination) ; l'efficacité vaccinale à court terme des adolescents est de 97%.

Au Royaume-Uni, l'incidence a diminué de 97% depuis 1998, avec un nombre de décès passant de 78 en 1998 à 1 en 2009. Le vaccin permet également une "immunité de groupe" avec une réduction du portage du méningocoque C de 81% seulement 2 ans après le début de la vaccination.

Au Canada, l'incidence a diminué de 65% 5 ans après l'introduction de la vaccination

Des réductions similaires sont retrouvées en Espagne, en Australie, aux Pays Bas et en Grèce.

Les évaluations économiques sont en faveur d'une dose unique au cours de la deuxième année plutôt que la primo-vaccination à 3 doses des nourrissons selon les analyses coûts-efficacité.

La revue systématique de Dellicour et al., publiée en 2007, étudie l'impact de la vaccination contre le méningocoque sur le portage pharyngé du méningocoque. [3]

Sur les 29 études incluses, 25 étudient l'effet des vaccins polysaccharidiques (dont 4 sur le séro groupe C), 1 seule étudie l'effet du vaccin conjugué contre le méningocoque C et 3 étudient l'effet du vaccin contre le méningocoque B.

Concernant l'effet du vaccin conjugué contre le méningocoque C, l'étude observationnelle, menée au Royaume Uni, retrouve un effet protecteur élevé chez les vaccinés, mais aussi une diminution des cas d'infections à méningocoques C de 67% [IC 95% : 52 à 77%] chez les non vaccinés, suggérant l'efficacité d'une immunité de groupe. Dans le groupe d'âge ciblé par la vaccination, le taux de portage du séro groupe C est passé de 0,45% à 0,15%. Il n'y a pas d'impact retrouvé sur le portage des autres sérogroupe.

Les auteurs concluent que, comme pour le vaccin conjugué contre l'Haemophilus influenza et le pneumocoque, l'impact du vaccin conjugué contre le méningocoque sur le portage constitue un rôle clé pour la réussite de ce vaccin.

La revue systématique de Conterno et al., publiée en 2006, évalue l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité du vaccin conjugué contre le méningocoque C pour la prévention des méningites et des septicémies. La revue a inclus 11 études évaluant l'immunogénicité du vaccin conjugué contre le méningocoque et 4 études observationnelles pour l'efficacité clinique. [1]

Concernant l'immunogénicité de la vaccination par mesure du taux d'anticorps :

Chez le nourrisson <12 mois, l'immunogénicité est suffisamment forte après 2 ou 3 doses du vaccin ;

Chez le nourrisson entre 12 et 24 mois, l'immunogénicité est forte après 1 ou 2 dose(s) ;

Pour les enfants > 2 ans et les jeunes adultes, l'immunogénicité est forte après 1 dose.

L'immunogénicité du vaccin conjugué est meilleure que celle du vaccin polysaccharidique non conjugué.

Concernant l'efficacité clinique de la vaccination via les études observationnelles :

1 étude évalue l'impact de la vaccination sur le portage du méningocoque C. Celle-ci retrouve une efficacité protectrice contre le portage de 63% [IC95% : 50 à 80]

3 études évaluent l'efficacité des différents programmes de vaccination dans 3 pays différents :

- Au Royaume Uni, le schéma vaccinal comporte une vaccination systématique à 2, 3 et 4 mois, avec une vaccination de rattrapage (de 5 mois à 18 ans). L'efficacité de la vaccination systématique est estimée à 66% [IC 95% : 6 à 86%], avec une chute de l'efficacité après un an.

L'efficacité de la vaccination de rattrapage est estimée à 83% [IC 95% : 69 à 93%] et reste élevée après 4 ans.

- Au Canada, l'efficacité de la vaccination de masse (entre 2001 et 2002) pour contrôler une épidémie sévissant au Québec (vaccination de 2 mois à 20 ans avec une couverture vaccinale de 82.1%) est estimée à 96.8% [IC 95% : 75.0% à 99.9%].
- En Espagne entre 1999 et 2004, l'efficacité du schéma vaccinal, avec une vaccination systématique à 2, 4 et 6 mois associée à une vaccination de rattrapage, est estimée à 95.2% pour la vaccination systématique et 97.8% pour la vaccination de rattrapage (couverture vaccinale entre 90 et 95% pour la vaccination systématique et de rattrapage). Le pourcentage d'enfants présentant des taux d'anticorps protecteurs un an après la vaccination était plus faible dans le groupe vacciné à 2, 4 et 6 mois (78.0%) que ceux vaccinés en rattrapage (94.3%).

Les auteurs concluent que, selon ces études observationnelles, le taux d'anticorps protecteurs semble diminuer rapidement après la primo-vaccination (surtout lorsqu'elle est réalisée pendant la première année de vie).

La revue systématique de Snape et al., publiée en 2005, évalue les différents programmes de vaccination contre le méningocoque C. [2]

Le programme de vaccination du Royaume Uni qui comporte une vaccination systématique à 2, 3 et 4 mois accompagnée d'un schéma de rattrapage (2 doses pour le groupe de 5 à 11 mois et 1 dose pour le groupe de 1 à 17 ans) a été introduit en 1999. Le nombre de cas d'infections invasives dans le groupe d'âge ciblé par la vaccination a chuté de 81% entre 1998-1999 et 2001-2002. L'efficacité sur cette même période est estimée à 92-97% pour les adolescents, 92% pour les jeunes enfants et 91,5% pour les nourrissons ayant eu la primo-vaccination à 3 doses. L'efficacité sur le portage du méningocoque permet d'obtenir une immunité de groupe avec une diminution des cas d'infections à méningocoques C de 67% [IC 95% : 52 à 77%] chez les non vaccinés, sur cette même période.

Une réduction similaire des infections invasives à méningocoques C a été observée dans plusieurs pays ayant introduit une vaccination systématique : en Irlande (schéma : 2, 4 et 6 mois) : réduction de 96% sur la période de 1999 à 2003 ; en Espagne (schéma : 2, 4 et 6 mois) : réduction de 58% sur la période de 1999 à 2001 ; au Québec (schéma : 12 mois) : réduction de 54% sur la période de 2001 à 2002 ; au Pays-Bas (schéma : 12 à 14 mois) : réduction de 73% sur la période de 2001 à 2002 ; en Belgique (schéma : 12 à 14 mois) : réduction de 72% sur la période de 2001 à 2003.

Aucune réduction de l'incidence du méningocoque C n'a été observée dans les pays n'ayant pas de vaccination systématique contre le méningocoque C.

La durée de la protection vaccinale n'est pas connue. Cependant, le taux d'anticorps protecteurs semble rapidement diminuer après la primo-vaccination. Les auteurs signalent que le remplacement des sérogroupes suite à la vaccination systématique contre le méningocoque C n'a pas été observé. De plus, aucune étude ne permet d'évaluer l'intérêt d'un rappel à l'adolescence pour augmenter la durée de protection.

AVIS DES AUTORITÉS

Le HCSP a publié en décembre 2016 un avis concernant la vaccination anti-méningocoque C. [5]

Sur le plan individuel, la protection directe est conférée par les anticorps vaccinaux à taux élevés et bactéricides. Cette durée de protection n'est pas établie. La nécessité d'un rappel vaccinal à l'adolescence n'est pas clairement établie.

Selon une étude menée au Royaume-Uni, cette protection directe diminue plus ou moins rapidement en fonction de l'âge de la primo-vaccination : chez le nourrisson, la protection est quasi nulle lors de la 2ème année post vaccinale alors qu'elle est de 93% [IC 95% : 67 à 99%] la 1ère année; avec une vaccination de rattrapage avant 5 ans, 40% des enfants présentaient encore des anticorps protecteurs 5 ans après la vaccination ; contre 70% des enfants lorsque la vaccination de rattrapage était effectuée après l'âge de 5 ans.

Les données issues d'une étude de cohorte en Australie retrouvent des résultats similaires.

Sur le plan collectif, une couverture vaccinale élevée permet l'obtention d'une immunité de groupe forte et ainsi d'éliminer quasiment la circulation du méningocoque C. Une immunité collective forte permet d'expliquer le peu d'échecs vaccinaux dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée (malgré une protection individuelle directe limitée dans le temps). La pratique d'une vaccination de rappel à l'adolescence semble nécessaire lorsqu'une immunité de groupe n'a pas été établie.

L'OMS, dans son relevé épidémiologique hebdomadaire publié en 2011, émet une note de synthèse sur la position de l'OMS concernant le vaccin anti-méningococcique C. L'OMS rappelle les données récoltées au Royaume-Uni concernant l'efficacité élevée du vaccin à court terme. Elle note cependant la faible durée de la protection en cas de primo-vaccination chez le nourrisson. L'OMS attribue les fortes réductions des cas d'infections invasives à méningocoques via l'existence d'une immunité de groupe en agissant sur le portage rhinopharyngé. [6]

- Sources

Revue systématique et méta-analyse

1. Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. Juill 2006. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide–protein conjugate vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2005;5(1):21–30. (Prisma●○○○ ; Amstar ●○○)
3. Dellicour S, Greenwood B. Systematic review: Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. *Tropical Medicine &*

International Health. 1 déc 2007;12(12):1409–21. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)

4. Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. Janv 2014;108(1):11–20. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

5. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>

6. wer8647.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017].
Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf>

Les différentes stratégies vaccinales

LE MODÈLE DU ROYAUME UNI

L'évolution du modèle du Royaume-Uni [2], [5]

[Figure 22 : Nombre de méningite à méningocoque en fonction du sérotype au Royaume-Uni de 2010 à 2016]

La vaccination contre le méningocoque C a été justifiée devant l'augmentation des infections invasives à méningocoques C.

1999 : vaccination de routine (à 2, 3 et 4 mois) + vaccination de rattrapage (de 1 à 18 ans); obtention rapide d'une couverture > à 90%.

2002 : vaccination de routine (à 2, 3 et 4 mois) + vaccination de rattrapage (de 1 à 25 ans). L'extension du rattrapage se justifie devant la persistance d'une incidence élevée des infections à méningocoques de 20 à 24 ans.

2006 : vaccination de routine (à 3 et 4 mois) + rappel (à 12 mois) + vaccination de rattrapage (de 1 à 25 ans) : simplification de la primo-vaccination et introduction d'une dose de rappel devant la persistance de cas chez l'enfant de 3 à 4 ans et la diminution de la protection vaccinale dès la 2ème année de vie.

2013 : vaccination de routine (à 3 mois) + rappel (à 12 mois) + rappel à l'adolescence (à 13-14 ans) + vaccination de rattrapage (de 1 à 25 ans). Le rappel à l'adolescence est motivé devant les données suggérant qu'une vaccination tardive chez l'enfant offre un taux d'anticorps protecteurs plus élevé et persistant plus longtemps ; de plus, le portage du méningocoque est plus important chez l'adolescent : sa diminution par la vaccination renforce ainsi l'immunité de groupe.

2015 : vaccination contre le méningocoque B + vaccination de routine méningocoque C (à 3 mois) + rappel méningocoque C (à 12 mois) + rappel à l'adolescence méningocoque ACWY (à 13-14 ans) + vaccination de rattrapage méningocoque C (de 1 à 25 ans). La vaccination contre le méningocoque B est justifiée car celui-ci représente dorénavant le sérotype prédominant. Le rappel à l'adolescence par la vaccination conjuguée ACWY est motivée par une épidémie d'infections invasives à méningocoques de sérotype W touchant l'adolescent (survenue essentiellement en 2014).

2016 : vaccination contre le méningocoque B + vaccination méningocoque C (à 12 mois) + rappel à l'adolescence méningocoque ACWY (à 13-14 ans) + vaccination de rattrapage méningocoque C (de 1 à 25 ans). La primo-vaccination à 3 mois est retirée devant l'existence d'une immunité de groupe satisfaisante (notamment suite à la vaccination des adolescents).

- Efficacité de la politique vaccinale

[Figure 23 : Epidémiologie des infections invasives à méningocoque au Royaume Uni de 1998 à 2013]

Suite aux campagnes de vaccination, le taux d'infections invasives à méningocoques C confirmées a chuté de plus de 90% dans tous les groupes d'âge ciblés par la vaccination. Les autres classes d'âge, non ciblées par la vaccination, ont également bénéficié d'une réduction de ce taux d'environ deux-tiers grâce à la réduction du portage et du risque

d'exposition. L'immunité de groupe contribue encore actuellement à maintenir un très faible nombre de cas dans tous les groupes d'âge. [2]

LE MODÈLE DU PAYS BAS

Les Pays-Bas ont mis en place en 2002 une vaccination systématique contre le méningocoque C du nourrisson à 14 mois associée à une campagne de rattrapage chez les 1-18 ans. Le pays a obtenu rapidement des taux de couverture vaccinale élevés (94 % sur l'ensemble des tranches d'âge). [5], [7]

Une diminution de l'incidence a été observée à la fois dans les groupes d'âge ciblés et non ciblés par la vaccination. La vaccination a permis une réduction des cas d'infections invasives à méningocoque C de 99% dans les groupes d'âge vaccinés. Depuis 2011, seulement 3 à 8 cas d'infections invasives à méningocoque C sont rapportés par an, contre 285 cas en 2001. Depuis l'introduction du vaccin en 2002, il n'y a eu que 4 cas d'infections invasives à méningocoque C chez des sujets vaccinés (dont deux présentaient un déficit immunitaire). [4], [7]

A noter, l'incidence des infections invasives à méningocoque B a également diminué de 2001 à 2011, passant de 427 cas à 40 cas. Les raisons de cette diminution restent inconnues en dehors d'une possible fluctuation naturelle. D'autres hypothèses concernent le changement du mode de vie (comme l'interdiction du tabac dans les lieux publics). En revanche, il n'y a pas de lien avec l'introduction de la vaccination contre le méningocoque C (pas d'immunité croisée prouvée : le vaccin contre le méningocoque C ne protège pas contre le méningocoque B).

[Figure 24 : Epidémiologie - incidence des infections à méningocoque de séro groupe C par tranche d'âge au Pays Bas de 2001 à 2012]

[Figure 25 : Epidémiologie - incidence des infections à méningocoque en fonction du séro groupe au Pays Bas de 1992 à 2016]

Les Pays-Bas n'ont toujours pas introduit de rappel à l'adolescence. Le faible nombre d'échecs vaccinaux témoigne d'une immunité collective forte. [4], [5]

A noter, une augmentation des cas d'infections invasives à méningocoques de séro groupe W en 2015 et 2016, touchant principalement les adolescents et jeunes adultes (15-25 ans) ainsi que les sujets âgés (> 65 ans). [7]

LA STRATÉGIE FRANÇAISE EN 2009

Contrairement aux autres pays, la vaccination contre le méningocoque a été introduite plus tardivement en France. En 2002, le HCSP ne recommandait pas l'introduction du vaccin contre le méningocoque C dans le calendrier vaccinal, étant donné l'incidence considérée comme faible, l'incertitude sur les effets de la vaccination (notamment, sur le risque de remplacement des sérogroupes) et la variabilité d'incidence de la maladie selon les régions. La vaccination était donc recommandée uniquement dans les groupes à risque. [6]

Selon l'avis du HCSP, publié en avril 2009, concernant la vaccination anti-méningocoque C, l'implantation du nouveau génotype du méningocoque C pourrait (s'il remplace le génotype majoritaire actuel) être responsable d'une augmentation de l'incidence et de la sévérité des infections à méningocoques de séro groupe C. Or, ce nouveau génotype est associé à une mortalité élevée, la survenue de cas groupés et un déplacement vers des groupes d'âge plus élevés. De plus, étant donné les données d'efficacité des programmes de vaccination des différents pays (notamment le Royaume-Uni et les Pays Bas), l'absence de déplacement des sérogroupes et l'émergence du nouveau génotype, le HCSP recommande l'introduction d'une vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois associée à une campagne de vaccination de rattrapage jusqu'à 24 ans révolus pour créer une immunité de groupe. Celle-ci a été introduite en 2010. [5]

Concernant l'évaluation économique, le HCSP précise que : "la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C présente un ratio coût-efficacité défavorable au regard des standards habituels reconnus en matière de coût-efficacité". Les stratégies de vaccination ciblant les nourrissons avant 1 an nécessitaient plus de doses et étaient financièrement moins acceptables. [6]

ECHEC DE LA POLITIQUE VACCINALE FRANÇAISE 2009-2016

Selon l'avis du HCSP, [5] publié en décembre 2016, les données de surveillance indiquent que la stratégie vaccinale n'a pas eu l'impact espéré en comparaison au Royaume Uni et aux Pays Bas (qui ont su obtenir des couvertures vaccinales élevées).

[Figure 26 : Epidémiologie - évolution du taux de notification des infections invasives à méningocoque par classe d'âge en France, 2006 à 2017]

La politique vaccinale française de 2009 était principalement basée sur l'obtention rapide d'une immunité de groupe forte, permettant de protéger les populations non ciblées par la vaccination (notamment les nourrissons de moins de 1 an, les plus touchés par les infections invasives à méningocoque). Selon le HCSP, l'insuffisance de la couverture vaccinale est en partie expliquée par l'absence de communication institutionnelle sur la stratégie recommandée par le HCSP.

Ainsi, la survenue d'un nouveau cycle naturel du méningocoque C en 2010 a entraîné une augmentation de l'incidence des cas chez les nourrissons de moins d'un an (0.88/ 100 000 en 2010 à 2.43/100 000 en 2014), alors que l'incidence est restée stable chez les 1 à 24 ans (groupe concerné par le schéma vaccinal). La vaccination n'a donc pas eu l'effet indirect escompté et n'a pas permis d'empêcher l'augmentation des cas des nourrissons. Elle a au mieux limité l'ampleur de ce nouveau cycle. [5]

Selon l'InVS, en fin 2016, 70% des nourrissons de moins de 24 mois ont été vaccinés ; dans le groupe ciblé par la vaccination de rattrapage, le pourcentage de sujets vaccinés est de 68.1% pour les 2-4 ans, de 58.3% pour les 5-9 ans, de 34.8% pour les 10-14 ans, de 25.1% pour les 15-19 ans et 12.2% pour les 20-25 ans. [3]

Selon Santé Publique France, le nombre de cas non évités en raison d'une couverture vaccinale insuffisante est de 32 à 102 cas par an entre 2011 et 2013 soit une estimation entre 11 et 45 décès sur cette période. [5]

[Figure 27 : Evolution des taux d'incidence des infections invasives à méningocoque en France de 1995 à 2017]

[Figure 28 : Taux de notification des infections invasives en fonction des sérogroupes en France de 2000 à 2015]

NOUVELLE STRATÉGIE VACCINALE FRANÇAISE EN 2017

Le HCSP conseille une primo-vaccination à 5 mois suivie d'un rappel à l'âge de 12 mois, tout en rappelant la nécessité de la vaccination de rattrapage pour les enfants et jeunes adultes de moins de 24 ans. Le HCSP souligne l'importance de la vaccination des jeunes adultes et adolescents pour l'obtention d'une immunité collective, sachant que le taux de portage du méningocoque est particulièrement élevé dans cette tranche d'âge. Le bénéfice pour les jeunes adultes est également individuel car ils sont la 2ème tranche d'âge concernée par la survenue d'infections invasives à méningocoque C.

En revanche, les données épidémiologiques en 2016 ne font pas envisager la mise en place d'un rappel à l'adolescence chez les sujets vaccinés dans l'enfance (car les rares échecs vaccinaux en France sont survenus chez des enfants < 10 ans, pour qui le rappel à l'adolescence n'aurait pas eu de bénéfice). [5]

- Sources

Littérature grise

1. Données épidémiologiques / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Donnees-epidemiologiques>
2. Green_Book_Chapter_22.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf
3. Méningocoque C / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>
4. RIVM. The National Immunisation Programme in the Netherlands Developments in 2012 [Internet]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>
5. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
6. HCSP. Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 avr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71>
7. 2017-0031.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Les vaccins recommandés en France sont monovalents. Ils sont composés d'oligosides ou de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* de séro groupe C, absorbés sur l'aluminium et conjugués à une protéine porteuse (soit l'anatoxine tétanique soit à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*). [1]

Composition des vaccins anti-méningocoque C : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Neisvac	Polyoside (de-O-acétylaté) de <i>Neisseria meningitidis</i> , groupe C (souche C11) : 10 µg Conjugué à l'anatoxine tétanique (10-20 µg) ;	– chlorure de sodium ; – eau ppi.	Hydroxyde d'aluminium hydraté (0,5 mg Al ³⁺)
Menjugate	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> (souche C 11) groupe C* : 10 µg. Conjugué à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (12,5-25 µg)	– histidine ; – chlorure de sodium ; – eau ppi.	Hydroxyde d'aluminium (0,3 à 0,4 mg Al ³⁺)
Meningitec	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> (souche C11) séro groupe C (10 µg) Conjugué à la protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (environ 15 µg)	– chlorure de sodium – eau ppi	Phosphate d'aluminium (0,125 mg Al ³⁺)

Sources

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>

LA ROUGEOLE

AGENT PATHOGÈNE

La rougeole est due à un virus du genre Morbillivirus de la famille des virus Paramyxoviridae. Elle se transmet surtout par voie aérienne à partir des sécrétions naso-pharyngées, et plus rarement par des objets contaminés par ces sécrétions. [2] Le virus reste contagieux dans l'air jusqu'à 2h après qu'une personne quitte le lieu. [3] La durée d'incubation est de 10 à 12 jours. [6]

Le réservoir du virus est humain (on peut donc espérer éliminer la rougeole d'un pays grâce à une vaccination généralisée et à terme éradiquer la maladie à l'échelle mondiale). [2]

La rougeole est une maladie extrêmement contagieuse : sur 10 personnes non protégées exposées à la rougeole, 9 vont contracter la maladie. [3] Il n'existe pas de porteur sain, le sujet est toujours symptomatique. [9] On estime qu'un sujet contaminé peut infecter entre 15 et 20 personnes. [5] Avant la vaccination, 90% des enfants contractaient la rougeole avant l'âge de 15 ans. [10] La rougeole confère une immunité à vie. [9]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

A la fin de la période d'incubation, les premiers signes de la rougeole apparaissent lors de la phase prodromique (de 4 jours) associant une forte fièvre, une toux, une rhinorrhée, une conjonctivite, un malaise général avec asthénie. Trois à quatre jours après, apparaît le rash maculo-papuleux (débutant à la face puis s'étendant sur le tronc et les membres). Associé à ce rash, le signe pathognomonique de Koplik (taches blanchâtres sur la muqueuse buccale) peut être observé. Les malades sont estimés contagieux 4 jours avant à 4 jours après le rash. [3], [8] La plupart des personnes atteintes guérissent en 2 à 3 semaines. [5]

Gravité

Dans les pays en voie de développement, la rougeole est à l'origine de complications graves et fréquentes, avec une létalité élevée entre 5 et 15 %. [2], [8]

Dans les pays industrialisés, les principales complications de la rougeole sont les otites (7 à 9 %) et les pneumopathies (1 à 6 %). Les complications neurologiques (encéphalite, cécité) surviennent entre 0.5 et 1 pour 1000 cas de rougeole (dont la plupart gardent des séquelles neurologiques). La panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) survient en moyenne huit ans après l'épisode aigu avec une fréquence d'environ 1/100 000 cas de rougeole. Dans ces pays, 10 à 30% des cas de rougeole sont hospitalisés et 1 à 2 cas pour 1000 cas de rougeole vont décéder d'une complication pulmonaire ou neurologique. [2], [3], [8], [10]

Les personnes à risque de complications graves sont : [3]

Les enfants de moins de 5 ans

Les adultes de plus de 20 ans

Les femmes enceintes

Les sujets immunodéprimés

ÉPIDÉMIOLOGIE

En France

Avant la mise en œuvre de la vaccination pour les nourrissons contre la rougeole en 1983, plus de 500 000 cas survenaient en moyenne chaque année (dont 15 à 30 décès). Au début des années quatre-vingt, entre 10 et 30 encéphalites aiguës et un nombre similaire de PESS étaient recensés. [2]

La rougeole a été surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles (unité Inserm 707) de 1986 à 2006. Depuis 2005, la rougeole est réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). [2]

Alors qu'en 2006 et 2007 on dénombrait une quarantaine de cas chaque année, une épidémie a débuté en 2008 avec une évolution en plusieurs vagues (dont un pic en 2011 avec plus de 14 000 cas). [2]

[Figure 29 : Epidémiologie de la rougeole en France, nombre de cas, 2008 à 2017]

Ainsi, du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017, plus de 24 000 cas de rougeole ont été déclarés en France (dont près de 15 000 cas pour l'année 2011). Près de 1 500 cas ont présenté une pneumopathie grave, 38 une complication neurologique (35 encéphalites, 1 myélite, 2 Guillain-Barré) et 20 sont décédés (en ajoutant les données de l'Inserm CépiDC). [6]

Alors qu'une diminution du nombre de cas a eu lieu de 2012 à 2016, une recrudescence est constatée depuis novembre 2017, avec 2805 cas déclarés jusqu'en octobre 2018 (épidémie en Nouvelle-Aquitaine) : 89% des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés. 3 décès ont eu lieu depuis début 2018. L'incidence la plus élevée concernait des sujets de moins de 1 an (30.7 cas / 100 000 habitants). [6]

Depuis le début de l'épidémie, la plupart des décès surviennent chez des individus de moins de 30 ans présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis. Le déplacement de la maladie vers des âges plus élevés est dû au niveau insuffisant de la couverture vaccinale et à la diminution de la circulation du virus (diminuant la probabilité de contracter la rougeole pendant l'enfance chez les non vaccinés). La proportion de cas de plus de 10 ans est passée de 13 % en 1985 à 62 % en 2002. [6] En 2010, parmi les cas pour lesquels le statut vaccinal était documenté, 3 % avaient reçu deux doses, 13 % avaient reçu une seule dose et 82 % n'étaient pas vaccinés contre la rougeole. [2]

- Dans le monde

En 1980, le nombre de cas rapportés était de 4 211 431 et on estimait à 2.6 millions le nombre de décès par an. Le nombre de cas rapportés en 2017 de rougeole est de 173 330. Le nombre réel est bien plus important puisque l'OMS

estime que la rougeole est responsable chaque année de près de 200 000 décès d'enfant, hormis en 2016 où l'on serait passé sous la barre des 100 000 décès. [1], [5], [10], [11]

Aux Etats-Unis, 549 000 cas de rougeole dont 495 décès étaient rapportés en 1963 avant l'introduction de la vaccination (mais le nombre de cas réel est estimé entre 3 et 4 millions). En 2000, la rougeole a été déclarée éradiquée aux Etats-Unis. Depuis, la plupart des cas sont importés depuis l'étranger chez des individus non vaccinés. [3]

Le groupe spécial international pour l'éradication des maladies (ITFDE) a jugé que « l'éradication de la rougeole était biologiquement possible, avec les outils dont on dispose actuellement, comme cela a déjà été démontré dans les Amériques... ». L'éradication de la poliomyélite étant proche de l'achèvement, le prochain objectif d'éradication pourrait être celui de la rougeole et de la rubéole dans le Plan d'action mondial pour les vaccins. [9] L'objectif serait d'éliminer la rougeole en 2020 dans 5 des 6 régions de l'OMS. [10]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En 2016, 90.3% des enfants de 24 mois ont reçu au moins une dose de vaccin contre la rougeole et 80.1% ont reçu les deux doses. Lors de l'année scolaire 2014-2015, 93.2% des enfants âgés de 11 ans avaient reçu les deux doses de vaccin [IC 95% : 92.3 à 94.1]. [7]

- Dans le monde

On estime qu'en 2017, 85% de la population a reçu au moins une dose de vaccin contre la rougeole et 67% deux doses. [1] En 2016, 164 pays ont inclus une seconde dose de vaccin contre la rougeole dans leur calendrier vaccinal. [4]

- Sources

1. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf

2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf

3. Measles | For Healthcare Professionals | CDC [Internet]. 2017 [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>

4. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>

5. rougeole [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/rougeole>

6. Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole>

7. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil

[Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>

8. [wer7914measles_April2004_position_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf) [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf

9. [wer9106.pdf](http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf) [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf>

10. WHO | Measles [Internet]. WHO. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
11. WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2017 Global Summary Reference Time Series: MEASLES [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencemeasles.html

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE

En Bref

Le vaccin contre la rougeole en une dose a été **introduit en 1983** en France dans le calendrier vaccinal, suivi d'une deuxième dose en 1997.

L'analyse des données des institutions de santé et de la littérature permet d'affirmer que :

- Les vaccins sont très immunogènes : le taux de séroconversion chez les plus de 12 mois est de 90 à 95% pour une dose et entre 97 et 100% pour deux doses.
- La durée de protection est longue : Peu d'études incluses ici ont étudié ce point, mais les institutions estiment que la durée de protection est longue voire à vie.
- Les vaccins ont prouvé leur efficacité clinique : les essais et études épidémiologiques retrouvent une efficacité qui varie entre 85% et 95% pour une dose, et entre 92% et 97% pour deux doses. Ils sont également efficaces contre la propagation aux personnes contacts, sur la mortalité liée à la rougeole voire sur la mortalité toute cause confondue (preuve faible).

Les données épidémiologiques françaises et internationales ont montré une réduction majeure de la rougeole suite à l'introduction de la vaccination :

- En France, le nombre de cas est passé de 500 000 / an (dont 15-30 décès) avant la vaccination à 40 cas / an (et moins de 5 décès) en 2006-2007. Une recrudescence de cas et plusieurs épidémies se succèdent depuis 2008, dont une majeure en 2011.
- Dans le Monde : avant la généralisation de la vaccination, on estimait chaque année 30 millions de cas dont plus de 2 millions de décès. Entre 2000 et 2012, l'incidence a chuté de 80% et la mortalité de 84% : 20.5 millions de décès ont été évités sur cette période grâce à la vaccination. Fin 2015, la rougeole était éliminée dans 61 états membres de l'OMS.

Les institutions s'accordent donc à dire que l'élimination de la rougeole est jugée possible par la vaccination, à condition d'atteindre une couverture vaccinale supérieure à 95% pour deux doses.

Introduction

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Le virus de la rougeole a été isolé et cultivé pour la première fois en 1954. L'une des souches originales, dénommée Edmonston, a servi à la fabrication de la plupart des vaccins.[1][6]

C'est en 1963 que les premiers vaccins antirougeoleux ont été homologués. [1] Cette même année, les Etats-unis ont lancé le programme de vaccination contre la rougeole dans leur pays. [4] Le Royaume-Uni a également introduit la vaccination peu de temps après, en 1968. [5]

En France, il faut attendre l'année 1983 pour voir l'introduction du vaccin anti-rougeoleux dans le calendrier vaccinal de routine, suivi d'une deuxième dose en 1997. [3]

En 2000, la rougeole a été déclarée "éliminée" des Etats-Unis, notamment grâce à plusieurs campagnes de vaccination "de rattrapage" et "de suivi" entre 1989 et 1998. [4][7]

Cette même année, l'OMS adopte alors son premier plan mondial de lutte contre la rougeole fixé entre 2000 et 2005 visant à diminuer de moitié la mortalité par rapport à 1999, puis un second plan de 2005 à 2010 visant une baisse de 90% de la mortalité (non atteint).[11]

Depuis 2005, la France (ainsi que la région Europe de l'OMS) est entrée dans le "plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale 2005-2010".[3] La recrudescence des épidémies de rougeole depuis 2008 et le fait de ne pas avoir atteint l'objectif de couverture vaccinale fixé à 95% pour deux doses ont repoussé la réussite de ce plan. [8]

La rougeole a les caractéristiques d'une maladie éradicable : le virus est stable, le réservoir est strictement humain, il n'y a pas de portage et le vaccin est efficace. Cependant, une autre caractéristique est nécessaire : la mise en place d'une politique d'éradication. [8]

En 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé un nouveau "Plan stratégique mondial 2012-2020 contre la rougeole et la rubéole" avec pour objectif : [6][11]

de réduire d'au moins 95% la mortalité par rougeole en 2015 (par rapport à l'année 2000) ;

d'éliminer la rougeole, la rubéole et le SRC dans 4 des 6 régions OMS en 2015 ;

et d'éliminer la rougeole et la rubéole dans au moins 5 des 6 régions OMS en 2020.

Malgré une baisse de la mortalité liée à la rougeole de 84% entre 2000 et 2016 (faisant de la vaccination anti-rougeoleuse le meilleur investissement en santé publique), le SAGE a confirmé que les objectifs d'élimination fixés pour 2015 n'avaient pas été atteints en raison d'une couverture vaccinale insuffisante. [7][9]

VACCINS DISPONIBLES

Tous les vaccins actuellement disponibles sont des vaccins vivants atténués. Le vaccin rougeoleux sous forme simple (Rouvax®) n'est plus disponible depuis fin 2017. [2]

Seules les formes trivalentes, associées aux vaccins contre les oreillons et la rubéole sont actuellement commercialisées en France (M-M-R Vax Pro® et le vaccin Priorix®).

(voir *composition des vaccins*)

IMMUNITÉ NATURELLE

L'infection par le virus de la rougeole confère une immunité à vie. Celle-ci est attribuée aux anticorps dirigés contre l'hémagglutinine, protéines de surface du virus permettant sa pénétration dans les cellules du corps humain.[6]

Les nourrissons bénéficient généralement d'une protection pendant 6 à 9 mois contre la rougeole suite au passage trans-placentaire des anticorps maternels. Cependant, les enfants dont les mères possèdent une immunité induite par la vaccination reçoivent moins d'anticorps maternels que ceux dont les mères ont contracté l'infection par le virus de la rougeole. Cela se traduit par une plus courte durée de protection. [6]

Certains auteurs rapportent que l'infection par le virus de la rougeole conduit à une période d'immunodépression, et donc de susceptibilité accrue aux infections secondaires pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. C'est un facteur important de complications ainsi que de mortalité liée à la rougeole. [10]

- SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=8&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
3. Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole>
4. Rougeole Pour les professionnels de la santé | CDC [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
5. Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf
6. WER9217.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
7. wer9106.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf>
8. 0407_rougeole.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: http://medphar.univ-poitiers.fr/santepub/images/staff_2010/0407_rougeole.pdf
9. Rougeole [Internet]. World Health Organization. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
10. Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. JAMA Pediatr. 01 2016;170(12):1209-15.
11. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>

Epidémiologie et données des institutions

LES DONNÉES DES INSTITUTIONS FRANCAISES

Selon les données de Santé publique France [1][4]

Les vaccins sont très immunogènes :

- 90 à 95% des individus répondent à la première dose, et la deuxième dose permet une séroconversion chez 90% de ceux qui n'ont initialement pas répondu.
- Après deux doses, le taux de séroconversion est entre 97 et 100% chez les > 12 mois.
- L'immunité apparaît 10 à 15 jours après la vaccination.

L'efficacité clinique réelle évaluée par les études épidémiologiques lors des épidémies varie entre 90 et 95% pour des enfants vaccinés plusieurs années auparavant;

L'immunité post-vaccinale semble (grâce à la mémoire immunitaire) être de très longue durée et persiste même chez les sujets ne présentant plus d'anticorps sériques (et ce après une seule dose, la seconde dose ne constituant pas un rappel mais un moyen de rattrapper les enfants qui n'aurait pas séroconverti). Cependant, cette durée est mal connue d'autant que les rappels naturels par contact avec le virus de la rougeole pourraient jouer un rôle dans la prolongation de la protection.

D'un point de vue épidémiologique

La rougeole a été surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles de 1986 à 2006 (Inserm, unité 707). Depuis 2005, la rougeole est réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. [1]

Avant la mise en œuvre de la vaccination pour les nourrissons contre la rougeole en 1983, plus de 500 000 cas survenaient en moyenne chaque année (dont 15 à 30 décès). Entre 10 et 30 encéphalites aiguës et un nombre similaire de PESS (Panencéphalite Subaiguë Sclérosante) étaient également recensés. [1]

Les données épidémiologiques objectivent une nette diminution d'incidence de la maladie depuis la fin des années 1980 en lien avec l'introduction et l'amélioration de la couverture vaccinale :

Le nombre d'encéphalite et de PESS est passé de 25 à 30 cas chacun en 1980 à moins de 5 cas en 1995-1996. Elle a ré-augmenté à 8 cas en 2010.

Depuis les années 2000, le nombre de décès était inférieur à 5 par an.

En 2006 et 2007, on dénombrait une quarantaine de cas de rougeole chaque année contre précisément 331 000 en 1986. [2]

[Figure 53 : évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la CV à 24 mois (1985-2005)]

Cependant, des épidémies persistent comme celle débutée en 2008 avec une évolution en plusieurs vagues, dont un pic en 2011 avec plus de 14 000 cas de janvier à juin. Elles touchent principalement les sujets non vaccinés (en 2010, 82% des cas n'étaient pas vaccinés et 13% n'avaient reçu qu'une seule dose). [1]

De 2008 à 2017, on dénombre 24 500 cas de rougeoles déclarés et 20 décès. [4] Alors qu'une diminution du nombre de cas a eu lieu de 2012 à 2016, une recrudescence est constatée depuis novembre 2017, avec 2805 cas déclarés jusqu'en octobre 2018 (épidémie en Nouvelle-Aquitaine) : 89% des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés ; 3 décès ont eu lieu depuis début 2018, l'incidence la plus élevée concernait des sujets de moins de 1 an (30,7 cas / 100 000 habitants). [3]

Pourtant, l'élimination de la rougeole est jugée possible par la vaccination si la couverture vaccinale atteignait 95% des enfants pour les deux doses. [4][7]

[Figure 54 : Cas de rougeole déclarés par mois, France, 2008-2017]

LES DONNÉES DES INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

Aux Etats-Unis

Selon le CDC

Une dose de vaccin ROR est efficace à environ 93% et deux doses à environ 97% contre la rougeole. [5][6]

Presque toutes les personnes n'ayant pas répondu à la première dose du vaccin ROR à l'âge de 12 mois ou plus répondront à la deuxième dose, d'où son administration. [5]

Les preuves sérologiques et épidémiologiques indiquent que l'immunité induite par la vaccination semble être à long terme et probablement à vie chez la plupart des personnes. [6]

D'un point de vue épidémiologique [5]

Au cours de la décennie précédant la vaccination introduite en 1963, on estimait entre 3 et 4 millions le nombre de cas de rougeole par an, dont 549 000 cas réellement déclarés, 1000 personnes atteintes d'une incapacité chronique due à une encéphalite aiguë et 495 décès. [5]

L'introduction généralisée de la vaccination a permis une réduction de 99% des cas de rougeole.

En 2000, la rougeole a été déclarée "éliminée" des Etats-Unis correspondant à l'absence de transmission endémique du virus pendant plus de 12 mois.

Depuis, le nombre de cas annuel varie entre 37 cas en 2004 et 667 en 2014, principalement des personnes non vaccinées et suite à une importation depuis un pays étranger. Cependant, des épidémies persistent encore chaque année.

NB : L'élimination de la rougeole est définie comme l'interruption de la transmission de cette maladie dans une zone géographique définie pendant au moins 12 mois

- Au Royaume-Uni [8]

D'un point de vue épidémiologique

Avant l'introduction de la vaccination contre la rougeole en 1968, le nombre de cas déclarés variait entre 160 000 et 800 000 par an dont 100 décès, avec des pics épidémiques tous les deux ans.

De 1968 à la fin des années 1980, la couverture vaccinale est restée trop faible ne permettant pas l'élimination de la maladie : entre 50 000 cas et 100 000 cas (dont environ 13 décès) étaient déclarés chaque année.

En 1988, le Royaume-Uni introduit la vaccination ROR et améliore la couverture vaccinale au-delà de 90%. Une diminution progressive jusqu'à des taux très faibles est constatée .

Cependant, quelques épidémies sont survenues en 1993-1994 notamment chez les adolescents conduisant à la réalisation d'une campagne de vaccination en novembre 1994 puis l'introduction d'un schéma à deux doses en 1996. Cela a permis d'interrompre la transmission endémique de la maladie, de diminuer par 7 le nombre de rougeole et de faire quasiment disparaître les cas de PESS.

[Figure 55 : incidence de la rougeole au Royaume-Uni de 1950 à 2004]

- En Europe

En Finlande, la vaccination ROR en deux doses a été introduite en 1982. Une couverture vaccinale élevée a permis **d'éliminer** les cas autochtones de rougeole, rubéole et oreillons depuis 1994.[8] A l'inverse, plusieurs pays européens n'ont pas encore éliminé la rougeole, dont certains pays frontaliers de la France ayant présenté des épidémies récentes en 2017 comme l'Italie (près de 5000 cas), l'Allemagne (plus de 900 cas) ou la Belgique (près de 400 cas). [4]

LES DONNÉES DES INSTITUTIONS MONDIALES

Selon les données de l'OMS

La rougeole est évitable et peut être éliminée par la vaccination. [9] Cependant, une couverture vaccinale élevée (estimé entre 89 et 94%) est nécessaire pour interrompre la transmission de la rougeole. En effet, celle-ci présente la plus forte contagiosité des maladies évitables par la vaccination (sur 10 personnes non protégées exposées à la rougeole, 9 vont contracter la maladie et on estime qu'un sujet contaminé peut infecter entre 15 et 20 personnes [4][5]).

L'efficacité du vaccin est stable dans le temps, le virus ne modifiant pas sa structure antigénique depuis des décennies. [9]

Le vaccin induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire similaire à celle provoquée par le virus sauvage, bien que les titres d'anticorps soient en général plus bas.

Efficacité : [9]

- L'efficacité médiane d'une dose unique du vaccin anti-rougeoleux est de 84% chez les 9-11 mois et 92.5% chez les > 12 mois.
- Approximativement 95% des enfants non séro-convertis à la première injection se doteront d'une immunité protectrice après la seconde dose.

- Avant 6 mois, il est fréquent que la vaccination ne provoque pas de séroconversion en raison de l'immaturation du système immunitaire et de la présence des anticorps maternels.

Durée de protection : [9]

- Des données indiquent qu'une dose unique de vaccin (ayant entraînée une séroconversion) conférerait une protection à vie chez la plupart des individus en bonne santé.
- Cette durée est plus variable que celle de l'immunité conférée suite à l'infection par le virus sauvage.
- Néanmoins, la baisse de l'immunité ne semble pas jouer un rôle majeur dans la transmission du virus rougeoleux.

L'OMS conclut que "les vaccins antirougeoleux vivants atténués disponibles sont sûrs et efficaces, confèrent une protection de longue durée [et] sont peu onéreux..."

D'un point de vue épidémiologique

[Figure 56 : Nombre de cas de rougeole signalés dans le monde chaque année et CV entre 1980-2008]

Avant l'introduction de la vaccination antirougeoleuse (1963) et sa généralisation (années 1980), des épidémies importantes se produisaient tous les 2-3 ans. On estimait le nombre de rougeoles à 30 millions dont plus de 2 millions de décès chaque année. [4][9]

Entre 2000 et 2015-2016, l'incidence de la rougeole et des décès a chuté d'environ 80% : [4][9][11]

Le nombre de cas est passé de 146 à 35 cas par million d'habitants.

Le nombre de décès dans le monde a été estimé à 89 780 en 2016 (baisse de 84% par rapport aux 550.000 décès estimés en 2000 [10]) pour une couverture vaccinale mondiale de 85% et 61% pour 1 et 2 doses respectivement.

La vaccination antirougeoleuse a évité 20.4 millions de décès entre 2000 et 2016, faisant de ce vaccin le meilleur investissement dans la santé publique.

Fin 2015, les régions d'Amérique, d'Europe et du Pacifique occidental ont vérifié l'élimination de la rougeole dans 61 états membres.[4][9][13]

Cependant, ces progrès n'atteignent pas les objectifs initialement fixés par le "Plan stratégique mondial 2012-2020 contre la rougeole et la rubéole" approuvé en 2012 par l'Assemblée mondiale de la Santé, visant à réduire d'au moins 95% la mortalité en 2015 (par rapport à l'année 2000) et éliminer la rougeole dans 4 des 6 régions OMS. [12] Pour cela, 5 stratégies avaient été présentées :

- Atteindre et maintenir un haut niveau de couverture vaccinale avec deux doses de vaccin;
- Avoir une surveillance efficace de la maladie et de l'efficacité des programmes;
- Développer des stratégies d'action rapide en cas d'épidémie;
- Promouvoir et communiquer sur la vaccination auprès de la population;
- Effectuer des recherches afin d'améliorer la vaccination et les outils de diagnostic.

Suite à l'échec des objectifs fixés pour 2015, le SAGE (Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination de l'OMS) a commandité un examen à mi-parcours afin d'évaluer les progrès réalisés et les raisons du retard. La revue met en cause le manque d'appropriation des stratégies recommandées par l'OMS par les différents pays et la politique mondiale, avec la mise en place de ressources insuffisantes. [13]

SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf
2. Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole>
3. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 1er octobre 2018. / Points d'actualités / Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Bulletin-epidemiologique-rougeole.-Donnees-de-surveillance-au-17-octobre-2018>
4. Rougeole [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
5. Rougeole Pour les professionnels de la santé | CDC [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
6. About MMR and MMRV Vaccines | For Providers | CDC [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/about.html>
7. Questions-réponses sur la vaccination rougeole-oreillons-rubéole - 2017. 2017;7. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1174.pdf>
8. Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf
9. WER9217.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
10. wer9106.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf>
11. Rougeole [Internet]. World Health Organization. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
12. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
13. Orenstein WA, Hinman A, Nkowane B, Olive JM, Reingold A. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review. *Vaccine*. janv 2018;36:A1-34.
14. MODULE 1 – Histoire du développement des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/histoire-du-developpement-des-vaccins.html>

Données des revues systématiques

La revue systématique et méta-analyse de Higgins et al., publiée en 2016, évalue l'impact du vaccin contre la rougeole, le BCG et de le DTC sur la mortalité toute cause confondue chez les enfants de moins de 5 ans. 29 articles

ont été inclus concernant les vaccins anti-rougeoleux (4 ECR, 23 études de cohortes et 2 études cas-témoins), la plupart proviennent de pays en développement. Les principaux résultats sont les suivants : [1]

La méta-analyse de 18 études observationnelles de cohorte (risque de biais considéré élevé) met en évidence une réduction statistiquement significative de la mortalité toute cause confondue par les vaccins anti-rougeoleux dans les 2 à 5 premières années de vie : RR = 0.51 [IC95% : 0.42-0.63]. Les résultats ne semblent pas liés uniquement aux décès évités par la rougeole.

Cependant, les données de 4 essais cliniques ne retrouvent pas de résultat significatif : RR = 0.74 [IC95%: 0.51-1.07] bien qu'ils semblent aller dans le même sens selon les auteurs.

Les auteurs concluent que la vaccination anti-rougeoleuse semble réduire la mortalité globale au-delà de son impact sur la prévention de la rougeole.

La revue systématique de Bester, publiée en 2016, fait une synthèse des données sur la rougeole en général et aborde ainsi en partie l'efficacité de la vaccination contre la rougeole. 7 revues systématiques, 15 revues, 15 études d'observation, 1 étude qualitative, 5 rapports épidémiologiques, 2 livres et les données de l'OMS et du CDC ont été inclus. Les principales informations fournies sont : [7]

Une dose de vaccin ROR est efficace à 95% contre la rougeole et 92% dans la prévention de la propagation de la rougeole aux contacts familiaux.

Deux doses du vaccin permettent une séroconversion chez plus de 99% des enfants.

La rougeole peut être éliminée d'une population à condition qu'une couverture vaccinale avec 2 doses de vaccin soit appliquée à des taux entre 93% et 95% de la population.

Les épidémies peuvent persister dans les populations où moins de 10% sont vaccinés. C'est le cas actuel dans les pays avec une couverture vaccinale élevée en raison de cas importés, suivi d'une transmission dans des groupes de personnes sensibles non immunisées contre la rougeole.

L'auteur estime que la vaccination contre la rougeole est efficace, rentable et sans danger.

La revue systématique Cochrane de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans. Les auteurs ont inclus 5 essais contrôlés randomisés (ECR), un essai clinique contrôlé, 27 études de cohorte, 17 études cas-témoins, 5 essais de séries temporelles, un essai de cas croisés, 2 études écologiques, 6 études de séries de cas auto-contrôlées soit un total d'environ 14.700.000 enfants.[2]

Les principaux résultats concernant l'efficacité sur la rougeole sont tirés de 3 études de cohortes :

Une dose de vaccin ROR est efficace à au moins 95% sur la rougeole clinique chez les enfants d'âge préscolaire (une étude de cohorte, 2745 participants) ;

Une dose de vaccin ROR est efficace à 97.8% contre la rougeole confirmée au laboratoire chez les enfants scolarisés et adolescents (1 étude de cohorte, 184 participants) ;

Une et deux doses du ROR sont respectivement efficaces à 92% [IC95%: 67-98] et 95% [IC95%: 82-98%] pour la prévention des cas secondaires de rougeole dans les foyers (1 étude de cohorte, 175 participants).

La revue systématique de Uzicanin et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité clinique des vaccins vivants atténués contenant la rougeole. 70 articles (cas-témoins, cohortes et étude de dépistage) comprenant 135 estimations ponctuelles de l'efficacité clinique des vaccins contre la rougeole ont été inclus, et les principaux résultats tirés sont : [3]

Pour une dose de vaccin administré après l'âge de 12 mois, l'efficacité médiane est de 92.0% [Écart interquartile 25-75e percentile : 88.0-96.0%] tous cas compris et de 92.5% [EIQ: 84.8-97.0] sur les cas confirmés en laboratoire. Les données d'efficacité sont plus faibles lorsque le vaccin est injecté entre 9 et 11 mois avec respectivement 77.0% [EIQ : 68.0-91.0] et 84% [EIQ: 72.0-95.0%].

Les données d'efficacité sont cependant variables en fonction des différentes régions OMS, allant de 88% en Afrique à 92% en Europe pour une dose de vaccin après 12 mois.

Pour deux doses de vaccin contenant la rougeole, l'efficacité médiane était de 94.1% [EIQ : 88.3-98.3%] (8 études cas-témoins).

Les auteurs estiment que 2 doses de vaccin contre la rougeole offrent une excellente protection contre cette maladie.

La méta-analyse de Sudfeld et al., publiée en 2010, évalue l'efficacité du vaccin contre la rougeole et du traitement par la vitamine A. 33 études au total ont été incluses (ECR, quasi ECR, études observationnelles). Les principaux résultats concernant la vaccination sont : [4]

Une efficacité de 85% [IC95%: 83-87%] pour une dose du vaccin sur la prévention de la rougeole (3 ECR et deux quasi ECR).

Une efficacité de 43% [IC95% : 29-54%] du vaccin sur la mortalité toute causes confondues (13 études de cohorte et un ECR ; preuve faible niveau).

Une efficacité de 100% [absence d'IC] sur la mortalité spécifique à la rougeole (selon 2 ECR et 1 quasi ECR, aucun cas de décès lié à la rougeole n'est survenu dans le groupe vacciné).

Pour information, la méta-analyse de 6 ECR ne retrouvait pas d'efficacité de la vitamine A sur la mortalité liée à la rougeole. Cependant après stratification sur la dose, 2 doses de vitamine A présentent une efficacité significative sur la mortalité de 62% [IC95%: 19-82%] (3 ECR)

Les auteurs concluent que le vaccin contre la rougeole est efficace dans la prévention de la mortalité chez l'enfant.

La revue systématique de Peltola et al., publiée en 2008, étudie l'impact du programme national de vaccination contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole à partir de l'ensemble des données disponibles en Finlande depuis 25 ans. Les principaux points concernant l'efficacité vaccinale contre la rougeole sont : [5]

Dans les années 1970 avant l'introduction du programme de vaccination ROR en deux doses (initié en 1982), l'incidence annuelle de la rougeole était de 366 cas pour 100 000 habitants. En 1996, la rougeole a été éliminée de Finlande.

Entre 1997 et 2008, la Finlande a relevé 8 cas de rougeole et aucun n'était vacciné.

L'efficacité sérologique après une dose est de 99 %, mais les taux d'anticorps diminuent au cours des années .

Ainsi, en se basant sur les données des anciennes épidémies en Finlande et en tenant compte de la population actuelle de 5.4 millions d'habitants, les auteurs estiment éviter par la vaccination environ 38 181 cas, 7 300 hospitalisations, 115 décès, 2 300 pneumopathies et 40 encéphalites.

Le revue systématique de Elliman et al., publiée en 2007, a pour but d'évaluer l'efficacité des vaccins monovalents et du vaccin trivalent ROR sur la rougeole, les oreillons et la rubéole. Concernant le vaccin anti-rougeole, un quasi ECR mené au Royaume-Uni (36 211 enfants), une vaste étude de cohorte rétrospective et plusieurs études observationnelles ont été inclus. Le vaccin ROR ou monovalent, comparé au placebo ou l'absence de vaccination, est associé : [6]

à une réduction du risque de rougeole selon l'ensemble des études incluses :

- Le quasi ECR réalisé au Royaume-Uni retrouvait une efficacité globale de la vaccination élevée à 92% [IC95%: 86 -95] entre 1976 et 1990.
- La vaste étude de cohorte rétrospective menée sur l'ensemble de la population des Etat-Unis entre 1985 et 1992 retrouve une réduction significative de la rougeole dans le groupe vacciné : le risque de contracter la rougeole était entre 4 et 170 fois plus élevé dans le groupe non vacciné (varie en fonction des groupes d'âge et de l'année).
- Les données de l'OMS montrent une diminution importante des cas de rougeole rapportés passant de 4.5 millions en 1980 à 1.0 million en 2000. Parallèlement, la couverture vaccinale est passée de 10 à 80%.

à une réduction de la mortalité liée à la rougeole :

- Une vaste étude de cohorte réalisée au Bangladesh (16 270 enfants âgées de 9 à 60 mois) retrouve une réduction de la mortalité avec RR = 0.54, [IC95%: 0.45-0.65] à 43 mois dans le groupe vacciné (vaccin vivant monovalent) par rapport au groupe non vacciné.

et à une réduction de pan-encéphalite sclérosante subaiguë selon une étude cas-témoin : OR = 0.25 [IC95% : 0.05-0.54] en cas d'antécédent de vaccination contre la rougeole.

La vaccination ROR est considérée efficace dans la prévention de la rougeole, des oreillons et de la rubéole.

SOURCES

1. Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 13 oct 2016;355:i5170. (*Prisma* ●●●●; *Amstar* ●●●)
2. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Pietrantonj CD. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [cité 23 sept 2018];(2). (*Prisma* ●●●○; *Amstar* ●●●)
3. Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis*. juill 2011;204 Suppl 1:S133-148. (*Prisma* ●●○; *Amstar* ●○○)
4. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int*

- J Epidemiol. avr 2010;39 Suppl 1:i48-55. (*Prisma* ●●●○; *Amstar* ●●○)
5. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis.* déc 2008;8(12):796-803. (*Prisma* ●○○○; *Amstar* ●○○)
6. Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps, and rubella: prevention. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 21 déc 2009 [cité 20 août 2018];2009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907817/> (*Prisma* ●○○○; *Amstar* ●○○)
7. Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr.* 01 2016;170(12):1209-15. (*Prisma* ●○○○; *Amstar* ●○○)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE

Tous les vaccins actuellement disponibles sont des vaccins vivants atténués, utilisant différentes souches (Schwarz, Edmonston-Zagreb, AIK-C, Moraten etc.) toutes dérivées de la souche originelle dénommée Edmonston. Le vaccin rougeoleux sous forme simple (Rouvax®) n'est plus disponible depuis fin 2017.[1][2][4]

Seules les formes trivalentes, associées aux vaccins contre les oreillons et la rubéole sont actuellement commercialisées en France :

Le vaccin M-M-R Vax Pro®, qui contient la souche Edmonston Enders ;

Et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

Elles sont produites sur des cultures cellulaires d'embryons de poulet, cultivés séparément et mélangés avant d'être lyophilisés. [1][3]

Les vaccins ROR ne contiennent pas de thiomersal ni autres conservateurs. Ils sont également dépourvus d'adjuvants.[3]

Les compositions des vaccins actuellement commercialisés en France sont : [2]

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
M-M-RVAXPRO	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de la rougeole (1) souche Edmonston Enders (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICC50* • Virus des oreillons (1) souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué) : au minimum 12,5 x 10³ DICC 50* • Virus de la rubéole (2) souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICC 50* <p>* dose infectant 50% des cultures cellulaires.</p>	<p>Poudre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorbitol (14,5 mg), • phosphate de sodium, • phosphate de potassium, • saccharose, • gélatine hydrolysée, • milieu 199 avec sels de Hanks, • milieu minimum essentiel Eagle (MEM), • L-glutamate de sodium, • néomycine, 	Aucun

	(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet (2) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38	<ul style="list-style-type: none"> rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), Solvant: <ul style="list-style-type: none"> eau pour préparations injectables. Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA) et des traces de néomycine.	
PRIORIX	Une dose (0,5 ml) contient : <ul style="list-style-type: none"> virus de la rougeole vivant atténué (1) (souche Schwarz) : au minimum 103,0 DICC503 virus des oreillons vivant atténué (1) (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn) : au minimum 103,7 DICC503 virus de la rubéole vivant atténué (2) (souche Wistar RA 27/3) : au minimum 103,0 DICC503 (1) produit sur cellules d'embryon de poulet (2) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) (3) dose infectant 50 % des Cultures Cellulaires.	Vaccin <ul style="list-style-type: none"> Acides aminés Lactose (anhydre) Mannitol Sorbitol (9 mg) Traces de néomycine Solvant <ul style="list-style-type: none"> Eau pour préparations injectables 	Aucun

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=8&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
3. Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf
4. WER9217.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur:<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>

LES OREILLONS

I. AGENT PATHOGÈNE

Les oreillons sont une maladie infantile (avec un pic d'incidence de 5 à 9 ans) due à un paramyxovirus. Le réservoir est strictement humain. La transmission du virus ourlien se fait par voie aérienne par inhalation de gouttelettes de salive. La contagiosité est importante et l'isolement inefficace. Les épidémies sévissent surtout dans les collectivités. La durée d'incubation varie entre 14 et 21 jours. [2] Des réinfections peuvent se produire après une infection naturelle ou après la vaccination. [8] Il n'existe pas de traitement spécifique contre les oreillons. [5], [8]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

Après une phase prodromale peu spécifique et inconstante (fièvre, myalgie, anorexie, malaise, céphalée), l'expression clinique la plus fréquente est une parotidite unilatérale (25% des parotidites) ou bilatérale généralement fébrile qui dure de 2 à 10 jours. Ils touchent également les glandes sous mandibulaires et sub-linguales dans 10% des cas. L'infection est asymptomatique dans 30 % des cas. Au bout d'une semaine environ, la fièvre et la parotidite disparaissent, et sauf complication, la guérison est complète. [2], [8] Le sujet infecté, même asymptomatique, est contagieux 3 à 6 jours avant et 6 à 9 jours après l'atteinte parotidienne. [2], [3]

Gravité

Les complications des oreillons sont : [2], [8]

La méningite ourlienne (la complication la plus fréquente) : elle survient dans 5 % des cas.

Les encéphalites ourliennes (0.02 à 0.3% des cas) : elles sont rares et en général de bon pronostic. Cependant, elles peuvent laisser des séquelles irréversibles (paralyse, crises convulsives, hydrocéphalie, etc.).

Le décès : très rare, 1 cas sur 10 000.

La surdité vraie est rare (5 pour 100 000), mais des surdités transitoires s'observent dans 4 % des cas.

Les complications glandulaires :

La pancréatite aiguë survient dans 4% des cas (l'hypothèse d'une augmentation du risque de diabète de type 1 n'est pas établie).

L'atteinte ovarienne et la mastite sont rares.

L'orchite ne se voit qu'après la puberté (20% des cas d'oreillons étaient contractés après la puberté, avant la mise en place de la vaccination). L'atteinte est unilatérale dans 75% des cas et persiste 1 à 2 semaines. Elle peut aboutir à une atrophie testiculaire unilatérale dans 6% des cas. Les atteintes bilatérales peuvent donner des

anomalies du spermogramme dans 25% des cas. La stérilité après une infection ourlienne chez l'adolescent est très rare. [5], [9]

L'augmentation des avortements spontanés et des morts in utero, ainsi que des malformations congénitales en cas d'infection pendant la grossesse n'est pas clairement démontrée. [3]

Les oreillons qui surviennent chez l'adulte (10% des cas) donnent une forme plus prolongée et plus souvent compliquée. Les données des récentes épidémies américaines retrouvent un taux d'orchite de 3.3 à 10%. [2]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

Avant l'introduction du vaccin en France (en 1983), on évaluait les oreillons à plusieurs centaines de milliers de cas par an. La surveillance des oreillons en France est assurée par le réseau Sentinelles depuis 1985, et les complications neuroméningées ont été suivies par le réseau Epivir de 1983 à 1992. [2] L'incidence estimée en 1986 était de 859 cas pour 100 000 habitants. [6]

En 2011, l'incidence des oreillons était estimée à 9 pour 100 000. L'âge médian des cas est passé de 5 ans en 1986 à 16.5 ans en 2011. Le statut vaccinal des cas diffère de manière très significative entre les deux périodes (en 2006, 98 % des cas n'étaient pas vaccinés ; alors qu'en 2011, 69 % des cas étaient vaccinés pouvant signifier que la durée protectrice vaccinale est limitée dans le temps). (Voir la page Epidémiologie vaccinale) Actuellement, les données du réseau Sentinelles sont en faveur d'une circulation très faible du virus. Toutefois plusieurs petits foyers épidémiques (principalement dans des communautés d'adolescents et de jeunes adultes) ont été signalés ces dernières années, témoignant d'une intensification de la circulation du virus. [6]

L'OMS prévient qu' « une couverture vaccinale infantile insuffisante contre les oreillons peut entraîner un glissement épidémiologique de l'incidence de cette maladie vers des classes d'âge plus élevées, susceptible de conduire à des taux de morbidité grave et de complications plus importants que ceux enregistrés avant l'introduction de la vaccination à grande échelle. Par conséquent, le fait d'introduire la vaccination anti-ourlienne dans un programme national de vaccination impose de chercher à lutter efficacement contre la maladie. » [8] (Voir la page Epidémies récentes d'oreillons)

Dans le monde

L'OMS rapporte 554 513 cas d'oreillons dans le monde en 2017. [1] L'OMS estime que l'incidence annuelle des oreillons en l'absence de vaccination est comprise entre 100 et 1000 cas pour 100 000 habitants, avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans. [8]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En 2016, 90.3% des enfants de 2 ans ont reçu une dose de vaccin contre les oreillons et 80.1% ont reçu deux doses. [7]

Dans le monde

Il n'y a pas de données concernant la couverture vaccinale mondiale ; cependant 121 pays ont introduit la vaccination contre les oreillons en 2015. [1], [4]

Sources

1. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gloprofile.pdf
2. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les oreillons.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf
3. Mumps | For Healthcare Providers | CDC [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
4. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
5. oreillons [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/oreillons>
6. Oreillons / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons>
7. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
8. wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1
9. HCSP. Cas groupés d'oreillons en collectivité : conduite à tenir [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>

Épidémies récentes d'oreillons

Durant les dernières années, plusieurs épidémies d'oreillons sont survenues en France, dans les collectivités, touchant majoritairement des sujets correctement vaccinés. Des données similaires ont été retrouvées dans d'autres pays pratiquant la vaccination contre les oreillons.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Depuis la mise en place de la vaccination, le nombre de cas a chuté de plus de 90 % et l'âge de la maladie s'est déplacé (majorité des cas chez les 15-24 ans).

En France

Les oreillons ne font pas partie des maladies à déclaration obligatoire et l'épidémiologie des oreillons est suivie par le Réseau Sentinelles de l'Inserm depuis 1986. Ce réseau a permis d'estimer une diminution de l'incidence d'un facteur 100 entre 1986 et 2011 (respectivement de 859 à 9 cas pour 100 000 habitants). L'âge médian des cas notifiés est passé de 5 ans en 1986 à 16,5 ans en 2011. Le statut vaccinal des cas diffère de manière très significative entre les deux périodes. En 2006, 98 % des cas n'étaient pas vaccinés alors qu'en 2011, 69 % des cas étaient vaccinés. La plupart des cas notifiés sont diagnostiqués sur une base purement clinique, sans confirmation biologique (surestimation de l'incidence des oreillons).

Une analyse des données du PMSI réalisée sur la période 2004- 2010 a permis d'estimer à 85 le nombre annuel moyen d'hospitalisations pour oreillons. Les patients âgés de 30 ans ou plus représentaient 37 % des cas.

Au cours du printemps 2013, dans cinq régions, 7 foyers ont été identifiés (essentiellement une population étudiante âgée de 18 à 25 ans). Les résultats préliminaires montrent que sur 124 cas pour lesquels le statut vaccinal était documenté 31 avaient reçu 1 seule dose de vaccin (25 %), 90 deux doses de vaccin (73 %) et 3 aucune dose. Cependant, les personnes vaccinées à deux doses avaient un risque de complications significativement diminué par rapport aux non-vaccinés. [2]

Dans le monde

Plusieurs épidémies similaires sont survenues dans d'autres pays ces dernières années (Etats-Unis, Grande Bretagne, Pays Bas). La proportion de sujets qui avaient reçu 2 doses de vaccin se situait entre 60 % et 80 %. [2]

CAUSES DE CES ÉPIDÉMIES

L'efficacité vaccinale diminue au cours du temps

Le HCSP rappelle que l'efficacité vaccinale est de l'ordre de 85 % 10 ans après l'administration de la seconde dose. Les données françaises indiquent que les personnes vaccinées à deux doses ont un risque de complications significativement diminué par rapport aux non-vaccinés. [2] Les données issues de l'épidémie de 2013 indiquent que le risque de contracter les oreillons augmente de 10% pour chaque année suivant la 2e dose vaccinale : OR = 1,10 [IC 95% : 1,02 à 1,19]. [1]

L'insuffisance de la couverture vaccinale

L'OMS prévient qu' « une couverture vaccinale infantile insuffisante contre les oreillons peut entraîner un glissement épidémiologique de l'incidence de cette maladie vers des classes d'âge plus élevées, susceptible de conduire à des taux de morbidité grave et de complications plus importants que ceux enregistrés avant l'introduction de la vaccination à grande échelle. Par conséquent, le fait d'introduire la vaccination anti-ourlienne dans un programme national de vaccination impose de chercher à lutter efficacement contre la maladie. » [3]

Ainsi, l'affaiblissement de la protection vaccinale au cours du temps, associée à l'absence de booster naturel dans les populations vaccinées et la persistance du virus par une couverture vaccinale insuffisante, favorisé par un milieu confiné, pourrait expliquer les récentes épidémies d'oreillons dans les collectivités.

- Sources

1. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013 [cité 3 août 2017]. Disponible sur:
[http://invs.santepubliquefrance.fr/en/pmb/invs/\(id\)/PMB_12883](http://invs.santepubliquefrance.fr/en/pmb/invs/(id)/PMB_12883)
2. Cas groupés d'oreillons en collectivité : conduite à tenir [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
3. wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LES OREILLONS

En Bref

La vaccination contre les oreillons est recommandée en France depuis 1986 sous la forme du vaccin triple ROR.

L'analyse des données des institutions de santé et de la littérature permet d'affirmer que :

- Les vaccins sont immunogènes : plus de 85% des enfants développent des anticorps protecteurs après une seule dose.
- Les vaccins ont prouvé leur efficacité : les essais cliniques retrouvent une efficacité théorique supérieure à 80% après une dose et 90-95% après 2 doses.

Les données épidémiologiques françaises et internationales ont montré une réduction majeure des oreillons suite à l'introduction de la vaccination :

- L'OMS affirme que l'incidence des oreillons a chuté de façon spectaculaire dans les pays ayant introduit la vaccination à grande échelle (121 pays en 2016)
- En France, l'incidence des oreillons était 100 fois moins importante en 2011 par rapport à l'année 1986. L'efficacité est similaire aux Etats-Unis (diminution de 99%), au Royaume-Uni, en Finlande (éradication) ou encore au Canada. Cependant, quelques épidémies persistent.

En effet, une des limites de cette vaccination est la baisse de la protection vaccinale au long cours (durée mal connue). Ceci explique que des foyers épidémiques, survenant préférentiellement au sein de communautés avec une couverture vaccinale insuffisante, se développent et touchent également des sujets vaccinés. L'efficacité vaccinale mesurée au cours de ces épidémies est de ce fait bien moindre que l'efficacité à court terme retrouvée dans les essais cliniques initiaux, évaluée entre 70 et 80%.

L'obtention d'une couverture vaccinale élevée est indispensable pour éviter l'éclosion de foyers épidémiques chez les adolescents et adultes, qui sont plus à risque de complications.

Introduction

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Le tout premier vaccin a été mis au point en 1948. Il s'agissait d'un vaccin inactivé à partir du virus des oreillons isolé trois ans plus tôt. Celui-ci produisait une immunité de courte durée et son utilisation a été interrompue au milieu des années 1970.[5]

En France, la vaccination généralisée contre les oreillons est recommandée dans le calendrier vaccinal sous la forme du vaccin triple ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole) depuis 1986. Les premiers vaccins contre les oreillons

étaient issus de la souche Urabe.[1] En 1994, les vaccins trivalents utilisant la souche Urabe ont été substitués par ceux issus de la souche Jeryl Lynn. Cette décision fait suite à l'augmentation du nombre de méningites aseptiques postvaccinales, qui se sont avérées être beaucoup plus fréquentes avec la souche Urabe (1 cas/11.000 à 62.000 vaccinations contre 1 cas /million avec la souche Jeryl Lynn).[2]

En 1996, une seconde dose de vaccin ROR a été introduite à l'âge de 11-13 ans. Ce rappel a progressivement été abaissé à l'âge de 3-6 ans en 1997 puis à l'âge de 16-18 mois en 2005, en se basant essentiellement sur les travaux de modélisation de lutte contre la Rougeole.

Le schéma vaccinal actuel répond avant tout au *plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale* de l'OMS (2005) plutôt qu'à l'élimination des oreillons. Cependant, un niveau de couverture vaccinale important permettrait également d'éliminer la circulation de ce dernier. [2] Le ROR est actuellement utilisé en routine dans plus de 100 pays. [4]

VACCINS DISPONIBLES

Tous les vaccins actuels contre les oreillons sont des vaccins vivants atténués. Deux souches sont essentiellement utilisées dans le monde: la souche Jeryl Lynn (homologuée en 1967 aux Etats-Unis) et la souche Urabe (homologuée au Japon). D'autres souches sont également utilisées (souche Leningrad-3 en ex union soviétique, souche Leningrad-Zagreb en Croatie et en Inde, souche Rubini en Suisse et la Souche S79 en Chine). [6]

Le vaccin contre les oreillons existe principalement sous forme combinée à la rougeole et la rubéole, mais une forme monovalente existe également bien qu'elle ne soit pas disponible en France. [2]

En France, seuls deux vaccins sont actuellement disponibles. Il s'agit de vaccins sous forme combinée avec les valences rougeole et rubéole, tous deux issus de la souche Jeryl Lynn : MMR-VAXPRO et PRIORIX. [2] Les vaccins sont préparés sur des cultures de cellules d'embryon de poulet. [5]

IMMUNITÉ NATURELLE

Ce sont les anticorps dirigés contre l'Hémagglutinine-neuraminidase, une protéine de surface du virus responsable de sa virulence, qui permettent la neutralisation du virus. [6]

L'infection naturelle confère une immunité prolongée et quasiment à vie en général. Cependant, des récurrences d'oreillons ont déjà été signalées. [3][6] Par ailleurs, on ne sait pas si les rappels (dus à l'exposition au virus sauvage en circulation, principe du "booster naturel") sont une condition nécessaire de l'immunité à vie contre cette maladie. [6]

SOURCES

1. Oreillons / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 août 2018]. Disponible

sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons>

2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf
3. hcspa20130711_casgroupesoreillonscoll.pdf. disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
4. Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147975/Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf
5. Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
6. wer8207.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2007/wer8207.pdf?ua=1>

Données épidémiologiques des institutions

EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

D'un point de vue épidémiologique, les oreillons sont suivis par le réseau Sentinelles depuis 1985 et les complications neuro-méningées ont été suivies par le réseau Epivir de 1983 à 1992.[2] Avant introduction de la vaccination en 1986, on évaluait à plusieurs centaines de milliers le nombre de cas annuels d'oreillons. Il s'agissait de la 1^{ère} cause de méningite virale. L'incidence a chuté de 859 cas pour 100.000 habitants en 1986 à 9 cas pour 100.000 habitants en 2011, soit 100 fois moins.[1][5]

[Figure 57 : incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2009]

L'efficacité du vaccin après 2 doses est d'environ 95% (90 à 97%). [5]

Cependant, il existe quelques réserves.

1/ La réponse immunologique après vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition. [4][7]

2/ La protection vaccinale diminue avec le temps (même après deux doses).

Le HCSP précise que l'efficacité 10 ans après l'administration de la 2^e dose est de 85%. Les personnes vaccinées à deux doses conservent un risque de complications significativement diminué. [4]

Les données issues de l'épidémie de 2013 indiquent que le risque de contracter les oreillons augmente de 10% pour chaque année suivant la 2^e dose vaccinale : OR = 1,10 [IC95%: 1,02 à 1,19]. [6]

Une étude de séroprévalence réalisée en France en 2009-2010 montre que parmi les sujets âgés de 10 à 29 ans, l'immunité conférée par la vaccination est plus faible pour la valence ourlienne que pour la rougeole et la rubéole (à couverture vaccinale pourtant identique) : 14% n'avaient pas d'anticorps à un taux jugé protecteur contre 9% pour rougeole-rubéole. [4]

En 2013, plusieurs petits foyers épidémiques ont été signalés dans des communautés de jeunes adultes (internat, universités etc.). Comme la plupart des autres foyers épidémiques, la proportion de sujets ayant reçu deux doses de vaccins se situait entre 60 et 80% (voir la page "Épidémies récentes d'oreillon"). [1][4]

La baisse d'efficacité vaccinale avec le temps et l'écllosion de foyers épidémiques dans des communautés sous-vaccinées (touchant également les individus vaccinés) expliquent que l'efficacité clinique des vaccins évaluée lors des épidémies d'oreillons est inférieure à leur très bonne efficacité sérologique.

La vaccination contre les oreillons expose donc à une problématique semblable à celle de la rubéole : une couverture vaccinale insuffisante, une diminution d'efficacité des vaccins avec le temps et une exposition plus faible dans l'enfance (par diminution de la circulation du virus) expose à des cas chez l'adolescent et le jeune adulte. Ainsi, l'épidémiologie s'est modifiée depuis la vaccination et la majorité des cas surviennent entre 15 et 24 ans.[4][5] Or il s'agit de la population la plus symptomatique et la plus à risque de complications (pancréatite, encéphalite...) et notamment d'orchite ou d'ovarite pouvant altérer la fertilité (bien que cela reste très rare). [2][3]

De même, le statut vaccinal des cas s'est modifié : en 2006, 98% des cas n'étaient pas vaccinés alors qu'en 2011, 69% des cas étaient vaccinés.[4] Outre le fait que les cas notifiés étaient de diagnostic clinique seul pour la plupart (or la plupart des parotidites ne sont pas forcément ourliennes) [4], cela peut s'expliquer également par la nette augmentation du nombre de jeunes adultes vaccinés entre 2006 et 2011 (la vaccination ayant été introduite en 1986). Cf. la *page épidémiologie vaccinale*.

----- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES INSTITUTIONS ETRANGERES

Aux Etats-Unis

L'efficacité de la vaccination contre les oreillons a été bien démontrée aux États-Unis : depuis l'ère pré-vaccinale, les cas d'oreillons ont diminué de plus de 99% aux Etats-Unis. Ils font l'objet d'une déclaration nationale depuis 1968. [8] Ainsi, suite à l'introduction de la vaccination en 1967, l'incidence s'est effondrée de 130 cas / 100 000 habitants (environ 212 000 déclarés en 1964) à 1.55 cas / 100 000 en 1983 (environ 3 000 cas). [2][9]

Une résurgence de cas est apparue en 1986 et 1987 (environ 13 000 cas signalés) principalement chez les enfants non vaccinés.

En 1989, les Etats-unis ont introduit un schéma à deux doses dans leur calendrier vaccinal pour lutter contre la rougeole. Cela leur a permis d'annoncer en 2000 la fin de la transmission endémique de la maladie (229 cas en 2012). [7]

Cependant, des épidémies persistent occasionnellement comme en 2006 (plus de 6 584 cas), en 2009 (plus de 3 000 cas) et en 2016 dont la plupart survenus dans des campus universitaires, communautés proches ou religieuses, ou encore dans des prisons. Elles se propagent davantage dans les zones avec un faible taux de couverture vaccinale mais peuvent se propager également chez les personnes vaccinées suite à un contact étroit. [8]

[Figure 58 : Nombre de cas d'oreillons en milliers aux Etats-Unis de 1968 à 2011]

[Figure 59 : Nombre de cas d'oreillons aux Etats-Unis de 1980 à 2011]

Selon le CDC :

Une dose unique entraîne une séroconversion chez 94% (entre 89 et 97%) des sujets receveurs ; [9]

Une dose du vaccin est efficace à 78% [49% à 92%] et deux doses efficaces à 88% [IC95%: 66-95%] pour prévenir les oreillons d'après les études post-AMM. [9]

Au Royaume-Uni [7]

Avant l'introduction de la vaccination en 1988, les oreillons étaient responsables de 1200 hospitalisations chaque année et la cause la plus fréquente de méningite virale chez les enfants. Elle fait partie des maladies notifiables aux autorités depuis 1988. Dès 1989, le nombre de cas a considérablement chuté.

En 1996, une deuxième dose du vaccin ROR a été introduite après avoir jugé que l'efficacité d'une seule dose était insuffisante (entre 61 et 91% contre les oreillons).

En 1999 puis en 2004, le Royaume-Uni constate une augmentation importante de cas d'oreillons, la plupart survenant chez des adolescents ou adultes n'ayant pas bénéficiés des vaccins introduits en 1988 puis 1996. Le pic de survenue a eu lieu entre 2004 et 2006 avec plus de 70 000 cas signalés. Parmi tous les cas en 2004, environ 3.3% avaient reçu deux doses de vaccin ROR et 30.1% avaient reçu une dose. [12] Des épidémies similaires à celles françaises apparaissent notamment dans les universités.

Au Canada

Selon le relevé des maladies transmissibles au Canada de 2007, rédigé par le NACI (National Advisory Committee on Immunization) [12] : le nombre de cas d'oreillons signalés est passé de 34 000 au début des années 1950 à moins de 300 cas par an au début des années 90 suite à l'approbation du vaccin contre les oreillons en 1969. L'incidence a de nouveau diminué suite à l'introduction d'une 2e dose de ROR en 1996-97 avec une incidence moyenne de 79 cas par an entre 2000 et 2006. Cependant, plusieurs épidémies ont également éclaté touchant principalement des communautés sous-vaccinées ou des communautés de jeunes adultes (collèges, universités, etc.).

Selon le NACI, les essais cliniques contrôlés retrouvent une efficacité vaccinale de 95% pour une dose. Cependant, les études d'observation menées pendant les épidémies d'oreillons retrouvent une efficacité moindre, autour de 70 à 80% pour les schémas à une dose. Ces mêmes études montrent que deux doses sont nettement plus efficaces qu'une seule.

En Europe

Selon Santé Publique France : en Europe, les pays ayant mis en œuvre un schéma vaccinal comportant deux doses et ayant atteint des niveaux élevés de couverture vaccinale (> 95 %) ont virtuellement éliminé la maladie. [2]

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES INSTITUTIONS MONDIALES

Selon les données de l'OMS [10]

D'un point de vue épidémiologique :

Dans la plupart des régions du monde, l'incidence annuelle des oreillons en l'absence de vaccination est comprise entre 100 et 1000 cas pour 100 000 habitants, avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans.

Dans les pays où la vaccination à grande échelle contre les oreillons a été mise en œuvre, l'incidence de la maladie a chuté de façon spectaculaire : l'incidence baisse à < 1 cas / 100.000 habitants en 10 ans de vaccination.

Cependant, plusieurs pays (dont les Etats-Unis et Royaume-Uni ou plus récemment les pays du Moyen-orient) ont constaté des flambées 10 à 15 ans après l'introduction de la vaccination, touchant des classes d'âge plus élevées non ciblées lors de l'introduction du vaccin.

En 2016, 121 pays avaient introduit le vaccin anti-ourlien à l'échelle nationale [11]

Concernant l'efficacité vaccinale :

Le taux de séroconversion est bon, avec pour la plupart des souches vaccinales (sauf Rubini) un taux à court terme proche ou supérieur à 90% après une dose ;

En revanche, l'efficacité à long terme mise en évidence par les études lors des flambées épidémiques semble inférieure variant entre 60 et 90%.

La position de l'OMS sur la vaccination anti-ourlienne :

L'OMS recommande la vaccination dans les pays pour lesquels la réduction de l'incidence des oreillons est une priorité de santé publique.

Elle prévient cependant qu' "une couverture vaccinale infantile insuffisante contre les oreillons peut entraîner un glissement épidémiologique de l'incidence de cette maladie vers des classes d'âge plus élevées, susceptible de conduire à des taux de morbidité grave et de complications plus importants que ceux enregistrés avant l'introduction de la vaccination à grande échelle." Il est donc nécessaire de lutter efficacement contre la maladie avec une couverture vaccinale optimale.

Par ailleurs : "S'appuyant sur la mortalité et le poids de la maladie, l'OMS estime que la lutte contre la rougeole et la prévention du syndrome de rubéole congénitale constituent des priorités plus importantes que la lutte contre les oreillons"

SOURCES

- Oreillons / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 août 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons>
- GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf
- Oreillons [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Oreillons>
- hcspa20130711_casgroupesoreillonscoll.pdf. disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>

5. Fiche_Oreillons.pdf. disponible sur : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt.html>
6. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013 [cité 3 août 2017]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/en/pmb/invs/\(id\)/PMB_12883](http://invs.santepubliquefrance.fr/en/pmb/invs/(id)/PMB_12883)
7. Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147975/Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf
8. Mumps | For Healthcare Providers | CDC [Internet]. 2018 [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
9. Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
10. wer8207.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2007/wer8207.pdf?ua=1>
11. Couverture vaccinale [Internet]. World Health Organization. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
12. Canada PHA of, Canada PHA of. ARCHIVED - Statement on Mumps Vaccine [Internet]. gcnews. 2007 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2007-33/statement-on-mumps-vaccine.html>

Données des revues systématiques

La revue systématique Cochrane de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans. Les auteurs ont inclus 5 essais contrôlés randomisés (ECR), un essai clinique contrôlé, 27 études de cohorte, 17 études cas-témoins, 5 essais de séries temporelles, un essai de cas croisés, 2 études écologiques, 6 études de séries de cas auto-contrôlées soit un total d'environ 14 700 000 enfants. Les principaux résultats concernant les oreillons proviennent de 5 études de cohorte et 5 études cas-témoins : [1]

Une dose de ROR contenant la souche Jeryl-Lynn a une efficacité estimée entre 69% [IC95%:41-84] et 81% [IC95%: 58-91] contre les oreillons diagnostiqués cliniquement chez l'enfant et l'adolescent (1 étude de cohorte et une étude cas témoins, 1656 participants).

L'efficacité du ROR (souche Jeryl-Lynn) est de 64-66% pour une dose et 83-88% pour deux doses contre les oreillons confirmés au laboratoire chez l'enfant et l'adolescent (2 études cas témoins, 1664 participants).

La protection contre les cas secondaires (cas d'oreillons cliniques après un contagio intra-familial) assurée par les vaccins ROR contenant la souche Jeryl-Lynn n'était pas statistiquement significatif selon une étude de cohorte. (EV 61.6% [IC95%: -0.9 à 85.4]).

La revue systématique de Peltola et al., publiée en 2008, étudie l'impact du programme national de vaccination contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole à partir de l'ensemble des données disponibles en Finlande. Les principaux points concernant l'efficacité vaccinale contre les oreillons sont : [2]

Dans les années 1970 avant l'introduction du programme de vaccination ROR en deux doses (initié en 1982), l'incidence annuelle des oreillons était de 240 cas pour 100 000 habitants. En 1997, les oreillons ont été éliminés de Finlande.

Entre 1997 et 2008, la Finlande a relevé 32 cas d'oreillons. La plupart des cas provient de l'importation depuis des pays étrangers et concerne des individus non vaccinés. Cependant, 7 cas correspondaient à des échecs vaccinaux (dont 4 avaient reçu deux doses).

L'efficacité sérologique est de 86% après une dose.

Cependant, les taux d'anticorps diminuent au cours des années. La longévité est d'ailleurs plus faible que pour la rougeole et la rubéole : 21 ans après la vaccination, 24% des vaccinés ne présentaient aucun anticorps anti-ourlien mesurable selon une étude.

Ainsi, en se basant sur les données des anciennes épidémies en Finlande et en tenant compte de la population actuelle de 5.4 millions d'habitants, les auteurs estiment éviter par la vaccination environ 23 000 cas, 450 méningites, 64 encéphalites, 30 à 60 déficiences auditives et 752 orchites bilatérales.

La revue systématique de Hviid et al., publiée en 2008, étudie la pathologie des oreillons, ses complications, son diagnostic ainsi que l'efficacité vaccinale. Les principales informations tirées de la revue sont : [3]

L'efficacité sérologique est d'environ 80% après une dose.

L'efficacité théorique du vaccin monovalent (utilisant la souche Jeryl Lynn) évaluée avant son autorisation de mise sur le marché était **supérieure à 95%**. Cependant, l'efficacité clinique constatée lors des épidémies est de **77%** (variant de 61 à 91%).

La durée de persistance des anticorps protecteurs est mal documentée. Une étude comparative retrouve un taux de séronégativité de 19% quatre ans après la vaccination avec la souche Jeryl-Lynn (utilisée en France).

La vaccination systématique s'est révélée très efficace pour réduire l'incidence des oreillons : diminution de 99% aux Etats-unis entre 1968 et 1993, éradication des oreillons en Finlande en 1998, réduction de 88 à 98% des cas dans les pays utilisant une dose unique. Cependant, des épidémies persistent même dans les populations vaccinées, comme :

- au Royaume-Uni en 2005 : elle concernait principalement de jeunes adultes en communauté (universités) trop âgés pour avoir été vaccinés dans l'enfance mais trop jeunes pour avoir été exposés à une infection naturelle.
- ou aux Etats-unis en 2006 : la plupart concernait des jeunes adultes (18-24 ans) en communauté mais pourtant souvent vaccinés.

La revue systématique de Elliman et al., publiée en 2007, a pour but d'évaluer l'efficacité des vaccins monovalents et du vaccin trivalent ROR sur la rougeole, les oreillons et la rubéole. 102 revues systématiques, essais cliniques randomisés et études observationnelles ont été inclus. Concernant le vaccin contre les oreillons, 2 ECR et plusieurs études observationnelles ont été inclus. Le vaccin ROR ou monovalent, comparé au placebo ou l'absence de vaccination, est associé à une réduction significative du risque d'oreillons : [4]

2 ECR réalisés aux Etats-Unis (en 1965 et 1966) ont évalué l'efficacité du vaccin monovalent (Jeryl-Lynn) contre les oreillons versus placebo. Le premier met en évidence une efficacité de 96% pour un suivi de 3924 enfants au total pendant 5 mois. Le second a suivi un total de 867 enfants de 5 à 9 mois et retrouve une efficacité vaccinale globale d'au moins 95%.

Les études de surveillance de la population des différents pays mettent en évidence une chute des incidences de la maladie après instauration de la vaccination.

Les études d'analyse lors des épidémies retrouvent une efficacité moins importante : 74% [IC95%: 5-84%] en 1986 dans l'état du Tennessee, 69% [IC95%: 41-84%] au Royaume-Uni en 1998-1999.

La vaccination ROR est considérée efficace dans la prévention de la rougeole, des oreillons et de la rubéole bien que peu d'études contrôlées contre placebo n'aient pu être effectuées et seraient actuellement considérées comme non éthiques.

SOURCES

1. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Pietrantoni CD. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012 [cité 23 sept 2018];(2). (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
2. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis.* déc 2008;8(12):796-803. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
3. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet.* 15 mars 2008;371(9616):932-44. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
4. Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps, and rubella: prevention. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 21 déc 2009 [cité 20 août 2018];2009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907817/> (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LES OREILLONS

Tous les vaccins anti-ourliens utilisés dans le monde sont des vaccins vivants atténués. Cependant, ils diffèrent par les souches dont ils sont issus (Jeryl Lynn, Urabe, Leningrad-3, Rubini etc.). [4]

En France, seuls deux vaccins sont actuellement disponibles : Il s'agit de vaccins sous forme combinée avec les valences rougeole et rubéole, tous deux issus de la souche Jeryl Lynn : MMR-VAXPRO et PRIORIX. [2] Les trois souches virales atténuées sont cultivées séparément dans un milieu approprié et mélangées avant d'être lyophilisé. Les souches Jeryl Lynn sont cultivées sur des cellules d'embryon de poulet. [1][3]

La composition des vaccins actuellement commercialisés en France sont : [3]

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
M-M- RVAXPRO	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de la rougeole (1) souche Edmonston Enders (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICCC50* • Virus des oreillons (1) souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué) : au minimum 12,5 x 10³ DICCC 50* • Virus de la rubéole (2) souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICCC 50* <p>* dose infectant 50% des cultures cellulaires. (1) Produit sur cellules d'embryon de poulet (2) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38</p>	<p>Poudre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorbitol (14,5 mg), • phosphate de sodium, • phosphate de potassium, • saccharose, • gélatine hydrolysée, • milieu 199 avec sels de Hanks, • milieu minimum essentiel Eagle (MEM), • L-glutamate de sodium, • néomycine, • rouge de phénol, • bicarbonate de sodium, • acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), • hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), <p>Solvant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eau pour préparations injectables. <p>Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA) et des traces de néomycine.</p>	Aucun
PRIORIX	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • virus de la rougeole vivant atténué (1) (souche Schwarz) : au minimum 103,0 DICCC503 • virus des oreillons vivant atténué (1) (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn) : au minimum 103,7 DICCC503 • virus de la rubéole vivant atténué (2) (souche Wistar RA 27/3) : au minimum 103,0 DICCC503 <p>(1) produit sur cellules d'embryon de poulet (2) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) (3) dose infectant 50 % des Cultures Cellulaires.</p>	<p><i>Vaccin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acides aminés • Lactose (anhydre) • Mannitol • Sorbitol (9 mg) • Traces de néomycine <p><i>Solvant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eau pour préparations injectables 	Aucun

SOURCES

Littérature grise

1. Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147975/Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf
3. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=9&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
4. wer8207.pdf [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2007/wer8207.pdf?ua=1>

LA RUBEOLE

I. AGENT PATHOGÈNE

La rubéole était une infection virale commune de l'enfance provoquée par un virus de la famille des Togavirus. L'homme est le seul hôte connu.

Sa transmission se fait par voie aérienne (directement par les sécrétions rhinopharyngées ou, plus rarement, indirectement par des surfaces souillées) ou par voie transplacentaire en cas d'infection lors de la grossesse. La période d'incubation s'étend de 14 à 23 jours.[1][3]

La rubéole a en général un mode de survenue saisonnier, avec des épidémies tous les 5 à 9 ans (l'étendue et la périodicité de ces épidémies restent très variables)[6].

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

L'infection par le virus de la rubéole est généralement bénigne, asymptomatique ou pauci-symptomatique dans environ 50 % des cas. Lorsqu'elle est symptomatique, la maladie débute par une fièvre modérée (avec sensation de malaise et conjonctivite bénigne) suivie d'une éruption maculo-papuleuse fugace morbilliforme débutant au visage pour s'étendre au tronc et aux membres supérieurs. Elle disparaît sans séquelle au 3ème jour. L'apparition précoce d'adénopathies rétro auriculaires et cervicales postérieures persistantes est assez caractéristique. Elle associe dans 70% des cas des arthralgies chez les femmes adultes. [1]

Les complications sont rares (atteinte articulaire, neurologique, thrombopénie) et la mortalité est quasi-nulle.^[1] Une encéphalite post infectieuse survient dans 1 cas/6000.[6]

L'immunité résiduelle est définitive. La période de contagiosité s'étend de 7 jours avant l'éruption à 14 jours après.[1][3] Les enfants atteints de rubéole congénitale peuvent excréter le virus pendant au moins un an.^[5]

Le traitement est symptomatique.

Gravité

Toute la gravité de la rubéole tient au risque de passage transplacentaire du virus, pouvant alors être responsable de mort fœtale ou de graves malformations congénitales (syndrome de rubéole congénitale).

En cas de primo-infection rubéoleuse de la mère, le risque de transmission fœtale est d'environ 90 % avant 11 semaines d'aménorrhée (SA) puis diminue pour atteindre 25 % entre la 23e et la 26e SA.

Parallèlement, le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 à 100%) quand la primo-infection maternelle survient avant 11 SA ; il varie de 15 à 80 % entre la 12ème et la 18ème SA pour devenir quasi nul après ce délai. [1][3]

Le virus de la rubéole atteint de nombreux organes pendant l'embryogenèse, à l'origine de graves malformations (SRC). Les organes plus souvent concernés sont [3][6] :

Le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales),

l'œil (cataracte, chorioretinite, glaucome, microphthalmie, rétinopathie pigmentaire),

l'oreille (surdité de perception),

l'appareil cardio-vasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire).

Un retard de croissance intra-utérin s'observe également, en particulier dans la fœtopathie (infection au cours du 2e ou 3e trimestre) et peut s'accompagner dans ce contexte d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, de bandes claires métaphysaires osseuses et, éventuellement, d'une encéphalite ou d'une pneumonie.

La sévérité de la rubéole congénitale et les handicaps qu'elle engendre, ainsi que la contagiosité élevée avant le début des symptômes justifient la vaccination généralisée contre la rubéole. [3]

EPIDEMIOLOGIE

- **En France [1][3]**

En France, une surveillance a été mise en place en 1976 à travers le réseau Renarub. Elle recense les cas d'infections rubéoleuses survenues chez les femmes enceintes et les cas de rubéoles congénitales. La rubéole n'est en revanche pas surveillée en population générale.

Entre 1976 et 1984, avant la promotion de la vaccination pour tous les nourrissons, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse était élevée avec une moyenne annuelle de 29.5 cas pour 100 000 naissances vivantes.

Depuis 2006, le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse recensées par Rénarub est inférieur à 15 cas par an soit des taux annuels d'incidence inférieurs à 2 cas pour 100 000 naissances vivantes. Le nombre annuel de rubéoles congénitales malformatives est inférieur à 3 depuis 2006 également.

Cependant, des modèles mathématiques ont montré le danger d'une couverture vaccinale insuffisante chez le nourrisson, qui, en réduisant la circulation virale sans l'interrompre, aurait comme effet d'élever l'âge moyen des cas résiduels et, par là même, d'augmenter le risque que ces cas surviennent chez des femmes en âge de procréer.

Dans le monde [4]

Sur l'année 2017, selon l'OMS, le nombre de rubéoles rapportées (par les pays membres de l'OMS) est de 16 385 cas et le nombre de syndromes de rubéole congénitale rapportés était lui de 830 cas. L'OMS estime en réalité plus de 100 000 naissances avec un syndrome de rubéole congénitale chaque année (la plupart des cas n'est pas rapportée).

COUVERTURE VACCINALE
-----**En France**

En 2015, 90.5% des enfants de 2 ans avaient reçu une dose et 78.8% les deux doses du vaccin ROR. Ce chiffre est en augmentation depuis 2010 où l'on relevait, pour les enfants de 2 ans, 89.2% pour une dose de ROR et 60.9% pour les deux doses. [7]

Dans le monde

Fin 2016, 152 pays avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre la rubéole, la couverture mondiale étant estimée à 47%. [2][4]

=> Voir *l'efficacité du vaccin contre la rubéole*

- SOURCES

Littérature grise

1. Rubéole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>
2. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr>
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/theme_s/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
4. WHO World health Organization : Global and regional immunization profile. [gs_gloprofile.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf) [Internet] [.[cité 12 oct 2017]. disponible sur :http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
5. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>
6. [wer8629.pdf](http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1) [Internet] [cité le 12 oct 2017] Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>
7. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA RUBEOLE

En Bref

Le vaccin contre la rubéole a été introduit chez les nourrissons des deux sexes en 1983 en France, avec pour principal objectif de prévenir le syndrome de rubéole congénitale (SRC).

Les principales conclusions tirées de l'analyse des données des institutions de santé et de la littérature sont les suivantes :

- Les vaccins sont très immunogènes : le taux de séroconversion est supérieur à 95% pour une dose et pratiquement de 100% pour deux doses.
- Peu d'études incluses ont étudié la durée de protection, mais les institutions estiment que celle-ci serait au moins de 10 à 20 ans, voire à vieselon l'OMS.
- Au cours des situations de flambées, l'efficacité clinique du vaccin est estimée entre 90 et 100%.

Les données épidémiologiques françaises et internationales ont montré une réduction des infections rubéoleuses au cours de la grossesse suite à l'introduction de la vaccination :

- En France, cette incidence est passée de 29.5 cas / 100 000 naissances vivantes dans les années 1970 à moins de 2 / 100 000 depuis 2006, avec un nombre de cas de SRC inférieur à 3 / an.
- Dans le monde, la vaccination à grande échelle a permis d'éliminer la rubéole et le SRC dans de nombreux pays développés et dans quelques pays en développement.

Même si la maladie est plus rare, il faut continuer de se vacciner. En effet, une couverture vaccinale insuffisante peut provoquer un glissement épidémiologique de la maladie vers l'âge adulte, ce qui augmenterait les risques de SRC.

Introduction

HISTORIQUE DES STRATEGIES VACCINALES ANTI-RUBEOLE

Le principal objectif de la vaccination anti-rubéoleuse est de prévenir le syndrome de rubéole congénitale.[3] Pour ce faire, la vaccination contre la rubéole a été instaurée dans les années soixante-dix de manière sélective chez les filles prépubères initialement. On espérait ainsi prévenir la survenue des infections chez les femmes enceintes. La surveillance épidémiologique ainsi que les résultats des travaux de modélisation mathématique ont montré l'impossibilité d'éliminer la rubéole congénitale à travers cette seule approche. La persistance d'infections durant la grossesse était due à la persistance de la transmission virale (via les enfants et la population masculine) couplée à une proportion résiduelle de femmes enceintes non immunisées (non vaccinées ou échec vaccinal). A noter que la contagiosité débute 5 jours avant le début des symptômes (voir rubéole) et qu'il est ainsi impossible d'empêcher la contamination de la femme enceinte.[1]

C'est pourquoi les pays ont intégré, à la fin des années quatre-vingt, une stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes. Cependant, ces mêmes modèles mathématiques ont montré le danger d'une couverture vaccinale insuffisante chez le nourrisson. Cette stratégie vaccinale, en réduisant la circulation virale sans l'interrompre, aurait comme effet délétère d'élever l'âge moyen des cas résiduels et d'augmenter le risque que ces cas surviennent chez des femmes en âge de procréer.[1] Cela a d'ailleurs été le cas avec plusieurs épidémies identifiées en France en 1993-1994, 1997 et 2000 à l'origine d'une augmentation des cas de rubéoles congénitales malformatives.[4]

En 1992, un décret impose le dépistage sérologique de la rubéole lors de l'examen prénatal. En 1996, une seconde dose du vaccin ROR a été recommandée en France à 11-13 ans puis à 3-6 ans en 1997 pour éliminer plus rapidement la rougeole. Depuis 1999, le vaccin triple est pris en charge par l'assurance maladie jusque 13 ans. [1]

En 2011, dans un contexte d'épidémie de rougeole, le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) recommande le rattrapage de tous les adolescents et adultes nés depuis 1980 et n'en ayant pas déjà bénéficié, ainsi que pour les femmes en âge de procréer nées avant 1980. [1]

En avril 2012, l'Initiative contre la rougeole et la rubéole a présenté un nouveau plan stratégique mondial de lutte contre la rubéole pour la période 2012-2020. D'ici fin 2020, l'objectif est d'avoir éliminé la rougeole et la rubéole dans 5 régions de l'OMS au moins. [5] Cependant, selon l'examen du SAGE en 2017 (groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination), 42 pays n'ont toujours pas introduit le vaccin dans leur calendrier et deux régions de l'OMS n'ont pas encore fixé de cible.[2]

IMMUNITÉ NATURELLE ACQUISE

A la suite d'une infection rubéoleuse, l'immunité humorale est détectée dès la 2e semaine. Les immunoglobulines G persistent mais les immunoglobulines M disparaissent dès la 8e semaine. Une semaine après la réponse humorale, l'immunité à médiation cellulaire (via les lymphocytes T spécifiques de la rubéole) s'installe pour persister tout au long de la vie. Dans de rares cas, des réinfections peuvent survenir et occasionnellement être responsables de SRC si elles surviennent lors d'une grossesse.[3]

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
2. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>
3. wer8629.pdf [Internet] [cité le 12 oct 2017] Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>
4. plan_elimination_rougeole.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf
5. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>

Données épidémiologiques

EN FRANCE

[Figure 60 : taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des SRC, France métropolitaine, 1976-2008]

Le vaccin anti-rubéoleux a été introduit auprès des jeunes filles dès 1970, puis pour les nourrissons des deux sexes en 1983. L'association avec la rougeole puis avec les oreillons a eu lieu trois ans plus tard (vaccin triple). La deuxième dose est introduite en 1996. [1][3]

Le taux de séroconversion est supérieur à 95% après une dose et pratiquement 100% après 2 doses. Il survient deux à quatre semaines après la vaccination. La 2e dose se justifie de par son association avec le vaccin anti-oreillons et anti-rougeole dont l'efficacité augmente significativement après celle-ci.

La présence de ≥ 10 UI/ml d'IgG antirubéoleuses est considérée comme une preuve de protection. Les études sérologiques montrent la persistance d'anticorps à taux protecteur pendant au moins 10 à 20 ans dans $> 95\%$ des cas. Les ré-infections sont cependant possibles chez les sujets vaccinés (les virémies restent exceptionnelles dans ce cas).[2][5][6] Selon l'OMS, l'immunité procurée par le vaccin persiste à vie bien que les taux d'anticorps puissent diminuer au-dessous des seuils détectables. Il n'y a pas lieu de vacciner les femmes ayant eu deux vaccinations préalables quel que soit le résultat de la sérologie.[3]

Une surveillance recensant les cas d'infections rubéoleuses survenues chez les femmes enceintes et les cas de rubéole congénitale chez les nouveau-nés a été mise en place en 1976 à travers le réseau Renarub.

[Figure 61 : évolution du nombre d'infections rubéoleuses ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou de SRC malformatifs à la naissance : 1997 – 2014]

Entre 1976 et 1984, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse était élevée avec une moyenne annuelle de 29,5 cas pour 100.000 naissances vivantes.

Depuis 2006, le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse recensées par Rénarub est inférieur à 15 cas par an soit des taux annuels d'incidence inférieurs à 2 cas pour 100.000 naissances vivantes. Le nombre annuel de rubéoles congénitales malformatives est inférieur à 3 depuis 2006 également. [1][3]

Ces données sont en faveur d'une très faible circulation résiduelle du virus, mais non conforme à l'objectif d'élimination de la rubéole fixé initialement en 2000 (puis repoussé successivement en 2020) par l'OMS. De plus des modèles mathématiques ont par ailleurs montré le danger d'une couverture vaccinale insuffisante chez le nourrisson, qui, en réduisant la circulation virale sans l'interrompre, aurait comme effet d'élever l'âge moyen des cas résiduels augmentant le risque que ces cas surviennent chez des femmes en âge de procréer. (*Cf. le glissement épidémiologique - Epidémiologie vaccinale*)

Pour éviter la possibilité d'une augmentation du risque de SRC, les pays doivent obtenir et maintenir une couverture vaccinale d'au moins 80%. [3][6]

AUX ETATS-UNIS

[Figure 62 : évolution du nombre de cas de rubéole et de SRC aux Etats-Unis : 1966 – 2010]

Les Etats-Unis ont été touchés par une épidémie de rubéole qui a sévi en 1964-1965, et a provoqué environ 12,5 millions de cas de rubéole, plus de 2000 cas d'encéphalite, 11 250 pertes fœtales, plus de 20 000 cas de SRC, plus de 8000 cas de surdité, 3580 cas d'enfants sourds et aveugles, et 1800 autres présentant un retard mental. Le coût de cette épidémie est estimé à 840 millions de Dollars.[6]

En 1969, on d nombreait 57.686 cas de rubéole (58 cas pour 100.000) lorsque la vaccination a été introduite. Dès 1983, le nombre de cas rapportés était inférieur à 1000 par an. Quelques épidémies de rubéole en californie et Pennsylvanie (dans une communauté Amish) en 1990-1991 ont été responsables de 58 cas de SRC sur ces deux années.[9]

En 2005, les Etats-Unis ont déclaré l'élimination de la transmission endémique du virus rubéoleux. En 2015, la Région OMS des Amériques a été la première région OMS à être déclarée exempte de transmission endémique du virus de la rubéole.[5][8]

DANS LE MONDE

Avant l'introduction du vaccin, un à quatre enfants pour 1000 naissances vivantes présentaient un SRC dans les pays les moins immunisés au cours des épidémies. La vaccination à grande échelle au cours de la dernière décennie a permis d'éliminer pratiquement la rubéole et le syndrome de rubéole congénitale dans de nombreux pays développés et dans quelques pays en développement. [5]

Pour exemple, le nombre de cas rapportés (issus des  tats membres de l'OMS) d'infection rubéoleuse est passé de 670 894 en l'année 2000 à 22 305 en 2016. Le nombre de cas déclarés de SRC est passé de 156 en 2000   367 en 2016.[4] En réalité, l'OMS estime à plus de 80.000 cas de SRC chaque année, principalement dans les Régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est, où la couverture vaccinale est la plus faible.[6]

Dans les situations de flambée, l'efficacité des différents vaccins a été, selon les estimations, de 90% à 100%. [6]

SOURCES

Littérature grise

1. Rubéole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>
2. rubéole [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/rubeole>
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
4. WHO World health Organization : Global and regional immunization profile. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2017]. disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
5. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/wer8629.pdf> [Internet] [cité le 12 oct 2017] Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>
6. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
7. wer8344.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2008/wer8344.pdf?ua=1>
8. Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>
- 9.

Données des revues systématiques

La revue systématique de Mongua-Rodriguez et Al., publiée en 2013, étudie l'impact des différentes stratégies de vaccination anti rubéoleuse aux Amériques sur les taux d'incidence de rubéole et de syndrome congénitale de la rubéole (SRC).^[1] L'analyse des 14 études incluses (2 essais cliniques, 2 études de cohorte, 3 études transversales, 5 études écologiques et 2 modèles mathématiques) retrouve, selon les 3 types de stratégie vaccinale :

Stratégie n°1 = vaccination des enfants uniquement (vaccination systématique, de rattrapage ou des groupes à risque) (Brésil, Caraïbes, Costa Rica) :

Réduction du taux d'incidence de rubéole de 23.64% à 99.62% selon les études (pour 5 études). Une étude retrouve une augmentation de l'incidence.

Réduction de 93.89% du taux de SRC (une seule étude à Sao Paulo) initialement.

Néanmoins, persistance d'épidémies et augmentation de leur fréquence chez les jeunes adultes (avec risque d'augmentation secondaire de SRC) prouvant l'insuffisance de cette seule stratégie.

Stratégie n°2 = vaccination des adultes à risque (femmes en âge de procréer, professions à risque) en plus des enfants (Brésil) :

Réduction initiale du taux d'incidence de rubéole de plus de 95% (dans 2 études), et de SRC entre 85% (1 étude) à 100% (1 autre étude).

Néanmoins, de nouvelles épidémies sont apparues 7 ans plus tard avec un taux d'incidence de rubéole multiplié par 5.5 chez les hommes adultes et la persistance de la circulation du virus (1 étude).

Stratégie n°3 = vaccination systématique des enfants et adultes (hommes et femmes) (Mexique, Costa Rica puis Etats unis) :

Réduction majeure (98.93%) du taux de rubéole soit une incidence à 0.58 cas pour 100.000 habitants et l'absence de SRC depuis 2008 au Mexique (1 étude).

Réduction de 100% du taux de SRC au Costa Rica (33 cas pour 100.000 naissances vivantes en 1996 à 0 cas en 2002) (1 étude).

Les auteurs concluent que la vaccination systématique des enfants et adultes est la stratégie la plus efficace comme le prouve la diminution majeure des cas de rubéole et la disparition de transmission endémique de rubéole aux Amériques. La vaccination exclusive des enfants présente un effet paradoxal lorsque le taux de couverture vaccinale est inférieure à 95%, avec une susceptibilité accrue de rubéole à l'âge adulte et une augmentation des taux de SRC.

La revue systématique de Peltola et al., publiée en 2008, étudie l'impact du programme national de vaccination contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole à partir de l'ensemble des données disponibles en Finlande. Les principaux points concernant l'efficacité vaccinale contre la rubéole sont :

Dans les années 1970, avant l'introduction du programme de vaccination ROR en deux doses (initié en 1982), l'incidence annuelle de la rubéole était de 104 cas pour 100.000 habitants. Le dernier cas de rubéole congénital a été enregistré en 1986. En 1997, la rubéole a été éliminée de Finlande.

Entre 2003 et 2007, la Finlande a relevé 6 cas de rubéole dont un était un échec de la vaccination.

L'efficacité sérologique est de 100 % après une dose, mais les taux d'anticorps diminuent au cours des années. Ainsi, en se basant sur les données des années épidémiques antérieures en Finlande et en tenant compte de la population actuelle de 5.4 millions d'habitants, les auteurs estiment éviter, par an grâce à la vaccination, environ 12.266 cas, 45 syndromes de rubéole congénitale et 2 encéphalites.

Le revue systématique de Elliman et al., publiée en 2007, a pour but d'évaluer l'efficacité des vaccins monovalents et du vaccin trivalent ROR sur la rougeole, les oreillons et la rubéole. 102 revues systématiques, essais cliniques randomisés et études observationnelles ont été inclus. Concernant le vaccin contre la rubéole, 2 ECR, plusieurs études observationnelles et études de surveillance ont été inclus. Le vaccin ROR ou monovalent, comparé au placebo ou l'absence de vaccination, est associé à une réduction significative du risque de rubéole : [4]

1 ECR réalisé à Taiwan, au cours d'une épidémie en 1968, a suivi 11.670 enfants de 7 à 12 ans pendant 1 an. Celle-ci met en évidence une diminution d'incidence de la maladie chez les enfants vaccinés (variant de 0% à 0.5% selon le type de vaccin) par rapport au placebo (13-17%) ou l'absence de vaccination (13-16%).

Un deuxième ECR réalisé au Japon en 1968 durant une épidémie a suivi 385 étudiants âgés de 16-18 ans. 85 étudiants étaient séronégatifs lors de l'épidémie (non vaccinés et non atteints dans l'enfance). Parmi eux, les étudiants ayant reçu la vaccination lors de l'épidémie ont été significativement moins touchés après 14 jours que ceux non vaccinés : 0% (0/24) contre 67% (41/61), $p < 0.001$.

7 études de surveillance de la population conduites aux Etats-Unis, en Australie et en Europe mettent en évidence une diminution du nombre de cas de rubéole et de SRC suite à l'introduction de la vaccination ROR.

2 analyses effectuées au cours d'épidémies ont été incluses afin d'évaluer l'impact de la vaccination sur les cas de rubéole et SRC. L'une réalisée en Grèce est décrite ci-dessous (Panagiotopoulos et al.). La seconde, réalisée au Brésil entre 1999-2000, retrouve 391 cas de rubéoles et 5 cas de SRC dans une région pour laquelle la vaccination n'avait pas encore été mise en place.

La vaccination ROR est considérée efficace dans la prévention de la rougeole, des oreillons et de la rubéole bien que peu d'études contrôlées contre placebo n'ont pu être effectuées et seraient actuellement considérées comme non éthiques.

La revue systématique de T.Panagiotopoulos et Al., publiée en 1999, [2] étudie les événements qui ont mené à une épidémie de rubéole congénitale en Grèce en 1993 suite à une épidémie importante de rubéole. Les principaux éléments sont les suivants :

La vaccination ROR a été introduite en 1975 en Grèce chez les nourrissons des deux sexes à l'âge de 1 an. Cependant, le pays n'a pas mis en place de réelle politique vaccinale ayant pour but d'atteindre une couverture vaccinale élevée, ni de système de surveillance épidémiologique effectif. Ainsi, la couverture vaccinale est restée durant les années 80 constamment inférieure à 50%.

Parallèlement a été constaté que l'âge des sujets atteints de rubéole augmentait (8.5 ans en 1960 contre 17 ans en 1993).

De 1950 à 1992, les cas de SRC étaient sporadiques et ne dépassaient jamais 4 cas annuels. Mais en 1993 une épidémie record de rubéole chez les plus de 15 ans, jamais recensée en Grèce depuis 1950, est à l'origine de 25 cas de SRC soit un taux de 24.6/100 000 naissances vivantes. Pourtant, le nombre de cas de rubéole en 1993 était inférieur à celui retrouvé lors de l'épidémie de 1983. L'augmentation des SRC s'explique donc par le phénomène de glissement épidémiologique vers les tranches d'âge plus âgées.

Les auteurs concluent que la faible couverture vaccinale chez les nourrissons des deux sexes a confirmé le risque théorique d'effet paradoxal, à l'origine d'une d'augmentation du nombre de cas de SRC. Il est donc nécessaire de maintenir un taux de couverture élevé en cas de politique vaccinale anti-rubéoleuse.

SOURCES

Revue systématique de la littérature

1. Mongua-Rodriguez N, Díaz-Ortega JL, García-García L, Piña-Pozas M, Ferreira-Guerrero E, Delgado-Sánchez G, et al. A systematic review of rubella vaccination strategies implemented in the Americas: impact on the incidence and seroprevalence rates of rubella and congenital rubella syndrome. *Vaccine*. 19 avr 2013;31(17):2145-51. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Panagiotopoulos T, Berger A, Antoniadou L, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ*. 4 déc 1999;319(7223):1462-7. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
3. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis*. déc 2008;8(12):796-803. (Prisma ●○○; Amstar ●○)
4. Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps, and rubella: prevention. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 21 déc 2009 [cité 20 août 2018];2009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907817/> (Prisma ●○○; Amstar ●○)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LA RUBÉOLE

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. En France, seule la souche Wistar RA 27/3 est utilisée depuis 1970. Elle est atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines. [1]

Les vaccins commercialisés contre la rubéole sont tous des formes trivalentes (associés aux vaccins contre la rougeole et les oreillons) [2] :

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
<u>M-M- RVAXPRO</u>	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de la rougeole (1) souche Edmonston Enders (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICCC50* • Virus des oreillons (1) souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué) : au minimum 12,5 x 10³ DICCC 50* • Virus de la rubéole (2) souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) : au minimum 1 x 10³ DICCC 50* <p>* dose infectant 50% des cultures cellulaires. (1) Produit sur cellules d'embryon de poulet (2) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38</p>	<p>Poudre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorbitol (14,5 mg), • phosphate de sodium, • phosphate de potassium, • saccharose, • gélatine hydrolysée, • milieu 199 avec sels de Hanks, • milieu minimum essentiel Eagle (MEM), • L-glutamate de sodium, • néomycine, • rouge de phénol, • bicarbonate de sodium, • acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), • hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), <p>Solvant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eau pour préparations injectables. <p>Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA) et des traces de néomycine.</p>	Aucun
<u>PRIORIX</u>	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • virus de la rougeole vivant atténué (1) (souche Schwarz) : au minimum 103,0 DICCC503 • virus des oreillons vivant atténué (1) (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn) : au minimum 103,7 DICCC503 • virus de la rubéole vivant atténué (2) (souche Wistar RA 27/3) : au minimum 103,0 DICCC503 <p>(1) produit sur cellules d'embryon de poulet (2) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) (3) dose infectant 50 % des Cultures Cellulaires.</p>	<p><i>Vaccin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acides aminés • Lactose (anhydre) • Mannitol • Sorbitol (9 mg) • Traces de néomycine <p><i>Solvant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eau pour préparations injectables 	Aucun

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=10&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher

L'HEPATITE B

LE PATHOGÈNE

Le virus de l'hépatite B est un virus enveloppé à ADN double brin appartenant à la famille des Hepadnaviridae. Il se réplique dans les hépatocytes. [1] L'Homme est le seul réservoir du VHB. [8] La période d'incubation de l'hépatite B varie de 45 à 180 jours, avec une moyenne située entre 60 et 90 jours. [6] L'hépatite B est extrêmement contagieuse: le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que celui du SIDA. [3]

Il existe différents modes de contamination : [4]

Les relations sexuelles non protégées (via les liquides et sécrétions biologiques) ;

Les injections (toxicomanie, transfusion à risque) ou le contact avec le sang lié aux pratiques médicales (chirurgie, prise de sang, etc.)

La réalisation d'un tatouage ou d'un piercing avec du matériel contaminé ;

La transmission mère-enfant lors de l'accouchement ;

Plus rarement, par le partage d'objets de toilette (brosses à dents, coupe-ongles, rasoirs...) contaminés par des gouttelettes de sang ;

Le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30 % des cas.

La réponse immunitaire face à une infection par le virus de l'hépatite B peut être de 4 types : [1]

Forte, correspondant au tableau d'hépatite aiguë. Dans 1% des cas l'hépatite est fulminante.

Faible et adaptée, correspondant à une infection asymptomatique. L'infection évolue alors vers la guérison.

Faible et inadaptée, correspondant au tableau d'hépatite chronique (5 à 10% chez l'adulte, mais plus de 90% chez le nouveau né).

Nulle, correspondant au portage chronique asymptomatique.

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

L'hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë est souvent asymptomatique ou provoque un syndrome grippal (perte d'appétit et troubles digestifs, nausées, vomissements, fatigue, fièvre) parfois associé à des symptômes caractéristiques d'une inflammation aiguë du foie (ictère, urines foncées, selles décolorées, hépatalgies). Dans plus de 90% des cas, l'hépatite B guérit spontanément en quelques semaines. Très rarement, elle peut évoluer vers une hépatite fulminante (< 1%) avec une mortalité > 80% en l'absence de greffe. [3], [6]

L'hépatite B chronique

Chez près d'une personne sur 10, l'hépatite B aiguë devient une infection chronique. Ces porteurs chroniques sont parfois asymptomatiques alors qu'ils sont susceptibles de contaminer leur entourage. [6] Ce passage à la forme chronique est d'autant plus fréquent chez le nourrisson en cas de transmission mère enfant lors de l'accouchement car l'hépatite B évolue vers une forme chronique dans plus de 90% des cas. [3], [8]

L'hépatite B chronique évolue souvent en quelques années en cirrhose (incidence cumulée à 5 ans variant de 8 à 20%) avec un risque de carcinome hépato-cellulaire (risque de 2 à 5% par an). [1], [3]

EPIDÉMIOLOGIE

Les zones endémiques se distinguent en fonction de la prévalence du portage de l'antigène Hbs : [3]

Zone de basse endémie (AgHBs < 2 %) : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie. L'infection survient surtout chez les adolescents et les adultes jeunes ;

Zone de moyenne endémie (AgHBs : 2 à 7 %) : Europe de l'Est, Russie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, zone Caraïbe, Amérique du Sud. L'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants ;

Zone de haute endémie (AgHBs : 8 à 15 %) : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine. L'infection survient surtout chez les nouveau-nés et les enfants.

En France

En France, on estime que près de 280 000 personnes sont porteuses d'une hépatite B chronique (dont 45% l'ignorent) et que, chaque année, près de 1 500 décès sont liés à l'hépatite B. [4] La prévalence du portage chronique du VHB est estimée à 0,65% en France selon une enquête (chez des adultes âgés entre 18 et 30 ans en 2003-2004). [3] On estime que 9% des porteurs chroniques seraient également co-infectés par le VIH. [6]

L'hépatite B est une maladie à déclaration obligatoire (mesure réintroduite depuis 2003). L'incidence des cas symptomatiques était de 1/100 000 en 2005 [IC 95% : 0.92 à 1.14] alors qu'elle était de 6/100 000 habitants en 1996 [IC 95% : 2 à 12]. [3]

Dans le monde

On estime à 2 milliards le nombre de personnes ayant été infecté par le virus, dont plus de 370 millions sont des porteurs chroniques. Les porteurs chroniques sont exposés à un risque élevé de décès (par cirrhose ou cancer) estimé un million de morts chaque année. [1], [6]

Dans la plupart des pays en développement (en Afrique subsaharienne, dans une grande partie de l'Asie et dans le Pacifique), les porteurs chroniques représentent 8% à 15 % de la population. Dans ces régions, le cancer du foie causé par l'hépatite B figure parmi les trois premières causes de décès par cancer chez l'homme. [6]

COUVERTURE VACCINALE

En France

On estime que 90% des enfants ont reçu les 3 doses du vaccin contre l'hépatite B à 24 mois en 2016, contre 25.5% en 1998. La couverture vaccinale des enfants de 11 ans en 2014-2015 est plus faible et s'élève à 45.9% [IC 95% : 43.8 à 47.9%]. [5]

Dans le monde

L'OMS estime que 84% de la population a reçu 3 injections du vaccin contre l'hépatite B en 2017. La vaccination est inscrite dans le calendrier vaccinal de 185 pays en 2016. Concernant la vaccination néonatale, la couverture vaccinale est de 39% avec 101 pays ayant introduit l'administration d'une dose de vaccin aux nouveau-nés dans les 24h suivant la naissance en 2016. [2], [7]

- Sources

1. ecn-2018-ue6-163-nb.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-163-nb.pdf>
2. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf
4. hépatite B [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/hepatite-B>
5. Hépatite B / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatitis-B>
6. Hépatites virales : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
7. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/wer8440.pdf>
8. wer8440.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE L'HEPATITE B

En Bref

La vaccination universelle des nourrissons et adolescents a été introduite en France en 1995. La couverture vaccinale a longtemps stagné à des taux faibles, notamment suite à un signal de sécurité de pharmacovigilance pour les affections démyélinisantes finalement rejeté. Aujourd'hui, l'hépatite B est responsable encore de près de 1500 décès par an en France.

L'analyse des données des institutions de santé françaises et internationales permet d'affirmer que :

- Les vaccins sont très immunogènes, avec un taux de réponse sérologique > 95% chez les nourrissons et 90% chez l'adulte après 3 doses.
- La durée de protection est longue : 90% des immunocompétents restent protégés pendant au moins 20 à 30 ans.
- Les programmes de vaccination sont très efficaces notamment sur le portage chronique, les complications et la mortalité liés à l'hépatite B.
- La vaccination complète a une efficacité de 80 à 100% sur l'infection à VHB ou l'hépatite clinique.

D'un point de vue épidémiologique :

- En France : diminution du nombre d'hépatite fulminante et quasi-disparition des contaminations par le VHB des professionnels de santé. L'incidence des hépatites aiguës a diminué, de 1996 à 2013, de 6 cas à 0.44 cas / 100.000 habitants.
- Dans le monde : le portage chronique du VHB a chuté de 4.7% à 1.3% chez les enfants de moins de 5 ans entre l'introduction des vaccins (les années 1990) et 2013 (soit 14.2 millions d'infections évitées).

La plupart des données scientifiques proviennent des pays à forte endémicité. L'efficacité du vaccin anti-VHB dans les pays à faible risque d'endémicité (comme la France) est peu évaluée empêchant de conclure de manière précise à partir des données de la littérature.

Introduction

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

En 1981, la première génération de vaccins contre l'hépatite B, d'origine plasmatique, est homologuée aux Etats-Unis. Ils sont rapidement remplacés par les vaccins recombinants dont le premier est homologué en 1986 et le second en 1989. [1][6]

Les Etats-unis, le Canada et le Royaume-Uni ont initialement adopté une stratégie de vaccination contre le VHB ciblée sur les personnes à risque. Cependant, cela n'a pas suffi à agir de manière significative sur ces populations et donc sur la circulation du VHB.[3] En 1991, les Etats-Unis adoptent alors une vaccination systématique des nourrissons et des adolescents.[6]

Depuis 1992, basée sur cette première expérience, l'OMS a émis plusieurs recommandations de vaccination "universelle" des nourrissons et/ou pré-adolescents à l'ensemble des pays y compris industrialisés. [3]

Avec plus de 250 millions de porteurs chroniques du VHB (jusque 370 millions selon certaines sources) et environ 1 million de morts par an, l'hépatite B représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde.[5][9] En 2016, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté le plan de la "Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale" avec des objectifs de réduction majeure du virus de l'hépatite B d'ici 2030. [7][9] Fin 2016, 186 pays avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre l'hépatite B. La couverture mondiale pour 3 doses chez les nourrissons est estimée à 84%. [8]

En France

En 1995, suite aux recommandations OMS, la France introduit une stratégie de vaccination systématique ciblant les nourrissons associée à un rattrapage chez les préadolescents dans son calendrier vaccinal de routine.[3] L'objectif était de diminuer de 90% l'incidence de la maladie sur les 20 ans à venir et son élimination à long terme. [1]

En 1998, suite à un signal de sécurité de pharmacovigilance concernant un risque majoré d'affections démyélinisantes centrales (dont la SEP), la vaccination en milieu scolaire a été suspendue.[1] (*voir la page Vaccination et Sclérose en plaques*)

En 2007, le conseil d'hygiène publique de France et le HCSP ont publié plusieurs avis en faveur de cette vaccination, confirmés par les résultats rassurants des études réalisées suite au signal de sécurité. La priorité de la vaccination est fixée chez les nourrissons et personnes à risque, associée à un rattrapage des enfants et adolescents non vaccinés.[1] Ainsi, depuis 1999, la couverture vaccinale complète à 3 doses des nourrissons ne cesse d'augmenter (de 23.9% à 90.0% en 2016).[2]

VACCINS CONTRE L'HEPATITE B DISPONIBLES

Seuls les vaccins obtenus par recombinaison génétique sont autorisés en France aujourd'hui.[1] Tous les vaccins sont donc des vaccins inactivés et composés de l'AgHBs, antigène présent à la surface du virus de l'hépatite B.[1][4] Ils nécessitent tous des adjuvants (principalement l'aluminium) et ne contiennent pas de Thimérosal. [6][9]

Les vaccins existent soit sous formes monovalentes : Engerix B®, HBVaxPro® et le Fendrix®, soit sous formes combinées : [1]

à l'hépatite A sous forme bivalente : Twinrix®

au paludisme sous forme bivalente, réservées aux zones endémiques : Mosquirix®

aux DTP, coqueluche et Hib sous forme hexavalente pour les nourrissons : Infanrix Hexa®, Hexyon®, Vaxelis®

Les doses d'AgHBs varient en fonction de la population cible : 5-10 µg pour les enfants, 10-20µg chez l'adulte et 40µg chez les immuno-déprimés et les patients sous dialyse. [9]

IMMUNITÉ NATURELLE

La réponse immunitaire naturelle face à une infection par le virus de l'hépatite B est variable selon les individus et leur âge. (voir "hépatite B").

L'immunité naturelle contre la maladie repose sur la présence d'anticorps anti-Hbs (anticorps protecteur contre la maladie). Sa présence suite à une infection aiguë indique une protection contre les futures ré-infections.[6]

Chez l'adulte, la plupart des infections aiguës entraînent une guérison complète avec l'élimination de l'AgHBs (quelques semaines à quelques mois) et la production d'anticorps anti-Hbs créant une immunité aux infections futures. De plus, il existe un haut degré de protection croisée entre les différents génotypes de l'AgHBs (au nombre de 10). [6][9]

Mais chez la plupart des nourrissons (dans près de 90% des cas), les infections par le VHB entraînent une réponse immunitaire inadaptée et donc une infection chronique. [6]

- SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_coutre_hepatite_B.pdf
2. Hépatite B / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatite-B>
3. Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatite-B>
4. Hépatite B [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
5. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
6. Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
7. Greenbook_chapter__18.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/628602/Greenbook_chapter__18.pdf
8. Couverture vaccinale [Internet]. World Health Organization. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
9. WER9227.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>

Epidémiologie et avis des institutions

DONNEES DES INSTITUTIONS FRANCAISES

Selon les données de Santé Publique France et de l'institut Pasteur

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B sont hautement immunogènes :

Chez les nourrissons, le taux de réponse sérologique est supérieur à 95% et plus élevé que chez l'adulte.[2]

Tout âge confondu : près de 90% des sujets vaccinés vont développer des anticorps à un taux protecteur un mois après la 3e injection.[1]

Certains facteurs diminuent la réponse immunitaire : l'âge > 40 ans, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme et certains groupes HLA. [1]

La durée de protection contre le VHB est longue chez 90% des personnes vaccinées. Elle permet de protéger le nourrisson plusieurs décennies plus tard, voire probablement à vie (même si les anticorps sériques ne sont plus détectables, grâce à la mémoire immunitaire[1]). Des rappels ne semblent pas nécessaires. [2][3][4]

[Figure 63 : nombre de transplantations pour hépatite B fulminante, en France, de 1990 à 2003]

Les vaccins sont efficaces sur la maladie et ses complications :

Selon Pasteur, 98% des individus sont protégés contre la maladie après 3 injections. [4]

Le vaccin a permis une diminution du nombre d'hépatites fulminantes. [3]

Il est efficace sur le portage chronique et les complications, selon l'expérience Taïwan (voir "avis des institutions mondiales"). [1]

Il a permis une quasi-disparition des contaminations par le VHB du personnel soignant. [3]

Enfin, il protège aussi indirectement contre l'hépatite Delta (qui peut compliquer une hépatite B chronique).

D'un point de vue épidémiologique

Les infections aiguës par le virus de l'hépatite B sont de nouveau à déclaration obligatoire depuis mars 2003, alors que celle-ci avait été suspendue en 1985. Entre temps, deux systèmes de surveillance ont poursuivi le recueil d'incidence de la maladie : le réseau des laboratoires de la communauté urbaine de Lyon et le réseau Sentinelles des médecins généralistes (INSERM). [1][2]

[Figure 64 : évolution du nombre annuel total de cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 2003 et 2016]

Les réseaux ont constaté une nette diminution de l'incidence de l'hépatite B entre 1986 et 1996, qui s'est poursuivie dans les décennies suivant la vaccination systématique (1995) telles que le montrent les données recensées concernant les hépatites aiguës B symptomatiques :

En 1996, on estime entre 2 et 12 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (soit environ 1200 à 7200 nouveaux cas par an). [1][2]

En 2005, le taux d'incidence estimé était de 1 cas d'infection aiguë symptomatique / 100 000 habitants [IC95%: 0.92-1.14] (soit 628 cas estimés après correction sur la sous-déclaration) suivi d'une légère hausse en 2006. [1]

Depuis 2010, le nombre de cas notifiés est inférieur à 100/an, ce qui correspond à une diminution forte de 53% par rapport à 2006. [2]

Cette tendance à la baisse doit rester d'interprétation prudente du fait d'une sous-déclaration majeure. Ainsi, selon une enquête de 2013, la sous-déclaration était estimée à 77% avec un nombre de cas estimé à 291 soit 0.44 cas / 100 000 habitants (après correction pour la sous-déclaration).

La diminution de l'incidence de l'hépatite B chronique ainsi que de ses complications ne sera constatée qu'avec un décalage étant donnée la chronologie de la maladie. Actuellement, on estime que près de 280 000 personnes sont porteuses d'une hépatite B chronique et que, chaque année, près de 1 500 décès sont liés à l'hépatite B. [3]

Une couverture vaccinale très élevée du nourrisson permet d'envisager d'éliminer à terme l'hépatite B en France.

----- DONNEES DES INSTITUTIONS ETRANGERES

Aux Etats-Unis

Selon les données du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) : [5]

Après 3 injections, plus de 90% des adultes en bonne santé et plus de 95% des nourrissons, enfants et adolescents développent des anticorps protecteurs.

L'immunogénicité diminue avec l'âge : 90% après 40 ans, 75% après 60 ans.

La vaccination complète est efficace entre 80 et 100% contre les infections ou l'hépatite clinique.

Le taux d'anticorps diminue avec le temps, mais la mémoire immunitaire reste intacte plus de 20 ans après la vaccination chez l'enfant comme chez l'adulte.

L'infection chronique au VHB est rare chez les personnes qui ont répondu au vaccin.

D'un point de vue épidémiologique [5]

Selon le CDC, le vaccin (introduit en 1981 pour les populations à risque puis devenu systématique en 1991) a eu un impact important sur les hépatites B aiguës mais moindre sur les infections chroniques. Concernant les hépatites B aiguës :

Le pic d'incidence d'hépatite B a eu lieu au milieu des années 1980 avec environ 26 000 cas rapportés par an. Depuis, l'incidence a diminué continuellement.

En 1996, l'incidence est passée sous les 10 000 cas rapportés par an. La baisse initiale est essentiellement attribuée à la diminution de transmission du virus dans les populations homosexuelles et les toxicomanes, suite aux campagnes de prévention contre le VIH.

Entre 1990 et 2004, l'incidence globale a diminué de 75% et de 94% chez les enfants et adolescents, en lien avec l'augmentation de la couverture vaccinale.

En 2012, 2895 cas d'hépatite B ont été rapportés.

Actuellement, on estime entre 800 000 et 1.4 millions d'individus présentent une infection chronique au VHB avec 5 000 à 8 000 nouveaux cas par an. Le CDC dénombre également entre 3.000 à 4.000 décès par cirrhose et 1 000 à 1 500 décès par carcinome hépato-cellulaire suite à une hépatite B chronique chaque année. [5]

[Figure 65 : Nombre de cas d'hépatite B aux Etats-Unis de 1978 à 2012]

Au Royaume-Uni ^[6]

Les institutions estiment également que les vaccins recombinants contre l'hépatite B sont efficaces dans la prévention de l'infection chez l'enfant et la plupart des adultes, avec une immunité à long terme (20-30 ans voir plus) après 3 doses chez les individus en bonne santé. La vaccination à la naissance des nourrissons de mères porteuses du VHB permet de prévenir à 90% le risque d'infection chronique.

D'un point de vue épidémiologique

Le vaccin a été introduit au début des années 1980, recommandé uniquement chez les individus à risque. Le Royaume-Uni fait partie des pays avec un taux faible de VHB.

Entre 1984 et 1992, le taux d'hépatite B aiguë a chuté de 2000 cas rapportés à 531 cas rapportés, principalement dû à une diminution des cas chez les toxicomanes, ainsi que les autres groupes à risque. Cette baisse semble davantage liée à la baisse des comportements à risque en lien avec la prévention du VIH.

Depuis 2009, une meilleure couverture vaccinale des groupes à risque a permis de réduire l'incidence qui stagne à 500-600 cas/an, alors que les groupes à risque ont changé (hétérosexuels à partenaires multiples et homosexuels HSH).

[Figure 66 : nombre de cas confirmés au laboratoire d'hépatite B aiguë (Angleterre et Pays de Galles : 1980-2015)]

DONNEES DES INSTITUTIONS MONDIALES

Selon les données de l'OMS et le dernier relevé épidémiologique de 2017

Concernant l'efficacité des vaccins : ^[7]

Une série de 3 doses de primovaccination induit une séroconversion protectrice chez plus de 95% des nourrissons, enfants et jeunes adultes en bonne santé. L'âge > 40 ans, l'obésité, le tabagisme et les maladies chroniques peuvent entraîner des taux de réponse plus faibles.

Selon une méta-analyse d'essais cliniques, le taux de séroprotection se maintient à plus de 90% jusqu'à l'âge de 49 ans et à plus de 80% jusqu'à l'âge de 60 ans.

Selon une méta-analyse d'ECR, les nourrissons nés de mères infectées par le VHB ayant reçu la vaccination à la naissance ont 3.5 fois moins de risque d'être infectés par rapport aux non vaccinés (RR= 0.28 [IC95%: 0.20-0.40]).

Les programmes de vaccination sont très efficaces, comme en témoigne l'expérience à Taïwan dans les décennies suivant l'introduction du vaccin : baisse de 60.1% de CHC, de 76.3% de la mortalité par insuffisance hépatique fulminante et 92.0% de la mortalité due aux hépatites chroniques.

La vaccination est efficace pour prévenir l'infection à VHB et l'hépatite B chronique chez les professionnels de santé.

La durée de protection vaccinale est longue : environ 90% des individus vaccinés demeurent protégés pendant au moins 30 ans, indépendamment du taux d'anticorps mesurable (résultats basés sur une étude en Alaska).

Une dose de rappel n'est actuellement pas justifiée selon les données des revues. D'autres études sont nécessaires dans d'autres populations.

D'un point de vue épidémiologique

La vaccination systématique, introduite entre les années 1980 et 2000 selon les pays, a permis de progresser dans la lutte contre l'hépatite B :

Entre la date d'introduction des vaccins et l'année 2015, la proportion d'enfants de < 5 ans atteints d'une infection à VHB chronique a chuté de 4.7% à 1.3%.

Selon les modèles mathématiques : 14.2 millions de cas d'infection à VHB ont pu être évités dans le monde chez les < 5 ans entre l'introduction des vaccins et l'année 2013.

La prévalence de l'infection chronique est passée de plus de 8% avant vaccination à moins de 1% en 2014 chez les enfants de la plupart des pays de la région du pacifique occidental.

Ainsi en 2015, l'OMS dénombre encore 257 millions d'individus souffrant d'une infection chronique au VHB (soit une prévalence de 3.5%), touchant principalement les régions africaine et pacifique occidental. L'infection a provoqué le décès de 887 220 individus : 337 454 par CHC, 462 690 par cirrhose et 87 076 par hépatite aiguë. [7]

En 2016, le taux de couverture vaccinale a atteint 84% chez le nourrisson, mais seulement 39% à la naissance pour les nourrissons de mères atteintes du VHB. [8]

En 2016, la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale a fixé des cibles pour 2020 et 2030 : [7]

Pour 2020 : réduire de 30% le nombre de nouveaux cas d'infection chronique soit obtenir une prévalence de 1% de l'AgHBs chez les enfants de 5 ans

Pour 2030 : atteindre une prévalence de 0.1% chez les enfants de 5 ans.

- SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf
2. Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B>

3. Hépatite B [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
4. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
5. Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
6. Greenbook_chapter__18.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/628602/Greenbook_chapter__18.pdf
7. WER9227.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>
8. Couverture vaccinale [Internet]. World Health Organization. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

Données de la littérature

La méta-analyse de Whitford et al., publiée en 2018, a pour but d'évaluer l'impact à long terme de la vaccination des nourrissons sur la prévalence de l'infection au VHB. 26 études ont été incluses, la majorité (20 études) provenant de Taïwan et de Chine. Concernant la stratégie de vaccination universelle des nourrissons, les auteurs ont comparé la prévalence de l'infection entre les cohortes vaccinées et celles non-vaccinées au moins 15 auparavant. Les résultats sont les suivants : [1]

La prévalence relative de l'Antigène Hbs (considéré dans l'étude comme marqueur d'une infection chronique au VHB) est de 0.24 [IC95%: 0.16-0.35] chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés (21 études).

La prévalence relative des AC Anti-HbC (marqueur d'un contact ancien avec le VHB) est de 0.23 [IC95%: 0.17-0.32] chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés (13 études).

En limitant les analyses aux pays ayant une prévalence de l'AgHbs inférieure à 10%, la prévalence relative de l'AgHbs est de 0.34 [IC95%: 0.23-0.52] chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés.

Les auteurs concluent en une nette réduction de la prévalence de l'hépatite B chez les adolescents et adultes vaccinés dans l'enfance, quelque soit la prévalence initiale de l'infection, et que l'élimination de l'hépatite B est un objectif réalisable dans le futur.

La revue systématique de Alavian et al., publiée en 2010, évalue l'épidémiologie du VHB ainsi que l'impact des stratégies de vaccination contre le VHB dans différents pays : vaccination des sujets ayant des facteurs de risque d'infection au VHB (nourrisson de mère positive, professionnels de santé, les voyages et l'immigration), vaccination des toxicomanes, programmes de vaccination dont la vaccination universelle des nourrissons dans les pays cités par la revue : [3]

A Hawaï, l'introduction de la vaccination en 1992 et son obligation pour l'entrée scolaire en 1997 ont considérablement diminué l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique chez l'enfant et l'adolescent, passant de 4.5 cas/100 000 en 1990 à 0.0 cas de 2002 à 2004. Les infections VHB chez l'enfant à Hawaï sont **considérées comme quasi-éliminées**.

L'Arabie Saoudite a mis en place la vaccination universelle des nourrissons en 1990 associée initialement à un rattrapage de masse des enfants à l'entrée à l'école. La prévalence de l'AgHbs a considérablement chuté chez les enfants, passant de 6.7% à 0.15%.

En Iran, la vaccination universelle des nouveaux-nés a été introduite en 1993. Entre 1991 et 1999, deux importantes études épidémiologiques ont constaté une diminution du taux de portage AgHbs de 1.5% à 0.8% uniquement chez les enfants entre 2 et 14 ans, mais pas le taux global tout âge confondu. la diminution s'est accélérée cette dernière décennie et l'Iran est passé dans les pays jugés à faible endémicité.

Selon une étude, la vaccination universelle contre l'hépatite est rentable dans les régions où l'incidence de l'hépatite B annuelle est d'au moins de 2 à 3 cas /100 000 habitants.

La revue systématique de Norris et al., publiée en 2009, évalue l'efficacité et la sécurité des vaccins anti-VHB dans les zones de faible endémicité et celles de forte endémicité. Elle s'intéresse à la fois à la vaccination universelle des nourrissons, la vaccination universelle des adolescents et de la vaccination ciblée des sujets à risque. Au total, 51 articles (revues systématiques, ECR ou études observationnelles) ont été inclus. En revanche, seuls 2 études observationnelles ont évalué la vaccination universelle dans les zones de faible endémicité. Les principaux résultats sont : [4]

Concernant la vaccination universelle des nourrissons dans les zones de faible endémicité (comparée au placebo ou à l'absence de vaccination) :

- peut réduire le risque d'hépatite B chez les enfants d'âge scolaire selon une étude de cohorte (2469 sujets) en comparant les données à celles d'une cohorte de 1989 ; preuves de très faible qualité.
- Pas de données sur le portage chronique ni sur la mortalité.

Concernant la vaccination universelle des adolescents dans les zones de faible endémicité (comparée au placebo ou à l'absence de vaccination) :

- Selon une étude de cohorte réalisée en Colombie-Britannique et au Canada (> 1.000 sujets), la vaccination de masse des pré-adolescents (mise en place en 1992) semble avoir réduit le risque d'hépatite B ; preuves de très faible qualité
- Les auteurs n'ont pas de données sur le développement d'un portage chronique ni sur la mortalité.

Pour information, selon les conclusions des auteurs :

- *La vaccination sélective des personnes à haut risque dans les pays à faible endémicité pour l'hépatite B peut prévenir l'infection aiguë et le développement d'un portage chronique.*
- *La vaccination universelle des nourrissons (vaccins recombinants ou dérivés du plasma) dans les pays à forte endémicité (>8% AgHbs) réduit le risque d'hépatite aiguë, de portage chronique et de complications de l'infection chronique. La vaccination universelle pourrait être plus efficace que la vaccination sélective des sujets à risque.*

Selon les auteurs, la vaccination universelle des nourrissons et des adolescents dans les zones de faible endémicité (<2% de prévalence d'AgHbs) peut réduire le risque d'infection à VHB (les données sont toutefois limitées et de faible qualité).

La méta-analyse cochrane de Mathew et al., publiée en 2008, a cherché à évaluer les avantages et inconvénients de la vaccination contre l'hépatite B chez des individus n'ayant jamais été exposés au VHB ou dont le statut est inconnu. La population cible correspond aux enfants et adultes de la population générale à "faible risque" d'exposition au VHB, par exclusion des groupes à risque (professionnels de santé, toxicomanes, homosexuels, hémodialysés etc.) et des nourrissons de mères porteuses de l'AgHbs. 12 ECR ont été inclus, tous sont jugés à haut risque de biais. Les principaux résultats concernant la vaccination anti-VHB (comparée à un placebo, l'absence de vaccination ou un autre vaccin) sont décrits ci-dessous : [2]

La méta-analyse en intention de traiter, considérant les données manquantes (nombreuses) comme défavorables (c'est-à-dire comme des infections pour le VHB) ne retrouve pas de diminution significative du risque de développer l'infection :

- Développement des AgHbs : RR = 0.96 [IC95%: 0.89 - 1.03] ; 4 essais ; 1230 participants
- Développement des AC anti-Hbc : RR = 0.81 [IC95%: 0.61-1.07] ; 4 essais ; 1230 participants

En revanche, la méta-analyse des données disponibles a prouvé une diminution significative du risque d'infection avec :

- Développement des AgHbs : RR = 0.12 [IC95% : 0.03-0.44] ; 4 essais ; 576 participants
- Développement des AC anti-Hbc : RR = 0.36 [IC95%: 0.17-0.76] ; 4 essais ; 576 participants
- Ces résultats sont similaires à ceux de la méta-analyse en intention de traiter qui considère toutes les données manquantes comme une absence d'infection.

Les auteurs concluent que la vaccination contre l'hépatite B n'a pas d'efficacité claire sur le risque de développer une infection par le VHB chez les enfants et adultes ne présentant pas un risque élevé d'exposition à l'hépatite B. La qualité des ECR inclus étant faible, d'autres essais cliniques randomisés de meilleure qualité sont donc nécessaires.

SOURCES

Méta-analyses

1. Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K, Van Damme P, et al. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 1 juill 2018;96(7):484-97. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

2. Mathew JL, Dib RE, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008 [cité 17 oct 2018];(3). (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Revue systématique

3. Alavian SM, Fallahian F, Lankarani KB. Implementing strategies for hepatitis B vaccination. Saudi J Kidney Dis Transpl. janv 2010;21(1):10-22. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
4. Norris S, Mohsen A. Hepatitis B (prevention). BMJ Clin Evid. 23 sept 2009;2009. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE L'HEPATITE B

Tous les vaccins sont des vaccins recombinants inactivés et composés de l'AgHBs, antigène présent à la surface du virus de l'hépatite B. [1][2] Ils nécessitent tous des adjuvants (principalement l'aluminium) et ne contiennent pas de Thimerosal. [3][4]

Les vaccins existent soit sous formes monovalentes : Engerix B®, HBVaxPro® et le Fendrix®. [1][5]

Soit ils prennent la forme de vaccins combinées à d'autres antigènes : [1][5]

à l'hépatite A sous forme bivalente : Twinrix®

au paludisme sous forme bivalente, réservé au zone endémique : Mosquirix®

aux DTP, coqueluche et Hib sous forme Hexavalente pour les nourrissons : Infanrix Hexa®, Hexyon®, Vaxelis®

Les doses d'AgHBs varient en fonction de la population cible : 5-10 µg pour les enfants, 10-20µg chez l'adulte et 40µg chez les immuno-déprimés et patients sous dialyse.[4]

La composition des vaccins actuellement disponibles en France est présentée ci-dessous : [5]

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Engerix B 10µg ou 20 µg	Antigène de surface de l'hépatite B* : 10 µg ou 20 µg * Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,25 mg Al ³⁺ pour susp. à 10 µg) et produit sur cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technique de l'ADN recombinant.	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorure de sodium • Phosphate disodique dihydraté • Phosphate monosodique dihydraté • Eau ppi. 	Hydroxyde d'aluminium
HBVAXPRO 5µg, 10µg ou 40 µg	Antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B (AgHBs) : 5 µg ou 10µg ou 40 µg *Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe produit dans <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3) par la technique de l'ADN recombinant.	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorure de sodium • Borax • Eau pour préparations injectables Peut contenir des traces de formaldéhyde et de thiocyanate de potassium, qui sont utilisés au cours du procédé fabrication.	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,25 mg Al ⁺ ou 0.5 mg Al ⁺)
FENDRIX (pour les insuffisants rénaux)	Antigène de surface de l'hépatite B ^{1,2,3} : 20 µg (1) avec adjuvant AS04C contenant : -3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) (2) 50 microgrammes ² adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 milligramme Al(3+) au total) (3) produit dans des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technique de l'ADN recombinant.	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorure de sodium • Eau pour préparations injectables 	3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)

<p>MOSQUIRIX (Paludisme et Hép B) Utilisé en zone d'endémie.</p>	<p>- Protéine de surface du sporozoïte de <i>Plasmodium falciparum</i>, fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (rts). - Antigène de surface de l'hépatite B (HBs). Le vaccin se présente sous forme de particules de type virus non-infectieux (VLP) produites dans des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technologie de l'ADN recombinant.</p>		<p>Adjuvant AS01 Cet adjuvant est constitué de: liposomes (vésicules lipidiques), de MPL (lipide A monophosphorylé, dérivé non toxique d'un composant bactérien) et de QS21, une saponine extraite d'un arbre</p>
<p>TWINRIX Enfant ou adulte (hépatite A et hépatite B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de l'hépatite A inactivé ^{1,2} : 360 unités Elisa (Enfant) ou 720 unités (Adulte) • Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{3,4} : 10 µg (Enfant) ou 20µg (Adulte) <p>(1) produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5) (2) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,025 ou 0.05 mg Al3+) (3) produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technologie de l'ADN recombinant (4) adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,2 mg ou 0.4 mg Al3+)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • phénoxyéthanol • chlorure de sodium • eau ppi. <p>Peut contenir des traces de néomycine, utilisée lors du procédé de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium et phosphate d'aluminium</p>
<p>INFANRIX HEXA (DTCaP-Hib-HepB) Vaccin inerte</p>	<p>Anatoxine diphtérique (1) : ≥ 30 UI Anatoxine tétanique (1) : ≥ 40 UI Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique (PT)(1) : 25 µg • Hémagglutinine filamenteuse (FHA)(1) : 25 µg • Pertactine (PRN)(1) : 8 µg <p>Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) (2),(3) : 10 µg Virus poliomyélitiques (inactivés) (IPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 (souche Mahoney)⁴ : 40 UD* • Type 2 (souche MEF-1)⁴ : 8 UD* • Type 3 (souche Saukett)⁴ : 32 UD* <p>Polyoside d'<i>Haemophilus type b</i> (phosphate de polyribosylribitol, PRP) (3) : 10 µg Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg</p> <p>* unité antigène D. (1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)3] : 0,5 mg Al3+. (2) produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technologie de l'ADN recombinant. (3) adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO4) : 0,32 mg Al3+. (4) produit sur des cellules VERO.</p>	<p>Poudre Hib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactose anhydre. <p>Suspension DTCa-HepB-P :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorure de sodium (NaCl) • Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines • Eau pour préparation injectable <p>Peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté. Phosphate d'aluminium</p>

<p>HEXYON (DTCaP- HepB-Hib) vaccin inerte</p>	<p>Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI (2) Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI (2) Antigènes de Bordetella pertussis</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique : 25 µg Hémagglutinine filamenteuse : 25 µg <p>Virus poliomyélitique (Inactivé) (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 Unités d'antigène D (4) Type 2 (MEF-1) : 8 Unités d'antigène D (4) Type 3 (Saukett) : 32 Unités d'antigène D (4) <p>Antigène de surface de l'hépatite B (5) : 10 µg Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 12 µg</p> <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg <p>(1) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al3+) (2) Limite inférieure de confiance (p= 0,95) (3) Produit sur cellules Vero (4) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée (5) Produit sur cellules de levure Hansenula polymorpha selon une technologie d'ADN recombinant</p>	<ul style="list-style-type: none"> Phosphate disodique Phosphate monopotassique Trométamol Saccharose Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine Eau pour préparations injectables <p>Peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>
<p>VAXELIS (DTCaP- HepB-Hib) Vaccin inerte</p>	<p>Anatoxine diphtérique (1) : pas moins de 20UI Anatoxine tétanique (1) : pas moins de 40 UI Antigènes de Bordetella pertussis (1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatoxine pertussique (PT) : 20 µg Hémagglutinine filamenteuse (FHA) : 20µg Pertactine (PRN) : 3 µg Fimbriae type 2 et 3 (FIM) : 5 µg <p>Antigènes de surface de l'hépatite B (2),(3) : 10µg Virus poliomyélitique (Inactivé) 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Mahoney) : 40 unités d'antigènes D5 Type 2 (MEF-1) : 8 unités d'antigènes D5 Type 3 (Saukett) : 32 unités d'antigènes D5 <p>Polyoside d'Haemophilus influenzae de type b</p> <ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Polyribosyl Ribitol : 3µg Conjugué à la protéine méningococcique (2) : 50 µg <p>(1) Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,17 mg Al3+) (2) Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,15 mg Al3+) (3) Produit dans des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technique de l'ADN recombinant (4) Produit dans des cellules Vero (5) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée</p>	<ul style="list-style-type: none"> Phosphate de Sodium Eau pour préparations injectables <p>Peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B qui sont utilisés au cours du procédé de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>

SOURCES

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf
2. Hépatite B [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
3. Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
4. WER9227.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>
5. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=6&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher

LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

AGENT PATHOGÈNE [1][5]

Le Papillomavirus (HPV) est un virus de la famille des Papillomaviridae, responsable de l'infection sexuellement transmissible (IST) d'origine virale la plus fréquente.

Il existe environ 120 génotypes différents : certains infectent les aires cutanées (mains et pieds) alors que d'autres, une quarantaine, ont un tropisme pour les muqueuses ano-génitales. Parmi eux :

Une quinzaine sont qualifiés "à haut risque oncogène" et sont associés à des cancers (col de l'utérus, vagin, vulve, anus) : HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. En France comme en Europe, ce sont les génotypes HPV 16 et 18 qui sont les plus fréquemment impliqués dans le cancer du col de l'utérus (environ 70%), le cancer de l'anus (90%) et le cancer de la vulve (40% pour HPV16). [7]

Et d'autres dits "à faible risque oncogène", dont l'HPV 6 et 11 qui sont responsables de la grande majorité (90%) des condylomes ou verrues génitales.[1][5]

La transmission des virus à tropisme ano-génital se fait par contact sexuel, avec ou sans pénétration lors des rapports oraux, vaginaux ou anaux. Des études conduites dans des populations spécifiques montrent que les méthodes de prévention habituelles (comme le préservatif) ne protègent que partiellement contre l'infection par les HPV, du fait d'une transmission aussi bien cutanée que muqueuse. [1][5]

Le risque de contamination après contact sexuel est élevé et l'infectiosité est estimée à 85 %. [1]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ [1] [5] [6]

La primo infection à HPV est asymptomatique. Elle est suivie d'un portage généralement transitoire, d'une durée de 1 à 2 ans (médiane de 15 mois). Plus de 80% du temps, ce portage évolue vers la **clairance virale** (c'est à dire l'élimination spontanée du virus). [1][5]

Lorsqu'il s'agit de HPV à faible risque oncogène, on peut alors voir apparaître des lésions bénignes (durée d'incubation d'en moyenne 3 mois) comme les condylomes ou des lésions dites "de bas grade" spontanément régressives dans la majeure partie des cas : condylomes acuminés, condylomes papuleux ou plans, verrues pigmentées et kératosiques principalement au niveau des muqueuses génitales.

Malheureusement, dans 3 à 10% des cas impliquant un HPV à haut risque, l'infection persiste et est à l'origine de lésions précancéreuses (néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de différents grades). Une proportion de ces lésions va régresser spontanément (32 à 57%), mais une autre va continuer à évoluer pendant plusieurs décennies (15 à 25 ans) vers un cancer invasif. L'enjeu du frottis cervico-utérin est de dépister ces lésions précancéreuses. C'est un outil de prévention secondaire. [1][6]

[Figure 67 : évolution naturelle des infections à papillomavirus]

Les principaux cancers liés à des infections persistantes d'HPV oncogènes sont le cancer du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du canal anal et certains cancers de la sphère ORL.

Le cancer du col de l'utérus est reconnu par l'OMS comme étant attribuable, dans près de 100 % des cas, à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV).

EPIDEMIOLOGIE

L'infection à papillomavirus est la première IST virale et l'une des 3 principales infections sexuellement transmissibles (IST) toutes confondues. La vaccination anti HPV chez les jeunes filles a été introduite en France en 2007 dans le calendrier vaccinal, alors que le frottis cervico utérin de dépistage existe lui depuis plus de 60 ans.

En France [1][5]

On dénombre chaque année 3000 cas de cancer du col dont plus de 1000 décès. Un diagnostic de néoplasie cervicale de haut grade ou de cancer est posé chaque année chez environ 30.000 femmes. Le pic d'incidence est à environ 40 ans et le pic de mortalité vers 50 ans.

Il est estimé que plus de 70% des hommes et femmes sexuellement actifs rencontrent un papillomavirus au moins une fois dans leur vie et, dans plus de 60% des cas, les primo infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. Ils sont, de plus, souvent infectés par plusieurs types d'HPV à la fois. [1]

Depuis 1980, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus en France ne cessent de **diminuer**, passant de 15.0 cas pour 100 000 femmes (taux de mortalité de 5.0 pour 100.000) en 1980 à 6.7 pour 100 000 femmes (taux de mortalité de 1,8 pour 100 000) en 2012. Cette régression de moitié en 30 ans est notamment due à la mise en place du frottis de dépistage.

Ainsi en 2012 : Le cancer du col de l'utérus était le 11e cancer par fréquence et le 12e plus meurtrier chez la femme. On comptabilisait 3028 nouveaux cas et 1.102 décès. La survie relative à cinq ans était comprise entre 60 à 70 % mais variait beaucoup selon l'âge : 82 % chez les femmes de 15-44 ans contre 38 % chez les femmes de plus de 75 ans. En 2015, le nombre de nouveaux cas en France métropolitaine est de 2797, et le nombre de décès à 1092.

Cela correspond à une baisse du taux d'incidence de cancer de 2.5% en moyenne par an depuis 1980, mais qui a tendance à être moindre depuis 2000 avec une baisse de 1.3 % par an entre 2000 et 2012. On constate la même évolution pour la mortalité. [5]

Dans le monde [6][7]

Le portage d'HPV est fréquent. En effet, la prévalence du portage (d'après une méta-analyse sur échantillons cervicaux féminins normaux) est 11.7% (IC 95%: 11.6-11.7%) actuellement. Elle prédomine dans les tranches d'âge

les plus jeunes (<25 ans), avec des valeurs de 24.0% (IC à 95%: 23.5-24.5%). Cela signifie qu'à l'instant "T", une femme de moins de 25 ans sur quatre est porteuse d'un HPV dans le monde. [7]

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, avec près de 500 000 nouveaux cas et entre 250 000 et 300 000 décès recensés chaque année (80% dans les pays en voie de développement). En Europe, on compte près de 65 000 femmes touchées, 25 000 nouveaux cas chaque année et une mortalité de 4.7%. [6][7]

Les cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis ont des taux d'incidence beaucoup plus bas : incidence mondiale estimée du cancer anal de 1 pour 100 000 environ, avec 27 000 cas par an.

L'incidence globale (hommes et femmes) annuelle rapportée des condylomes anogénitaux (nouveaux et récurrents) est de 194.5 pour 100 000.

COUVERTURE VACCINALE

En France [1][2]

Les deux vaccins actuellement disponibles sont efficaces contre les infections dues aux génotypes à haut risque oncogène 16 et 18 et un des vaccins protège également contre les infections dues aux génotypes 6 et 11.

La couverture vaccinale anti-HPV est faible. Elle était en baisse de 2010 à 2015, mais tend à remonter.

Ainsi en 2016, la couverture était de 24.4% pour une dose à 15 ans et de 19.1% pour les 3 doses à 16 ans (chez les jeunes filles nées en 2001 et 2000 respectivement).

L'objectif fixé par le plan Cancer 2014-2019 est d'atteindre un taux de couverture vaccinale de 60%.

Dans le monde [3][4]

Fin 2016, **74 pays** avaient procédé à l'introduction du vaccin contre l'HPV dont 28 de la région européenne de l'OMS. Quatre pays l'ont introduit seulement sur une partie de leur territoire. Il n'y a pas de donnée sur le taux de couverture global disponible.

FROTTIS CERVICO-UTERIN DE DEPISTAGE (FCU)

Le dépistage par frottis cervico-utérin permet de détecter des lésions pré-cancéreuses et parfois des cancers à un stade précoce, chez des patients asymptomatiques, afin de les traiter précocement. [10] Il s'agit d'un test de prévention secondaire du cancer de l'utérus, alors que la vaccination HPV se place en prévention primaire.

Actuellement, le frottis est recommandé par la HAS chez les femmes de 25 à 65 ans tous les trois ans, après deux frottis négatifs réalisés à un an d'intervalle. Il s'agit d'un dépistage spontané (dépistage individuel) mais qui tend, à

travers le plan cancer 2014-2019, à devenir un dépistage organisé (en expérimentation dans plusieurs départements). [10][13]

L'efficacité du frottis, utilisé depuis plus de 60 ans, est sans conteste. Les recommandations internationales (OMS, Centre International de Recherche sur le Cancer CIRC, le conseil de l'Union Européenne) sont unanimes sur sa mise en place en tant que dépistage organisé. [9][5]

Quelques données permettent de corroborer son efficacité :

Le cancer du col de l'utérus est le 2e ou 3e cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays en développement ou le taux de couverture de dépistage est très faible, alors qu'il se classe 11e (comme en France) dans les pays où le taux de couverture de dépistage approche 60%. [10]

Sa mise en place dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer. [5]

Le cancer du col de l'utérus a régressé de moitié depuis 30 ans grâce au frottis de dépistage. On estime qu'un dépistage plus régulier et diffus permettrait de réduire l'incidence de 90%. [12]

La mise en place du dépistage organisé réduirait l'incidence des cancers du col de 14.2%, et de 20.3% pour les cancer de stade avancé (> stade 1) puisque les cancers seraient dépistés à des stades plus précoces. Le nombre de décès à 5 ans serait par le même mécanisme réduit de 18.1%. Au total, 434 cancers et 124 décès seraient ainsi évités. [9]

Cependant, il existe, comme tout moyen de dépistage, des limites au FCU :

Concernant le taux de couverture :

En 2004, la loi santé publique visait à poursuivre la baisse de l'incidence de 2.5% par an du cancer, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80% [14].

Sur la période 2006-2008, le taux global de couverture des femmes de 25 à 65 ans est estimé à 56.6% (+/- 0.3%) d'après les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie. Il est potentiellement sous-estimé puisque ne prend en compte que les frottis réalisés en libéral. Certaines enquêtes déclaratives retrouvent des taux de 80-85% mais sont soumis à des biais, notamment de mémoire. [12]

Certaines femmes bénéficient d'un suivi trop rapproché quand d'autres échappent totalement au dépistage. Ainsi, la proportion de femmes bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal (absence de FCU en 6 ans ou rythme entre 2 FCU supérieur à 3 ans et demi) a été estimée à 51.6 %; celle en situation de sur-dépistage (rythme entre 2 FCU inférieur à 2 ans et demi) à 40.6 %; et celle pour lesquelles l'intervalle recommandé est strictement respecté a été estimée à 7.9 % des 25-65 ans. [12]

Le taux de couverture varie également avec l'âge : 45.7 % avant 25 ans, autour de 60 % entre 25 et 49 ans puis chute à partir de 50 ans (jusqu'à 42 % chez les 60-64 ans et 35 % chez les 65-69 ans). [12]

Deux facteurs ont été identifiés comme principaux déterminants de la participation au dépistage : le suivi par un gynécologue (facteur favorisant) et le fait de bénéficier de la CMU (facteur défavorisant). [12]

La couverture apparaît donc insuffisante, puisque le taux de participation recommandé par la commission européenne est de 70 % et l'objectif du plan cancer 2014-2019 est fixé à 80 %. [10]

Une étude nationale, évoquée par le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France), portait sur 524 cas de cancers invasifs observés en 2006. Parmi les patientes [15]:

24 % n'avaient jamais eu de frottis et 43 % avaient des frottis irréguliers avec un intervalle toujours supérieur à 3 ans

27 % avaient un frottis rendu normal dans les 3 ans précédant le diagnostic

Le frottis a donc également ses limites et n'est pas infaillible.

Malgré le dépistage actuel, le cancer du col de l'utérus touche encore plus de 2 800 femmes et cause près de 1 000 décès chaque année en France, des chiffres en stagnation. [8][11]

Si l'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué en 25 ans, les chiffres stagnent ces dernières années. Le frottis, bien qu'efficace, n'est pas infaillible et le taux de couverture reste incomplet. L'enjeu de l'introduction récente de la vaccination anti-HPV est d'améliorer la prévention.

On rappelle, a contrario, que le dépistage par FCU doit être également effectué chez les femmes vaccinées car celles-ci ne sont pas protégées contre l'infection par des génotypes viraux non contenus dans le vaccin (30% des cancers du col) .[10][12]

=> Voir l'efficacité du vaccin anti-HPV

- SOURCES

Littérature grise

1. Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus>
2. Papillomavirus humains / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>
3. Collaboration among immunization programmes aims to bring Europe closer to stopping HPV [Internet]. 2017 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2017/07/collaboration-among-immunization-programmes-aims-to-bring-europe-closer-to-stopping-hpv>
4. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
5. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
6. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
7. wer8943.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>
8. Prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/cancers/cancer-col-uterus>
9. synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010->

11/synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf

10. Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus / Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
11. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122010/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
12. *ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf* [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf
13. Vers un dépistage organisé - Dépistage du cancer du col de l'utérus | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Vers-un-depistage-organise>
14. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>
15. *rpc_prev-K-col2007.pdf* [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

En Bref

La vaccination anti-HPV a été introduite en France en 2007, en complément du dépistage par frottis cervico-utérin, pour la prévention primaire du cancer du col de l'utérus. Son efficacité sur l'incidence du cancer du col de l'utérus ne pouvant être prouvée que quelques décennies après l'introduction de la vaccination, des indicateurs intermédiaires sont utilisés pour évaluer son efficacité à court et moyen terme.

Les vaccins bivalent (HPV 16 et 18) et quadrivalent (HPV 6, 11, 16 et 18) sont efficaces chez les femmes non antérieurement exposées aux HPV. Contre les lésions précancéreuses CIN2+ liées aux HPV 16 et 18, leur efficacité est similaire et d'environ 95% chez les patientes naïves d'HPV lors de la vaccination. Le vaccin quadrivalent offre une protection complémentaire contre les condylomes liés à HPV 6 et 11. Le vaccin bivalent semble offrir une protection croisée supérieure au quadrivalent contre les HPV non vaccinaux. Récemment, le vaccin neuf valent a été introduit en France et offre théoriquement une protection contre 90% des cancers du col. Son efficacité clinique contre les lésions précancéreuses de haut grade liées aux HPV contenus dans le vaccin est d'environ 95%.

Les premières données d'efficacité en situation réelle dans la population semblent confirmer les données des essais cliniques, avec également un "effet de troupeau" induit par la vaccination. Cependant, l'efficacité à long terme et l'impact sur l'incidence du cancer du col de l'utérus sont encore incertains et doivent être prouvés.

Introduction

LES TROIS VACCINS ANTI-HPV

Il existe actuellement 3 vaccins anti-HPV. Ce sont des vaccins recombinants, composés à partir des protéines L1 (communes aux capsides des virus HPV) qui vont former des enveloppes vides appelées pseudo-particules virales (VLP : Virus Like Particule), spécifiques aux types d'HPV ciblés par le vaccin. Ces pseudo-particules sont extrêmement immunogènes mais dépourvues de pouvoir oncogène (car elles ne contiennent aucun ADN viral). Ces pseudo-particules vont entraîner la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe L1 du virus HPV. Les vaccins actuellement disponibles sont : [2], [4], [7]

Le vaccin bivalent (Cervarix*) qui est ciblé contre les 2 principaux virus oncogènes (HPV 16 et 18, responsables de plus de 70% des cancers du col de l'utérus et de 50% des CIN2+).

Le vaccin quadrivalent (Gardasil*) qui offre également une protection contre ces 2 principaux virus oncogènes, ainsi que contre les virus faiblement oncogènes responsables de condylomes (HPV 6 et 11)

Le vaccin neuf valent (Gardasil 9*) devrait théoriquement protéger contre 90% des cancers du col (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Il est disponible en France depuis août 2018.

HISTORIQUE DES STRATÉGIES VACCINALES

En 2007 : vaccination anti-HPV (schéma à 3 doses) avec Gardasil® chez les jeunes filles âgées de 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans (chez celles n'ayant pas eu de rapports sexuels ou dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle).

En 2010 : vaccination anti-HPV par Gardasil ou Cervarix (données montrant une efficacité similaire pour les deux vaccins).

En septembre 2012 : vaccination dès l'âge de 11 ans (études retrouvant la non-infériorité de la qualité de la réponse immune ; avec des réponses immunitaires plus fortes observées entre l'âge de 9 et 15 ans), avec limitation de la tranche d'âge ciblée supérieure à 19 ans révolus.

En mars 2014 : vaccination en deux doses pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans (études retrouvant la non-infériorité de la qualité de la réponse immune par rapport à celle du schéma à 3 doses).

En février 2016 : vaccination anti-HPV des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), jusque 26 ans.

En février 2017 : vaccination préférentielle par le vaccin 9-valent recommandée pour les personnes n'ayant pas encore initié le schéma vaccinal. [6], [7], [8], [9]

PLACE DE LA VACCINATION PAR RAPPORT AUX AUTRES MESURES DE PRÉVENTION

La vaccination anti-HPV ne se substitue pas au dépistage organisé par frottis cervical mais vient renforcer son efficacité (Cf. page HPV maladie). En fonction des données futures sur l'efficacité vaccinale à long terme, une adaptation du dépistage sera éventuellement à envisager. Selon l'InVS, le dépistage par frottis associé à la vaccination avec une couverture élevée (>80%) chez les jeunes filles de 14 ans, aurait un impact épidémiologique significatif avec une réduction supplémentaire de la mortalité de 32% selon les estimations. Sachant que les pays ayant réussi à obtenir une couverture vaccinale $\geq 80\%$ (ex: Royaume-Uni, Australie, Portugal) ont mis en place un programme de vaccination en milieu scolaire. [5]

Concernant la lutte contre les IST, la vaccination permet de suppléer le manque d'efficacité du préservatif contre le papillomavirus. En effet, l'efficacité préventive du préservatif pour la prévention des infections à HPV n'est pas clairement établie, comme le rapporte la revue systématique de Miksis et al., publiée en 2008 (où l'efficacité préventive du préservatif varie de 0 à 80% dans les essais inclus). Cependant les auteurs soutiennent l'utilisation conjointe du vaccin avec le préservatif qui offre une potentielle protection contre les HPV non vaccinaux mais aussi contre les autres IST pour lesquelles son efficacité est clairement démontrée. [1], [3], [5]

IMMUNITÉ NATURELLE ACQUISE

Après une infection naturelle, 70 à 80% des femmes présentent une séroconversion (avec un intervalle de temps médian de 8 à 12 mois). Mais cette production d'anticorps est souvent lente et faiblement efficace (anticorps produits à des titres bas et avec une avidité faible). Les données concernant le risque de réinfection sont difficiles à interpréter: il semble qu'il y ait une diminution du risque de réinfection par le même type d'HPV, mais pas de protection générale contre un sous ensemble de HPV ou tous les autres types de HPV.

Pour autant, l'immunité naturelle n'est pas totalement inefficace. En effet, la majorité des infections à HPV sont transitoires et n'engendrent aucune maladie. Environ 70% des infections à HPV disparaissent en 1 an et 90% au cours de la 2ème année. Concernant les condylomes, jusqu'à 30% des individus ayant des condylomes guérissent sans traitement à court terme. Cependant, l'immunité naturelle est parfois que faiblement protectrice et responsable de la persistance de l'infection à HPV, ce qui constitue un facteur de risque de cancer du col. (Cf. la page HPV maladie)

L'immunité procurée par les vaccins semble supérieure à celle d'une infection naturelle. La réponse sérologique suite à la vaccination est plus forte (environ 10 fois supérieure) qu'après une infection naturelle (avec un recul de 5 ans), ce qui s'expliquerait par une meilleure stimulation des ganglions lymphatiques. Les plasmocytes vont produire en permanence des IgG spécifiques à l'HPV assurant une protection à long terme. L'OMS estime qu'un intervalle de 4 à 6 mois est nécessaire entre la première et la dernière dose de vaccin anti-HPV pour permettre la différenciation des cellules mémoires B en plasmocytes producteurs d'anticorps à forte affinité. [5], [10]

Sources

Revue systématique

1. Miksis S. A review of the evidence comparing the human papillomavirus vaccine versus condoms in the prevention of human papillomavirus infections. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. Juin 2008;37(3):329-37. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

2. CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE - RPC PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_19.HTM#2

3. Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus / Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-](http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus)

[papillomavirus/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus](http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus)

4. Green_Book_Chapter_18a.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/317821/Green_Book_Chapter_18a.pdf

5. Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre les infections papillomavirus humains.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf

6. HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

7. HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Paris: Haut Conseil de

la Santé Publique; 2017 févr [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603>

8. HCSP. Séminaire du Haut Conseil de la santé publique du 13 décembre 2016 « De l'expertise à la prise de décision en santé publique » [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=604>

9. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>

10. WER9219.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

Efficacité dans les essais cliniques : « Efficacy »

Du fait de l'intervalle de temps long (plusieurs dizaines d'années le plus souvent) entre l'infection par les HPV oncogènes et la survenue d'un cancer du col de l'utérus, l'impact de la vaccination sur les cancers du col et autres cancers liés aux HPV vaccinaux ne peut se mesurer que quelques décennies après l'introduction des vaccins.

Dans l'attente de ces résultats, des indicateurs intermédiaires sont utilisés pour évaluer leur efficacité à court terme (avec les condylomes ano-génitaux et les infections persistantes à HPV) et leur efficacité à moyen terme (avec les dysplasies cervicales de haut grade). [14], [16]

Pour rappel, les lésions de bas grade correspondent aux CIN 1 et les lésions de haut grade aux CIN 2, CIN 3 et aux adénocarcinomes in situ (AIS).

RÉSUMÉ DE L'EFFICACITÉ DANS LES ESSAIS CLINIQUES : "EFFICACY"

"Efficacy" correspond à la mesure de l'efficacité vaccinale dans les conditions optimales des essais cliniques (Cf. Lexique). Les études ayant permis l'obtention de l'AMM retrouvent : [7], [11], [12], [13], [14], [15]

	Vaccin bivalent = CERVARIX*	Vaccin quadrivalent = GARDASIL*	Vaccin neuf valent = GARDASIL 9*
Efficacité sur les lésions pré-cancéreuses			
- analyse en per protocole pour les CIN2+ liées à HPV 16 et 18 CIN2+ = lésions ≥ CIN2	Suivi moyen : 40 mois Efficacité de 94.9 % [IC 95% : 87.7 à 98.4%]	Suivi médian : 3.6 ans Efficacité de 98.2 % [IC 95% : 93.5 à 99.8%]	Concernant les HPV 6, 11, 16 et 18 : les études d'immunogénicité retrouvent la non infériorité de la réponse immunitaire pour le Gardasil 9*. Concernant la prévention des dysplasies de haut grade CIN 2+, les études en per protocole avec un suivi médian de 43 mois retrouvent (en comparaison au vaccin quadrivalent) :
- analyse en intention de traiter pour les CIN2+ liées à HPV 16 et 18	Suivi moyen : 44 mois Efficacité de 60.7% [IC 95% : 49.6 à 69.5]	Suivi médian : 3.6 ans Efficacité de 51.8% [IC 95% : 41.1 à 60.7]	* CIN 2+ (liées à HPV 31, 33, 45, 52 et 58) efficacité de 97.7 % [IC 95 % : 83.5 à 99.9]
- analyse en per protocole pour les CIN2+ liées à tous les types de HPV	Suivi moyen : 44 mois Efficacité de 64.9% [IC 95% : 52.7 à 74.2]	Suivi moyen : 3.6 ans Efficacité de 42.7% [IC 95% : 23.7 à 57.3]	* CIN 2+ (liées à HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) : efficacité de 94.4 % [IC 95 % : 78.8 à 99.0]
- analyse en intention de traiter pour les CIN2+ liées à tous les types de HPV	Suivi moyen : 44 mois Efficacité de 33.1% [IC 95% : 22.2 à 42.6]	Suivi moyen : 3.6 ans Efficacité de 18.4% [IC 95% : 7.0 à 28.4]	
Efficacité sur les autres paramètres			
Efficacité sur les condylomes		Suivi médian : 3.6 ans Efficacité de 99% [IC 95 % : 96.2 à 99.9] en per protocole pour les condylomes liés à HPV 6, 11, 16 et 18; et de 80.3% [IC 95% : 73.9 à 85.3] en intention de traiter.	
Efficacité croisée sur les HPV non vaccinaux (CIN2+)	Oui pour les HPV 31, 33 et 45 (efficacité croisée supérieure au quadrivalent)	Oui pour le HPV 31 (efficacité inférieure au bivalent)	
Immunogénicité	Séropositivité persistante à 10 ans	Séropositivité persistante à 10 ans	Séropositivité (de 78 à 100% selon le type de HPV) persistante à au moins 5 ans

Les vaccins quadrivalents et nonavalents retrouvent également une efficacité contre les lésions précancéreuses vulvaires et vaginales.

Dans ces essais :

Dans les analyses Per Protocole (PP), la population comprend des femmes naïves d'HPV à l'inclusion et à la fin du schéma vaccinal et ayant reçu le schéma vaccinal complet recommandé; sans déviation majeure au protocole.

Dans les analyses en Intention de Traiter (ITT), la population comprend toutes les femmes qui ont reçu au moins une dose de vaccin et quel que soit leur statut HPV à l'inclusion avant de recevoir le schéma vaccinal complet.

EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

La revue systématique et méta-analyse de Arbyn et al., publiée en 2018, a inclus 26 études sur un total de 73 428 sujets, dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins anti-HPV sur les lésions précancéreuses et les cancers du col. 10 études évaluent l'efficacité protectrice contre les CIN et les AIS avec un suivi allant de 1.3 ans à 8 ans. [12]

Chez les patientes de 15 à 26 ans naïves des HPV de haut grade ayant reçu au moins une dose de vaccin :

Efficacité contre les dysplasies liées à HPV 16 et 18 : pour les CIN2+ : RR = 0.01 [IC 95% : 0 à 0.05] selon 3 ECR sur 23 676 sujets et pour les CIN 3+ : RR = 0.01 [IC 95% : 0.00 à 0.10] selon 2 ECR avec 20 214 sujets avec des preuves de qualité élevée. Ainsi que des preuves de qualité modérée, que la vaccination engendre une diminution des AIS : RR = 0.10 [IC 95% : 0.01 à 0.82], selon 2 ECR sur 20 214 sujets.

Efficacité contre les dysplasies (tous types d'HPV confondus) : pour les CIN2+ : RR = 0.37 [IC 95% : 0.25 à 0.55] selon 5 ECR sur 25 180 sujets avec des preuves de bonne qualité ; pour les CIN 3+ avec le vaccin bivalent : RR = 0.08 [IC 95% : 0.03 à 0.23] selon 2 ECR avec 11 423 sujets avec une preuve de qualité élevée et pour le vaccin quadrivalent : RR = 0.54 [IC 95% : 0.36 à 0.82] selon 1 ECR avec 9296 sujets avec une preuve de qualité modérée ; ainsi que les AIS : RR = 0.1 [IC 95% : 0.01 à 0.76] selon 2 ECR avec 20 214 sujets avec une preuve de qualité modérée.

Ceci correspond à 62 patientes naïves d'HPV à vacciner pour éviter une CIN2+ liée à HPV 16 et 18 [IC 95% : 61 à 64] et à 60 patientes naïves d'HPV à vacciner pour éviter une CIN2+ (tous types d'HPV) [IC 95% : 50 à 76].

Chez les patientes de moins de 24 ans, quel que soit leur statut pour la recherche d'ADN d'HPV ayant reçu au moins une dose de vaccin :

Réduction des CIN2+ liées à HPV 16 et 18 : RR = 0.46 [IC 95% : 0.37 à 0.57] selon 3 ECR sur 34 852 sujets ainsi que des CIN2+ tous types d'HPV confondus : RR = 0.70 [IC 95% : 0.58 à 0.85] selon 4 ECR sur 35 779 sujets avec une preuve de qualité élevée.

Réduction des CIN3+ liées à HPV 16 et 18 : RR = 0.55 [IC 95% : 0.45 à 0.67] selon 2 ECR sur 34 562 sujets, ainsi que des CIN3+ (tous types d'HPV confondus) pour le bivalent : RR = 0.55 [IC 95% : 0.43 à 0.71] selon 2 ECR sur 18 329 sujets et pour le quadrivalent : RR = 0.81 [IC 95% : 0.69 à 0.96] selon 1 ECR sur 17 160 sujets.

Réduction des AIS liés à HPV 16 et 18 : RR = 0.36 [IC 95% : 0.17 à 0.78] selon 2 ECR sur 34 562 sujets, ainsi que des AIS (tous types d'HPV confondus) : RR = 0.32 [IC 95 % : 0.15 à 0.67] selon 2 ECR avec 34 562 sujets, avec une preuve de qualité élevée.

Ceci correspond à 54 patientes à vacciner (quel que soit le statut HPV) pour éviter un CIN2+ lié à HV 16 et 18 [IC 95% : 46 à 68] et 68 patientes pour éviter un CIN2+ (quel que soit le type de HPV) [IC 95% : 52 à 97].

Les auteurs concluent que les vaccins anti-HPV sont efficaces contre les lésions précancéreuses chez les jeunes femmes vaccinées entre 15 et 26 ans. L'efficacité est supérieure si les jeunes femmes sont naïves d'HPV. Le suivi des études est trop court pour évaluer l'impact sur le cancer du col. La durée de suivi la plus longue était de 113 mois pour le vaccin bivalent et de 60 mois pour le quadrivalent. Pour les deux vaccins, une protection immunologique durable a été observée jusqu'à la fin de la période de suivi.

La revue systématique de Signorelli et al. publiée en 2017 et la revue systématique de Yang et al. publiée en 2016, évaluent l'efficacité du vaccin neuf valent. [6], [13]

Les réponses immunitaires du vaccin neuf-valent contre HPV 6, 11, 16 et 18 ne sont pas inférieures à celles du quadrivalent. La réponse immunitaire est également forte contre les 5 autres types de HPV oncogènes (> 95%).

L'efficacité clinique contre les autres HPV vaccinaux (31, 33, 45, 52 et 58) n'est rapportée que dans une seule étude, chez 14 215 femmes de 16 à 26 ans, en analyse per protocole. L'efficacité clinique au terme d'un suivi de 54 mois (comparée au vaccin HPV quadrivalent) est : de 96.7% [IC 95% : 80.9% à 99.8%] sur les lésions cervicales, vulvaires ou vaginales de haut grade ; de 96.3% [IC 95% : 79.5 à 99.8] sur les lésions précancéreuses cervicales, AIS et cancer du col ; de 96.0 [IC 95% : 94.4 à 97.2] pour les infections persistantes à HPV (≥ 6 mois).

Les auteurs concluent que les données suggèrent la non-infériorité du vaccin neuf-valent en se basant sur ces données d'immunogénicité et d'efficacité à court terme.

La méta-analyse de Haghshenas et al., publiée en 2017, évalue l'efficacité des vaccins anti-HPV pour la réduction des lésions précancéreuses CIN 1 à 3 dans une population naïve d'HPV ayant reçu les 3 doses du vaccin. 3 essais ont été inclus (avec un suivi de 7, 36 et 48 mois), portant sur 7213 participantes de 16 à 26 ans et 7170 témoins, utilisant soit le vaccin quadrivalent soit le vaccin bivalent (Cervarix*). La méta-analyse retrouve une efficacité : [4]

Efficacité de 95% sur les CIN 1 [IC 95% : 88 à 98%];

Efficacité de 97% sur les CIN 2 [IC 95% : 85 à 99%];

Efficacité de 95% sur les CIN 3 [IC 95% : 78 à 99%].

Les auteurs concluent que les vaccins anti-HPV sont efficaces dans la prévention des lésions précancéreuses. Cependant, l'extrapolation des résultats est limitée par le faible nombre d'études incluses.

La revue systématique de Di Mario et al., publiée en 2015 compare l'efficacité en analyse per protocole des 2 vaccins anti-HPV (bivalent et quadrivalent) contre les lésions cervicales liées à l'ensemble des types d'HPV. 9 études sur 38419 femmes ont été incluses. Dans la population naïve (80% de la population incluse) : [1]

L'efficacité contre les CIN 2+ (liées à tous les HPV) est de 58% [IC 95% : 35 à 72%], hétérogénéité significative : avec une efficacité de 65% pour le bivalent [IC 95% : 54 à 74%] et une efficacité de 43% pour le quadrivalent [IC 95% : 23 à 57%] ;

L'efficacité contre les CIN 3+ (liées à tous les HPV) est non significative pour l'ensemble des vaccins, mais les analyses en sous-groupe retrouvent une efficacité de 93% pour le bivalent [IC 95% : 77 à 98%] et une efficacité de 43% pour le quadrivalent [IC 95% : 12 à 63%] ;

Les données sont insuffisantes pour l'impact sur les adénocarcinomes in situ.

Les auteurs concluent que le vaccin bivalent semble avoir une efficacité plus élevée dans la population naïve. Cependant, les auteurs rappellent que ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné le faible nombre de cas de lésions précancéreuses détectées (responsable des larges intervalles de confiance).

La revue systématique et méta-analyse de Miltz et al., publiée en 2014, évalue l'efficacité des vaccins anti-HPV sur les lésions précancéreuses ano-génitales chez les femmes ayant déjà eu une exposition antérieure à HPV. 3 rapports d'essais cliniques randomisés et 2 études de cohorte ont été inclus, portant sur 13 482 femmes. Les lésions précancéreuses étudiées concernent les lésions cervicales (CIN 3 ou plus) et vaginales ou vulvaires (de grade 2 et 3). La méta-analyse ne retrouve pas de diminution des lésions précancéreuses ano-génitales en cas d'exposition préalable à l'HPV : [9]

Pour l'association entre le vaccin Cervarix, Gardasil et monovalent HPV-16 et la néoplasie intraépithéliale cervicale associée au HPV de grade 3 (CIN3) ou pire : Odds Ratio = 0.90 [IC 95% : 0.56 à 1.44].

Pour l'association entre le vaccin Gardasil et les néoplasies intraépithéliales de grades 2-3 vulvaires ou vaginales associées à HPV : OR global = 2.25 [IC 95% : 0.78 à 6.50].

Les auteurs concluent donc à l'absence de preuve d'efficacité du vaccin en cas d'exposition préalable. Cependant, les limites de ces études sont importantes. En effet, aucun essai n'a été conçu pour avoir une puissance suffisante pour montrer un effet en cas d'exposition préalable au HPV. Les auteurs signalent ainsi qu'ils ne peuvent pas écarter un bénéfice sur le long terme ou sur le risque de réinfection.

La revue systématique et méta-analyse de Delere et al., publiée en 2014, évalue l'efficacité et la durée de protection offertes par la vaccination anti-HPV. 15 études ont été incluses (dont 10 essais randomisés avec 46'436 participantes et 5 études observationnelles). Les essais cliniques randomisés ont été séparés en deux : ceux avec une période de suivi courte (8 essais, médiane de 3 ans) et ceux avec une période de suivi longue (2 essais, suivi médian de 6 ans). [10]

Concernant les essais avec une durée de suivi courte : l'efficacité sur l'incidence des infections à HPV est de 83% [IC 95% : 70 à 90%], sur 2 études ; l'efficacité contre les infections HPV persistantes plus de 6 mois est de 90% [IC 95% : 79 à 95%], sur 5 études ; l'efficacité contre les CIN2+ est de 84% [IC 95% : 50 à 95%], sur 4 études et contre les CIN3+ de 94% [IC 95% : 83 à 98%], sur 3 études.

Concernant les essais avec une durée de suivi longue : l'efficacité contre les infections incidentes est de 94% [IC 95% : 80 à 98%], 1 étude ; l'efficacité contre les infections persistantes est de 95% [IC 95% : 84 à 99%], 2 études ; l'efficacité contre les lésions CIN2+ est non significative, sur 1 étude. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité à long terme de la vaccination contre les lésions CIN3+.

Les auteurs concluent que les études avec un suivi sur un plus long terme n'indiquent pas une perte de la protection anti-HPV, même si ces études sont de moins bonne qualité que les études avec un suivi plus court.

La revue systématique et méta-analyse de Lu et al., publiée en 2011, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins anti-HPV contre les lésions précurseurs du cancer du col. 7 essais portant sur 44 142 femmes ont été inclus. La période de suivi des essais varie entre 26 et 60 mois. [3]

Pour les CIN 2 et plus :

- En analyse en intention de traiter : efficacité de 53% pour l'HPV 16 : RR = 0.47 [IC 95% : 0.36 à 0.61] sur 28 639 participantes et une efficacité de 84 % pour l'HPV 18 : RR = 0.16 [IC 95% : 0.08 à 0.34] sur 28 053 participantes.
- En analyse per protocole : efficacité de 96% pour l'HPV 16 : RR = 0.04 [IC 95% : 0.01 à 0.11] sur 22 940 participantes et une efficacité de 90% pour l'HPV 18 : RR = 0.10 [IC 95% : 0.03 à 0.38] sur 23 565 participantes.

Pour les CIN 1 et plus :

- En analyse en intention de traiter : une efficacité significative de 57% pour HPV 16 [IC 95% : 42 à 67%] sur 21 891 sujets et de 78% pour HPV 18 [IC 95% : 56 à 90%] sur 20 885 sujets
- En analyse per protocole : l'efficacité respective de 95% et 97%.

Pour les infections persistantes à HPV :

- En intention de traiter : efficacité de 85% pour HPV 16 : RR = 0.15 [IC 95% : 0.10 à 0.23] sur 11 964 participantes et une efficacité de 76% pour HPV 18 : RR = 0.24 [IC 95% : 0.14 à 0.42] sur 12 948 participantes ;
- En analyse per protocole : efficacité de 94% pour HPV 16 : RR = 0.06 [IC 95% : 0.04 à 0.09] ; et une efficacité de 95% pour HPV 18 : RR = 0.05 [IC 95% : 0.03 à 0.09].

Les différences d'efficacité entre les analyses per protocole et en intention de traiter soulignent l'importance de la vaccination précoce des adolescentes sur le plan de la santé publique. Les auteurs concluent que les vaccins prophylactiques contre le HPV sont sûrs, bien tolérés et très efficaces pour prévenir les infections persistantes et les lésions cervicales associées aux types vaccinaux contre le HPV chez les jeunes femmes, même si l'efficacité à long terme doit être confirmée.

La revue systématique de Medeiros et al., publiée en 2009, évalue l'efficacité du vaccin anti-HPV. 6 essais contrôlés contre placebo randomisés ont été inclus, avec un total de 47 236 femmes. Les résultats retrouvent une diminution significative du taux de lésions dans le col, la vulve, le vagin et la région ano-génitale : [5]

Une diminution significative du taux de lésions dans le col (CIN 1 à 3) avec une efficacité globale de 93% : OR = 0.07 [IC 95% : 0.04 à 0.14] pour le bivalent (selon 2 études, avec un suivi de 14 et 44 mois) par rapport aux groupes témoins en analyse en intention de traiter.

Une diminution significative du taux de lésions dans le col (CIN 1 à 3 et AIS), la vulve, le vagin et la région anogénitale avec une efficacité globale sur l'ensemble des lésions de 62% : OR = 0.38 [IC 95% : 0.26 à 0.57] pour le quadrivalent (3 études, avec une période de suivi de 36 à 48 mois) par rapport aux groupes témoins en analyse en intention de traiter.

La revue systématique et méta-analyse de Rambout et al., publiée en 2007, résume les données obtenues des essais cliniques randomisés. 6 essais randomisés ont été inclus portant sur 40 323 patientes. La période de suivi de ces 6 essais variait de 14 mois à 60 mois. La méta-analyse retrouve : [8]

Une réduction significative sur les lésions cervicales de haut grade : OR = 0.14 [IC 95% : 0.09 à 0.21] en per protocole sur 3 études et OR = 0.52 [IC 95% : 0.43 à 0.63] en intention de traiter sur 5 essais randomisés.

Une réduction des lésions cervicales globales (tous les CIN) : OR = 0.13 [IC 95% : 0.09 à 0.20] en per protocole sur 3 essais randomisés et OR = 0.36 [IC 95% : 0.29 à 0.45] en intention de traiter sur 5 essais randomisés.

Une réduction des lésions persistantes à HPV vaccinaux à 12 mois : OR = 0.12 [IC 95% : 0.03 à 0.46] en per protocole sur 1 essai randomisé et OR = 0.26 [IC 95% : 0.16 à 0.41] en intention de traiter sur 2 essais randomisés.

La principale limite des résultats réside dans les perdus de vue étant donné que moins de la moitié des sujets inclus et randomisés ont poursuivi le suivi complet. Les auteurs concluent que parmi les femmes âgées de 15 à 25 ans n'ayant jamais été infectées par des souches de HPV de type vaccinal, la vaccination contre le HPV semble être très efficace pour prévenir l'infection par le HPV et les lésions cervicales précancéreuses.

La revue systématique de Brun et al., publiée en 2007, évalue l'efficacité, la tolérance, la durée de la protection et les limites de la vaccination contre le papillomavirus humain. Les auteurs concluent que : [11]

La vaccination prophylactique est efficace pour prévenir l'infection à HPV 16 et 18 et les lésions cervicales précancéreuses viro-induites chez des jeunes femmes naïves avec un recul de cinq ans.

Le vaccin quadrivalent permet en plus la prévention des infections par HPV 6 et 11.

Le vaccin bivalent pourrait prévenir les infections par HPV 31 et 45 par protection croisée.

L'âge à privilégier est l'adolescence avant le début des activités sexuelles.

En revanche, les vaccins sont inefficaces chez les femmes porteuses d'un ADN viral de type 16 ou 18 ou ayant des lésions viro-induites.

AUTRES DONNEES SUR L' "EFFICACY"

Efficacité sur les condylomes

La revue systématique et méta-analyse de Rambout et al., publiée en 2007, résume les données obtenues des essais cliniques randomisés. 6 essais randomisés ont été inclus portant sur 40'323 patientes. La période de suivi de ces 6 essais variait de 14 mois à 60 mois. La méta-analyse retrouve une réduction des lésions génitales externes à HPV : OR = 0.13 [IC 95% : 0.08 à 0.22] en per protocole sur 2 essais randomisés et OR = 0.30 [IC 95% : 0.22 à 0.43] en intention de traiter sur 2 essais randomisés. [8]

Immunité de groupe

Les données issues des différents modèles mathématiques semblent confirmer l'existence d'une immunité de groupe. Cette immunité de groupe apparaît plus importante pour des couvertures vaccinales intermédiaires, comprises entre 50 et 70 %. [18]

Les études de prévalence actuelles semblent confirmer ces résultats (Cf. onglet "Effectiveness").

Immunité croisée

La réponse immunitaire produite par la vaccination est censée être spécifique aux HPV vaccinaux. Or, il semble y avoir une protection contre les HPV non contenus dans les vaccins bivalent et quadrivalent, en particuliers les HPV 31 – 33 et 45 (qui représentent 13% des cas de cancer du col). Ceci s'expliquerait par des similitudes entre les gènes L1 des HPV de types vaccinaux et non vaccinaux. Le vaccin bivalent semble offrir une meilleure protection croisée. Cette différence peut être due à l'utilisation d'adjuvants différents. [2], [18], [19]

La revue systématique et méta-analyse de Malagon et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité des vaccins anti-HPV en prévention croisée sur les HPV non vaccinaux, chez les femmes naïves. 5 essais ont été inclus. Ils retrouvent une protection croisée contre les HPV 31, 33 et 45, surtout avec le vaccin bivalent. La méta-analyse n'a pris en compte que les 3 essais dont les populations sont les plus comparables (FUTURE I et II pour le quadrivalent et PATRICIA pour le bivalent). La population est naïve de HPV et a reçu au moins une dose du vaccin anti-HPV. Cette efficacité croisée : [2]

Contre les infections persistantes à HPV 31 est de 77.1% [IC 95% : 67.2 à 84.4%] pour le bivalent et de 46.2% [IC 95% : 15.3 à 66.4%] pour le quadrivalent ; p = 0.003

Contre les infections persistantes à HPV 45 est de 79.0% [IC 95% : 61.3 à 89.4%] pour le bivalent et de 7.8% [IC 95% : - 67.3 à 49.3%] pour le quadrivalent ; p = 0.0003

Contre les CIN \geq 2 liées à HPV 31 est de 89.4% [IC 95% : 65.5 à 97.9] pour le bivalent et de 70.0% [IC 95% : 32.1 à 88.2] pour le quadrivalent

Contre les CIN \geq 2 associées à HPV 33 est de 82.3% [IC 95% : 53.4 à 94.7%] pour le bivalent et de 24.0% [IC 95% : -71.2 à 67.2%] pour le quadrivalent ; p = 0.02

Contre les CIN \geq 2 associées à HPV 45 est de 100% [IC 95% : 41.7 à 100%] pour le bivalent et de -51.9% [IC 95% : -1717.8 à 82.6%] pour le quadrivalent ; p = 0.04

Les auteurs concluent que cette protection croisée avec le vaccin bivalent pourrait apporter un avantage en termes de santé publique. Cependant les auteurs signalent que cette protection croisée semble diminuer avec le temps.

La revue systématique et méta-analyse de Lu et al., publiée en 2011, retrouve une réduction statistiquement significative en analyse en intention de traiter du risque de CIN2+ associées aux HPV non vaccinaux (31, 33, 45, 52 et 58) avec un RR groupé de 0.79 [IC 95%: 0.67 à 0.92] sur 34 476 participantes. En analyse per protocole, RR = 0.58 [IC 95% : 0.43 à 0.77] sur 25 011 participantes. Cette protection croisée n'est retrouvée que pour les HPV 31, 33 et 45 concernant les infections persistantes à 6 mois. [3]

MODÈLES STATISTIQUES POUR PREDIRE L'EFFICACITÉ À LONG TERME

La revue systématique et méta-analyse de Brisson et al., publiée en 2016, évalue les modèles de prévision à long terme de l'efficacité de la vaccination HPV dans la population. Les données sont issues des prédictions transmises par 16 des 19 équipes ayant un modèle de prédiction répondant aux critères de qualité méthodologique, provenant de 10 pays à revenus élevés. Les prédictions de réductions de l'HPV varient en fonction des scénarios : [7]

Chez les femmes, après 70 ans de vaccination réservée aux filles, la prévalence du HPV 16 diminue de 53% :

RR_{prev} (Réduction relative de la prévalence) = 0.53 [IC 80% : 0.46 à 0.68] pour une couverture de 40% ; et diminue de 93% avec une couverture vaccinale de 80% : $RR_{prev} = 0.93$ [IC 80% : 0.90 à 1.0]. La prévalence est davantage réduite pour les HPV 6, 11 et 18 d'après ces mêmes modèles.

La revue retrouve un effet de troupeau pour les couvertures vaccinales faible ou élevée. En effet, chez les hommes, après 70 ans de vaccination réservée aux filles, la prévalence du HPV 16 diminue de 36% : $RR_{prev} = 0.36$ [IC 80% : 0.28 à 0.61] pour une couverture vaccinale de 40% (chez les filles) et de 83% pour une couverture de 80% : $RR_{prev} = 0.83$ [IC 80% : 0.75 à 1.0].

La vaccination des garçons permet d'augmenter l'effet de troupeau surtout en cas de faible couverture vaccinale des filles. Dans ces modèles, la vaccination des garçons en plus de celle des filles augmentait la réduction de la prévalence de HPV 16. Après 70 ans de vaccination avec une couverture vaccinale de 40% chez les filles et les garçons, les modèles prédisent une réduction supplémentaire de la prévalence de HPV 16 de 18% chez les femmes (RR_{prev} supplémentaire = 0.18 [IC 80% : 0.13 à 0.32]). En cas de couverture vaccinale plus élevée (80% chez les filles et les garçons), la réduction supplémentaire liée à l'effet de troupeau est moins importante après 70 ans, avec une réduction de la prévalence de HPV 16 chez les femmes de 7% supplémentaire (RR_{prev} supplémentaire = 0.07 [IC 80% : 0.0 à 0.10]). D'après ces modèles, la vaccination de 80% des filles permettrait d'obtenir un effet de groupe plus efficace que la vaccination de 40% des filles et 40% des garçons.

Dans l'hypothèse d'une efficacité des vaccins sur le long terme, la vaccination des garçons et des filles avec une couverture vaccinale de 80% permettrait l'élimination des HPV 6, 11, 16 et 18 dans les deux sexes.

Les résultats des modèles de prédiction retrouvent une efficacité beaucoup plus faible si l'on estime que la durée de protection par le vaccin est limitée dans le temps.

Sources

Revue systématique et méta-analyses

1. Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV. *J Immunol Res.* 2015;2015:435141. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two

human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Oct 2012;12(10):781 9. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

3. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 12 janv 2011;11:13. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)

4. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, Afshari M, Moosazadeh M. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2017;8:44. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
 5. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer.* Oct 2009;19(7):1166-76. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
 6. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect.* 2017;145(10):1962-82. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
 7. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* nov 2016;1(1):e8-17. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
 8. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 28 août 2007;177(5):469-79. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
 9. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e90348. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
 10. Deléré Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, et al. The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 1 sept 2014;111(35-36):584-91. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
 11. Brun J-L. [Human papillomavirus vaccines]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2008;37 Suppl 1:S155-166. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
 12. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 1 nov 2018];(5). (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
 13. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can Fam Physician.* mai 2016;62(5):399-402. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- Littérature grise :**
14. CERVARIX - MesVaccins.net [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
 15. GARDASIL - MesVaccins.net [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
 16. GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
 17. pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
 18. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
 19. pdf [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

Efficacité dans la population : « Effectiveness »

EFFICACITÉ DANS LA POPULATION : « EFFECTIVENESS »

"Effectiveness" correspond à la mesure de l'efficacité vaccinale dans les conditions réelles (Cf. Lexique).

Le HCSP et l'OMS rapportent que les données internationales démontrent en situation réelle une efficacité vaccinale sur la prévention des infections à HPV, l'incidence des condylomes et l'incidence des lésions

précancéreuses. Ces études suggèrent également une immunité de groupe procurée par le vaccin, avec une diminution du taux d'infection par HPV chez les jeunes femmes non vaccinées (Cf. tableau ci-dessous). [5], [6]

Données sur l'impact de la vaccination HPV en 2014 dans différents pays [4], [5]

Pays	Australie	Etats Unis	Royaume-Uni
Date d'introduction de la vaccination	2007	2006	2008
Couverture vaccinale chez les adolescentes pour 3 doses	70%	32% en 2010	80%
Réduction de la prévalence du HPV	↓ 77% chez les jeunes femmes de 18 à 24 ans (entre 2005-2007 et 2010-2011)	↓ 56% chez les jeunes femmes de 14 à 19 ans (entre 2003-2007 et 2007-2010).	↓ 67% chez les jeunes femmes de 16 à 18 ans (entre 2010 et 2012)
Réduction des condylomes	↓ 93% chez les jeunes femmes de < 21 ans (entre 2004 et 2011)	↓ 35% chez les jeunes femmes de < 21 ans (entre 2007 et 2010)	
Réduction des anomalies de haut grade	↓ 28% par rapport aux non vaccinées en 2007 à 2011		
Immunité de groupe	Oui, réduction du taux d'infections à HPV chez les femmes non vaccinées après 2007 par rapport à l'ère pré-vaccinale : OR = 0.42 [IC 95% : 0.19 à 0.93]	Oui, réduction de la prévalence du HPV chez les jeunes femmes non vaccinées	Oui, diminution de la prévalence du HPV 16 et 18 chez les 19-21 ans par rapport à l'ère pré-vaccinale chez des jeunes femmes trop âgées pour avoir été ciblée par la vaccination à son introduction en 2008

Données des revues systématiques

La revue systématique de Steben et al., publiée en 2018, évalue l'évolution des infections à HPV au Canada quasiment 10 ans après l'introduction de la vaccination quadrivalente. 7 études ont été incluses. [3]

La prévalence des HPV 6, 11, 16 et 18 est plus faible dans le groupe vacciné : 1.5% VS 11.0% [$p < 0.05$] (alors qu'il n'y a pas de différence pour les génotypes non couverts par le vaccin), selon 1 étude incluant des jeunes femmes de 17 à 29 ans.

L'incidence des verrues ano-génitales a diminué jusqu'à -45% [$p < 0.0001$], selon une étude de cohorte dans la population âgée de 15 à 19 ans. 2 autres études ont également retrouvé une diminution des verrues ano-génitales, alors qu'une autre étude n'a pas retrouvé de différence significative.

On retrouve une diminution de l'incidence des CIN 2 allant jusque -86% dans 1 étude sur une population âgée de 15 à 17 ans : RR = 0.14 [IC 95% : 0.04 à 0.47]. Une autre étude retrouve une diminution de 44% des CIN dans la cohorte vaccinée : RR = 0.56 [IC 95% : 0.37 à 0.87] et une 2ème autre étude retrouve une diminution sur les anomalies cervicales après 3 doses de vaccin en particulier pour les lésions de haut grade avec une diminution de 52 % : OR = 0.48 [IC 95% : 0.28 à 0.81].

Les auteurs concluent que les programmes de vaccination contre HPV constituent une mesure de santé publique efficace.

La revue systématique de Garland et al., publiée en 2016, résume les données sur l'efficacité des programmes de vaccination par le vaccin quadrivalent. 58 publications ont été incluses, concernant 9 pays. Les études rapportent: [1]

Des réductions variables (selon l'âge, le schéma vaccinal, le pays, la couverture vaccinale, etc.) allant de 14% à 93% pour les infections aux HPV 6/11/16/18. Les pays à forte couverture vaccinale (Australie, Etats Unis) ont constaté des diminutions de 76% et 89% en 6 ans chez les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, par rapport aux femmes non vaccinées.

De plus, on observe une diminution en Australie et aux Etats-Unis de 17 à 49% dans les populations non vaccinées témoignant d'une immunité de groupe.

Des réductions variables pour les verrues génitales allant de 13 à 87% avec une réduction surtout dans les populations ciblées par la vaccination

Des réductions concernant les anomalies cervicales de 2 à 84% (selon le groupe d'âge, le nombre de doses, etc.).

Les plus fortes baisses sont observées dans les cohortes les plus jeunes et pour les lésions de grade élevé. Selon les auteurs, lorsque les cohortes concernées par la vaccination ont commencé le dépistage par frottis, on retrouve des réductions atteignant environ 45% pour les anomalies cytologiques cervicales de bas grade et environ 85% pour les anomalies cervicales histologiquement prouvées de haut grade.

Étant donné la variabilité des résultats (qui s'explique de par les divers facteurs intervenant dans les résultats en fonction des pays), les auteurs conseillent d'interpréter d'avantage la tendance générale des résultats plutôt que ces estimations de réduction.

La revue systématique et méta-analyse de Drolet et al., publiée en 2015, évalue les conséquences dans la population des programmes de vaccination. La revue a inclus 20 études effectuées dans 9 pays à revenus élevés (portant sur 16 600 femmes). [2]

Chez les filles de 13 à 19 ans, la prévalence globale des HPV 16 et 18 a diminué significativement de 64% au cours de la période post-vaccination (RR = 0.36 [IC 95% : 0.25 à 0.53]) par rapport à la période pré-vaccination, avec une relation dose-réponse significative avec la couverture vaccinale (p = 0,05).

Réduction significative de 28% pour les HPV 31, 33 et 45 dans le groupe d'âge 13 à 19 ans (RR = 0.72 [IC 95% : 0.54 à 0.96]) pouvant suggérer une protection croisée.

Les analyses en sous-groupes retrouvent :

- Dans les études où la couverture vaccinale est > 50% : les infections par les HPV vaccinaux 16 et 18 ont diminué de 68% entre la période pré-vaccination et post-vaccination (RR = 0.32 [IC 95% : 0.19 à 0.52]) dans la population des filles de 13 à 19 ans et les verrues ano-génitales ont diminué de 61% (RR = 0.39 [IC 95% : 0.22 à 0.71]) dans la population des filles de 15 à 19 ans. Une réduction significative des verrues ano-génitales chez les garçons de moins de 20 ans (RR = 0.66 [IC 95% : 0.47 à 0.91]) et chez les femmes de 20 à 39 ans (RR = 0.68 [IC 95% : 0.51 à 0.89]), suggérant un effet de troupeau.

- Dans les études où la couverture vaccinale est < 50% : les infections par les HPV vaccinaux 16 et 18 ont diminué de 50% entre la période pré-vaccination et post-vaccination (RR = 0.50 [IC 95% : 0.34 à 0.74]) dans la population des filles de 13 à 19 ans et les verrues ano-génitales ont diminué de 14% (RR = 0.86 [IC 95% : 0.79 à 0.94]) dans la population des filles de moins de 20 ans. Il n'y a pas de données suggérant une protection croisée ou une immunité de troupeau avec ce niveau de couverture vaccinale.

Seules 2 études étudient l'impact sur les lésions cervicales de haut grade : une seule étudie la population des femmes de 15 à 19 ans et retrouve une diminution de ces lésions (RR = 0.69 [IC 95% : 0.66 à 0.73]); le résultat est non significatif pour le RR global des 2 études pour la population 20 à 39 ans.

Les tendances de ces études écologiques sont à interpréter avec prudence étant donné les limites de ces études. Cependant, les auteurs concluent que les résultats des programmes de vaccination contre le HPV sont prometteurs pour les effets à long terme sur la population.

LES LIMITES DES DONNÉES ACTUELLES SUR LA VACCINATION

Les interrogations restantes à propos de la vaccination anti-HPV

Les données actuelles ne permettent pas formellement de répondre aux points suivants : [4]

La durée d'efficacité de la vaccination et la nécessité d'une dose de rappel ;

La tolérance du vaccin sur le très long terme ;

La place de la vaccination des garçons dans la stratégie vaccinale ;

L'adaptation du dépistage par frottis cervical dans le futur en fonction de l'impact de la vaccination ;

Le rapport coût-efficacité de cette action de santé publique en fonction notamment de l'efficacité à long terme et de la couverture vaccinale ;

La diffusion de la vaccination dans les pays en voie de développement où se concentrent 80% des cancers du col et où le dépistage cytologique et les traitements sont peu présents.

L'impact potentiellement limité de la vaccination

L'intérêt de la vaccination anti-HPV en santé publique a du sens, uniquement si elle arrive à atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles et qu'elle ne délaisse pas celles qui ne participent pas au dépistage. Selon le HCSP, la faible couverture vaccinale et les données en faveur d'un recouvrement entre les facteurs conditionnant l'accès à la vaccination et au frottis cervico-utérin font craindre un faible impact de la vaccination en santé publique. C'est pourquoi le HCSP demande l'organisation d'un dépistage national organisé du cancer du col de l'utérus et le renforcement de la couverture vaccinale en proposant la vaccination en milieu scolaire (comme en Australie et au Royaume Uni, deux pays ayant une forte couverture vaccinale). [5]

Sources

Revue systématique et méta-analyse

1. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 15 août 2016;63(4):519-27. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
2. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Mai 2015;15(5):565-80. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
3. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 16 oct 2018 (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

4. CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE - RPC PRÉVENTION DU CANCER DU COL D'EL'UTÉRUS [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_19.HTM#2
5. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
6. pdf [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Les vaccins papillomavirus sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsid sous forme de pseudo-particules virales. Le Gardasil* et Gardasil 9* sont produits sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus). Les pseudo-particules virales sont purifiées et absorbées sur un adjuvant. [4], [5]

COMPOSITION DES VACCINS DISPONIBLES [1], [2], [3]

	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvant
CERVARIX (Bivalent, HPV 16 et 18)	Protéines L1 de Papillomavirus Humain de type 16 (20 µg) et 18 (20 µg). Pseudoparticules produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de <i>Trichoplusia ni</i> .	Chlorure de sodium Phosphate monosodique dihydraté Eau pour préparations injectables	AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) : 50 microgrammes. Hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,5 mg Al ₃ ⁺ .
GARDASIL (Quadrivalent, HPV 6, 11, 16 et 18)	Protéines L1 de papillomavirus humain de type 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) et 18 (20 µg) Pseudoparticules produites sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 [souche 1895]) par la technique de l'ADN recombinant.	Chlorure de sodium L-histidine Polysorbate 80 Borate de sodium Eau pour préparations injectables	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg)
GARDASIL 9 (Neuf valent, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58)	Protéines L1 de papillomavirus humain de type 6 (30 µg), 11 (40 µg), 16 (60 µg), 18 (40 µg), 31 (20 µg), 33 (20 µg), 45 (20 µg), 52 (20 µg) et 58 (20 µg). Pseudoparticules produites sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 [souche 1895]) par la technique de l'ADN recombinant.	Chlorure de sodium L-histidine Polysorbate 80 Borate de sodium Eau pour préparations injectables	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,5 mg)

Sources

1. CERVARIX - MesVaccins.net [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
2. GARDASIL - MesVaccins.net [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
3. GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
4. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
5. HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1

LE ZONA

AGENT PATHOGÈNE [1][2][5][6]

Le zona est une dermatose virale fréquente, provoquée par un herpès virus appelé VZV (Varicelle-Zoster Virus) de la famille des herpes viridae. [2]

La varicelle est la primo-infection par le VZV. Ce virus peut alors persister après l'infection à l'intérieur des ganglions nerveux, et se réactiver à l'occasion d'une baisse de l'immunité cellulaire, provoquant ainsi un épisode de zona.^[1]

Si la physiopathologie n'est pas bien connue, certains facteurs de risque de récurrence ont été mis en évidence : l'âge avancé, l'immunodépression, l'exposition intra-utérine au VZV et la primo infection (soit la varicelle) avant l'âge de 18 mois.[5]

Selon l'OMS, certaines données appuient l'hypothèse selon laquelle l'exposition de la population au virus naturellement circulant peut limiter la survenue d'un zona par un renforcement exogène de l'immunité, même si cette considération n'est pas valable pour tous et dans toutes les situations. [6]

Le risque d'être atteint de la varicelle au cours d'une vie est très élevé (environ 95 %) et celui de subir au moins **une** réactivation du virus (zona) est de l'ordre de 15 à 20 %.[1]

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ [2][3][5][7]

Symptômes

La réactivation du Zona se traduit par une dermatose douloureuse à type de vésicules groupées en "bouquet" suivies de lésions croûteuses à J7, évoluant en plusieurs poussées. Elle peut être précédée de sensations de brûlures, d'hypo ou hyperesthésie quelques jours avant. L'éruption reste limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif dans lequel a eu lieu la réactivation du virus. Un fébricule peut accompagner la dermatose.

Près de 90% des zonas guérissent sans séquelle, avec une durée des lésions d'environ 2 à 3 semaines chez un individu immunocompétent. [8]

Les localisations sont très variables, mais on retrouve parmi les plus fréquentes les suivantes : thoraciques (en hémiceinture) (56%), céphaliques (14%), cervicales (11.5%), lombaires (12%), sacrées (4.5%), ophtalmiques (5%). [2]

Gravité

La gravité de la maladie est liée : d'une part à ses complications (douleurs post-zostériennes), d'autre part à sa localisation (ophtalmique) ou encore selon le terrain à risque sur laquelle elle survient.

Les principales complications sont les douleurs post-zostériennes (ou névralgies post-zostériennes). Il s'agit de douleurs neuropathiques chroniques, localisées aux territoires atteints initialement, qui persistent après la phase aiguë,

parfois pendant plus d'un an. Elles sont très pénibles et invalidantes, provoquant des troubles du sommeil, une anorexie ou une altération de la qualité de vie. Elles s'observent dans 30.5 % des cas de zona pour un critère de durée de 30 jours et 12.5% des cas pour un critère de durée supérieur à 90 jours.

On constate une augmentation de la fréquence des douleurs post-zostériennes avec l'âge : entre 60 et 64 ans, 5.9 % des cas de zona développent des douleurs post-zostériennes contre 22 % des cas après 75 ans. [2]

La gravité de l'affection provient également de sa localisation, pouvant être source de complications : [8]

Le zona ophtalmique (atteinte du dermatome de la 1^{ère} branche du nerf trijumeau): l'atteinte de la branche nasale peut provoquer des kératites, iridocyclites ou paralysies oculomotrices à l'origine de séquelles visuelles graves et irréversibles. [7] Il représente 5% des zonas.

Le zona auriculaire (zone de Ramsey-Hunt par atteinte du ganglion géniculé) : il peut être à l'origine de douleurs, acouphènes, baisse de l'audition ou paralysie faciale.

Le zona bucco-pharyngé : il peut être responsable d'une gêne alimentaire.

Le zona génital : il peut entraîner une rétention aiguë d'urine.

Chez les patients immunodéprimés, le zona peut se disséminer et causer des lésions cutanées généralisées et des atteintes hépatiques, pulmonaires ou du système nerveux central .

D'autres complications neurologiques existent mais restent exceptionnelles : myélite, encéphalite et paralysie oculomotrice. [7]

EPIDEMIOLOGIE

Une surveillance en France a été mise en place depuis 2004 par le réseau Sentinelle de l'Inserm. [2]

En France [2][3][5][6]

L'incidence des consultations pour zona est de 3.9 cas pour 1000 habitants, soit environ 235 000 cas annuels en France. L'âge médian est de 58 ans.

L'incidence, tout comme la gravité, augmente avec l'âge, notamment après 50 ans, en corrélation avec le déclin lié à l'âge de l'immunité à médiation cellulaire [2] :

Moins de 50 ans : 2 zonas pour 1000 individus [IC 95 % : 0.8-3.1]

De 50 à 69 ans : 5.6 pour 1000 [IC 95 % : 2.0-9.2] soit 21 % des cas de Zona.

Après 69 ans : 10.7 pour 1000 chez les plus de 69 ans [IC 95 % : 4.1-10.4] soit **44%** des cas de Zona.

Ainsi en EHPAD, l'incidence est de 8.9 cas pour 1000 lits chaque année.

Cela permet d'estimer que 20 % de la population pourrait avoir au moins un zona au cours de la vie, et que 50 % des personnes âgées de 85 ans auront fait au moins un épisode de zona. [5][6]

Dans le monde [2][5]

Aux États-Unis : on estime à environ 500 000 à 1 million de cas de zona apparaissent chaque année, avec un risque d'au moins 32% de faire un zona au cours de la vie. Ce risque atteint également 50% chez les individus vivant jusqu'à 85 ans. Pour exemple, en 2004, ont été comptabilisés environ 555 000 cas de zona et 69 600 cas de douleurs post-zostériennes.

En Grande-Bretagne, tous âges confondus, on recense 1.3 à 8.4 cas pour 1000 habitants, soit environ 250 000 cas annuels.

Il n'y a pas de données disponibles concernant les pays en voie de développement.

COUVERTURE VACCINALE [4][6]

Le vaccin disponible en France (Zostavax®) est un vaccin vivant atténué qui a obtenu l'AMM en 2006 pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les plus de 50 ans.

Il a été ajouté au calendrier vaccinal seulement depuis 2016, et concerne les personnes âgées de 65 ans à 74 ans révolus non immunodéprimées.

Dans le monde, la vaccination systématique contre le zona n'a été introduite que dans peu de pays.

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur la couverture vaccinale.

=> *Voir l'efficacité du vaccin contre le zona*

- SOURCES

Littérature grise

1. Qu'est-ce que la varicelle ? / Varicelle / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 17 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Varicelle/Qu-est-ce-que-la-varicelle>
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
3. zona [Internet]. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/zona>
4. vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 2 déc 2017].

Disponible

- sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>
5. varicella.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
6. wer8925.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>
7. ecn-2018-ue6-164-nb.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-164-nb.pdf>
8. Le zona ou la réactivation du virus de la varicelle [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/zona/reconnaitre-zona>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LE ZONA

En Bref

Chez les sujets de plus de 60 ans, le vaccin vivant atténué a fait la preuve de sa capacité à réduire de façon significative le fardeau de la maladie. Les études scientifiques et les institutions de santé appuient leurs recommandations sur deux essais randomisés de phase III de grande ampleur : "SPS" et "ZEST". Ils montrent qu'après l'âge de 60 ans, l'efficacité du vaccin est de 51% sur l'incidence du zona, de 66% sur l'incidence des douleurs post-zostériennes et de 61% sur le fardeau lié à la maladie (intensité et durée des douleurs). Cette efficacité est d'autant plus faible que le sujet est âgé lors de la vaccination. La protection induite par le vaccin diminue avec le temps, et ce dès la deuxième année. Cette perte de protection devient importante et significative après 5 à 8 ans. Cependant, l'intérêt d'une revaccination est actuellement inconnu. En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique au zona et ses complications justifiant d'autant plus l'intérêt de la vaccination.

- Introduction

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCIN

Le vaccin vivant atténué

Il s'agit du seul vaccin ayant actuellement l'AMM en France. Il est produit sur cellules diploïdes humaines (lignée MRC 5) à partir de la souche OKA/Merck. [1] Il s'agit de la même souche que celle utilisée dans le vaccin contre la varicelle (Varivax®), mais dont le dosage est plus de dix fois supérieur, afin d'entraîner une immunité suffisante. [5]

Le vaccin recombinant à sous-unités (inerte)

Il est composé d'une protéine recombinante (glycoprotéine E) correspondant à l'antigène spécifique du Virus Varicelle-Zona. Elle est produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il est autorisé en Europe depuis mars 2018 mais n'est actuellement pas disponible en France. [2]

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Le vaccin Zostavax® a obtenu le 19 mai 2006 une autorisation de mise sur le marché européen pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait considéré que dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona ne pouvait être recommandée. [4]

Certaines des interrogations ont été levées les années suivantes : la disponibilité d'un vaccin mono-dose non congelé, une durée de protection mieux connue, une protection clinique du vaccin prouvée, le manque d'efficacité du traitement antiviral précoce sur les douleurs neuropathiques ont fait reconsidérer la vaccination anti-zona. C'est pourquoi le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), dans son avis du 25 octobre 2013 recommande ainsi la vaccination (dose unique) contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus. [4]

L'entrée du vaccin anti-zona dans le calendrier des recommandations vaccinales s'est faite en 2016. [7]

IMMUNITÉ NATURELLE

La primo infection par le VZV est responsable de la varicelle. L'immunité naturelle ainsi produite est généralement à vie. La réapparition de la varicelle est peu commune chez les personnes en bonne santé, mais la réinfection subclinique est en revanche fréquente. [6]

Malgré la réponse immunitaire initiale permettant bien souvent la guérison sans séquelle, le virus VZV n'est jamais totalement éliminé de l'organisme. C'est ainsi que les événements de vie ou le vieillissement, provoquant une baisse de l'immunité cellulaire, permettent une réactivation du virus responsable du zona. [5] La récurrence du zona est possible même après un premier épisode.

Une hypothèse, pour laquelle les données sont contradictoires, laisse penser que l'exposition répétée au virus de la varicelle aurait un effet stimulant (sortes de "rappels immunologiques") sur l'immunité cellulaire. Elle permettrait ainsi de protéger contre les résurgences du virus, c'est à dire le zona. C'est pourquoi la mise en place d'une vaccination universelle contre la varicelle chez l'enfant pourrait augmenter le nombre de cas de zona transitoirement par diminution de l'exposition au virus de la varicelle. [3][4]

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=33&search-by-age=&age_unit=ans¬_commercialized=true&include_foreigns=true&commit=Chercher
3. doc_num.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1424
4. Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur:https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
5. La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur:<https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>
6. wer8925.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>

7. Calendrier_vaccinal_2016.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2018]. Disponible

sur: https://pro.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf

Efficacité du vaccin

LES ESSAIS RANDOMISES DE REFERENCE : SPS ET ZEST

La plupart des institutions et études scientifiques se sont basées sur les résultats de deux études, SPS (Shingles Prevention Study) et ZEST (Zoster Efficacy and Safety Trial) que nous avons donc détaillés ci-dessous à partir des multiples références.

Tableau 4 : Synthèse des résultats d'efficacité des études SPS, STPS, LTPS et ZEST

Etude (type)	Population (Age moyen à l'inclusion)	Durée de l'étude (Délai post-vaccinal)	Effectifs		Efficacité*		
			ZOSTAVAX	Placebo	Score SDZ [IC 95%]	Incidence des DPZ [IC 95%]	Incidence du zona [IC 95%]
ZEST (phase III)	50-59 ans (54,8 ans)	2 ans (0 à 2 ans)	11 211	11 228			70 % [54 ; 81]
SPS (phase III)	≥ 60 ans (69,4 ans)	4,9 ans (0 à 4 ans)	19 270	19 276	61 % [51 ; 69]	67 % [48 ; 79]	51 % [44 ; 58]
STPS (suivi)	(73,3 ans)	2,2 ans (4 à 7 ans)	7 320	6 950	50 % [14 ; 71]	60 % [-10 ; 87]	40 % [18 ; 56]
LTPS (suivi)	(74,5 ans)	4,7 ans (7 à 10 ans)	6 867	-	37 % [27 ; 46]	35 % [9 ; 56]	21 % [11 ; 30]

* L'efficacité du vaccin est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur (placebo).

(Tableau tiré de CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf)

L'étude SPS (Shingles Prevention Study)

Tableau 6 - Principaux résultats de l'étude SPS [2]

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)

*IC= intervalle de confiance à 95%

(Tableau tiré du Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf)

L'évaluation de l'efficacité provient de l'étude SPS (Shingles Prevention Study) réalisée aux Etats-unis en 2004 : il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double insu et en intention de traiter portant sur plus de 38.000 sujets de plus de 60 ans. Ces principaux résultats, basés sur une période médiane de suivi de 3.1 ans, sont : [1][2][3][5]

CONCERNANT LE FARDEAU LIE A LA MALADIE

- Sur le score de sévérité du zona : une réduction de 61.1% [IC95 % : 51.1-69.1] du “fardeau lié à la maladie”. [5]

CONCERNANT LE ZONA

- Sur l'incidence du zona : efficacité vaccinale de 51.3% [IC95% : 44.2-57.6] avec une médiane de suivi de 3.1 ans. Cela correspond à la nécessité de vacciner 50 sujets pour éviter un cas de zona (preuve de qualité modérée) [9]. Cependant, cette efficacité tend à diminuer avec l'âge :
 - Chez les sujets de 60 à 70 ans, l'efficacité est de 63.9% [IC95%: 55.5-70.9].
 - Chez les sujets de plus de 70 ans, l'efficacité est de 37.6% [IC95 %: 25.0-48.1]
 - Chez les sujets de plus de 80 ans, l'efficacité chute à 18% [6]
- Sur la durée du zona : efficace avec une durée médiane des douleurs associées au zona (d'intensité $\geq 3/10$) qui a été diminuée de 2 jours dans le groupe vacciné (20 versus 22 jours ; $p < 0,001$). [8]
- Sur l'impact du zona sur la vie quotidienne : Aucune différence n'a été observée avec RR = 0.63 [IC95% : 0.34-1.16]. [8][10]

CONCERNANT LES DOULEURS POST-ZOSTERIENNES (DPZ)

- Sur la prévention globale des DPZ :
 - Efficacité de 66.5 % [IC95%: 47.5-79.2] sur les DPZ de toutes durées.
 - Efficacité de 69% [IC95% : 46-82%] sur la prévention des DPZ de plus de 3 mois. Cette efficacité reste significative quels que soient le sexe, l'âge et le critère de durée des DPZ. [12]
- Sur l'incidence des DPZ suite à l'apparition d'un zona : efficacité de 39% [IC95%: 7-59] (selon une analyse post hoc réalisée par la FDA). Contrairement à l'efficacité sur l'incidence du zona, cette réduction des DPZ est plus importante chez les sujets les plus âgés : [8]
 - De 60 à 69 ans, l'efficacité est non significative avec une réduction de 5% [IC95%:-107 ; 56].
 - De 70 à 79 ans, l'efficacité est de 55% [IC95%: 18-76]. Elle devient non significative au-délà de 80 ans.
 - Cependant, ce résultat n'est pas en accord avec la revue systématique cochrane de Chen et al., retrouvant un résultat non significatif RR=0.64 [IC95%: 0.39-1.09].

Les études de suivi (STPS et LTPS) : estimation de la durée de protection

La durée de protection est mal connue. C'est pourquoi, deux sous-études de suivi de l'étude de SPS ont été réalisées afin d'étudier la persistance de l'efficacité vaccinale : la sous-étude de persistance à court terme (STPS) et la sous-étude de persistance à long terme (LTPS). Elles évaluent respectivement l'effet de la vaccination anti-zona à 4-7

ans puis 7-10 ans post-vaccination. Les données de persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps.

Les études de surveillance (STPS et LTPS) ont montré une diminution de l'efficacité du vaccin sur l'ensemble des paramètres :

Etude (Médiane suivi)	de Nb vaccinés	Age moyen à l'entrée dans l'étude	SDZ % (IC95%)	Incidence du zona % (IC95%)	DPZ % (IC95%)
SPS	Zostavax® : 19 270 Placebo : 19 276	69,4 ans	61 % (51 ; 69)	51% (44 ; 58)	67% (48 ; 79)
STPS (1,2 ans)	Zostavax® : 7320 Placebo : 6950	73,3 ans	50 % (14; 71)	40 % (18; 56)	60 % (-10; 87)
LTPS (3,9 ans)	Zostavax® : 6867	74,5 ans	37% (27; 46)	21% (11; 30)	35% (9; 56)

SPS: Shingles Prevention Study

STPS: Short-term Persistence Substudy

LTPS : Long-term Persistence Substudy

SDZ : Score de sévérité des douleurs associées au zona

DPZ : Incidence des douleurs post zostériennes

(Tableau tiré du Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf)

Entre 3.3 et 7.8 ans de suivi post-vaccination (STPS) : [11]

- L'efficacité sur le "fardeau de la maladie" était de 50.1% [IC95% : 14.1-71.0]. L'efficacité diminuait progressivement et devenait non significative à la 6e année post-vaccination : 23.6% [IC95% : -58.1 à 36.1].
- L'efficacité sur l'incidence du zona était de 39.6% [IC95% : 18.2-55.5], avec une diminution progressive de la première à la 5e année pour devenir non significatif à la 6e année.
- L'efficacité sur l'incidence des DPZ était non significative : 60.1% [IC95% : -9.8 à 86.7].

Entre 4.7 et 11.6 ans de suivi post-vaccination (LTPS - 6867 sujets) : [4][5][11]

- L'efficacité sur le "fardeau de la maladie" était de 37.3% [IC95% : 26.7-36.4], elle diminuait progressivement et devenait non significative à la 11e année post vaccination.
- L'efficacité sur l'incidence du zona était de 21.1% [IC95% : 10.9-30.4], avec une perte de significativité dès la 8e année.
- L'efficacité sur l'incidence des DPZ était de 35.4% [IC95% : 8.8-55.8%].

Le tableau montre les résultats d'efficacité 4 à 11 ans suite au vaccin anti-zona selon l'âge :

Tableau 10 - Principaux résultats de l'étude LTPS par cohorte d'âge à l'entrée dans la SPS

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC 95%)
60-69 ans	20,2(6,7-32,2)	32,5 (16,6-45,4)	17,1 (-31,0-50,9)
70 ans et plus	22,4(60-36,6)	42,5 (27,5-54,4)	49,7 (15,6-72,5)

(Tableau tiré du Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf)

La commission de transparence de l'HAS [8] émet des réserves concernant l'étude SPS : critère de jugement principal critiquable, utilisation de critères subjectifs et doute sur l'efficacité à long terme. Dans la sous-étude STPS, les données de l'efficacité vaccinale ramenées par année post-vaccination montrent une tendance à des résultats non significatifs dès la 5e année pour la plupart des critères. D'autres données, comme l'effet et l'intérêt d'une revaccination et le délai éventuel de celle-ci restent actuellement inconnues. [5]

L'étude ZEST (Zoster Efficacy and Safety Trial)

Concernant l'efficacité du vaccin vivant atténué chez l'adulte âgé de 50 à 59 ans, les données présentées par l'HCSP proviennent de l'étude ZEST de 2010 (Zoster Efficacy and Safety Trial). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo sur plus de 22.000 sujets. Elle a été réalisée en Amérique du Nord et en Europe entre 2007 et 2010. Le critère de jugement principal était l'incidence du zona, le suivi médian était de 1,3 ans. L'efficacité protectrice du vaccin contre l'incidence du zona était de 69,8 % [IC95%: 54.1-80.6]. [5]

AVIS DES INSTITUTIONS

Institutions françaises

Selon Santé publique France et le Haut Conseil de Santé Publique, le vaccin vivant atténué (Zostavax) a prouvé son efficacité chez les plus de 60 ans.[5] Les données du rapport de l'HCSP publiées en octobre 2013, à l'origine de la recommandation du vaccin vivant atténué, reprennent les résultats des études SPS et ZEST présentées ci-dessus. Le ratio coût-efficacité paraît acceptable par rapport aux seuils généralement admis. Compte tenu du fardeau de la maladie et d'une meilleure efficacité chez les sujets plus jeunes, le choix du HCSP est de recommander la vaccination dès 65 ans. En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique.

La Haute Autorité de Santé, à travers sa commission de transparence d'octobre 2014, estime que le service médical rendu par le vaccin vivant atténué (Zostavax) est modéré dans la prévention du zona et des DPZ compte tenu : [8]

de l'efficacité modeste sur l'incidence du zona dans les populations recommandées.

de l'absence de bénéfice sur le retentissement des activités de la vie quotidienne.

de la diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps, qui devient incertaine au-delà de 5 ans post-vaccination.

la contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression, sujets pourtant les plus à risque de formes graves de zona.

En plus des données de l'étude SPS et ZEST prises en compte, 3 études observationnelles réalisées de façon rétrospective à partir de bases de données américaines sont présentées :

Une étude (Tseng et al.) sur plus de 300 000 sujets immunocompétents > 60 ans dont 75761 vaccinés retrouve une efficacité vaccinale de 55% [IC95% : 52-58] sur l'incidence du zona et de 63% [IC95%: 39-77] sur le zona ophtalmique.

Une étude (Langan et al.) sur plus de 766 000 sujets immunocompétents ou immunodéprimés de > 65 ans dont 29 785 vaccinés retrouve une efficacité vaccinale de 48% [IC95%: 39-56] sur l'incidence du zona.

Une étude (Zhang et al.) sur plus de 463 000 sujets présentant une maladie auto-immune > 60 ans dont 18 683 vaccinés retrouve une efficacité vaccinale de 39% [IC95%: 29-48] sur l'incidence du zona.

Institutions étrangères

Le CDC, en 2015, utilise également les données de l'étude SPS pour ses recommandations.[6] Le vaccin a été approuvé à partir de l'âge de 50 ans par la FDA en 2011. Cependant, il est précisé qu'il n'est pas recommandé de vacciner avant l'âge de 60 ans étant donné le faible risque de zona dans cette catégorie d'âge. Le schéma vaccinal se fait également à partir d'une dose unique.

Institutions mondiales

L'OMS, à travers son Relevé Epidémiologique Hebdomadaire de Juin 2014, confirme l'efficacité du vaccin : [7]

En plus des résultats de l'étude SPS repris, des données post-homologations dont une vaste cohorte de plus de 766 000 individus de 65 ans et plus viennent corroborer l'utilité du vaccin. On y retrouve des résultats proches de l'étude SPS :

- Une efficacité de 48% contre l'incidence du zona et de 59% contre les DPZ après 65 ans.
- Une efficacité plus importante dans la prévention du zona ophtalmique (63%) et des hospitalisations imputables au zona (65%).
- Une efficacité de 37% [IC95%: 6-58%] chez des patients immunodéprimés atteints d'une leucémie, d'un lymphome ou d'une infection à VIH.

Cependant, l'OMS émet plusieurs réserves quant à son emploi systématique :

Concernant la durée de protection du vaccin, les données sont insuffisantes.

Il existe un début de preuve d'un affaiblissement de la protection au cours du temps, ainsi que des incertitudes concernant l'âge optimal de la vaccination et le rôle potentiel d'une dose de rappel.

Le rapport coût/efficacité semble favorable lorsque le vaccin est administré à l'âge de 65-70 ans environ.

La charge du zona est mal connue dans la plupart des pays.

Ainsi l'OMS ne propose actuellement pas de recommandation pour l'emploi systématique du vaccin anti-zona. Néanmoins, certains pays subissant un vieillissement de leur population, pourraient décider d'introduire la vaccination systématique s'ils considèrent le programme comme bénéfique.

----- DONNÉES DES REVUES SYSTEMATIQUES

La recherche systématique avait uniquement pour objet les données d'efficacité du vaccin vivant atténué (Zostavax), seul vaccin disponible en France actuellement. Les études concernant le vaccin recombinant inerte ont été exclues.

La méta-analyse de Tricco et al., publiée en octobre 2018, étudie l'efficacité et la sécurité des vaccins contre le zona chez les sujets de plus de 50 ans. 27 études (dont 22 essais cliniques randomisés) sur 2 044 504 patients ont été incluses dans la revue systématique. Les principaux résultats, concernant le vaccin vivant atténué contrôlé contre placebo, sont les suivants : [14]

Pas de différence significative sur l'incidence du zona confirmé au laboratoire selon la méta-analyse de 3 ECR (61 294 sujets).

Efficacité vaccinale de 39% [IC95% : 7-52%] sur les cas de zona suspectés selon la méta-analyse de 5 ECR (62 529 sujets).

Pas de différence significative sur le zona ophtalmique selon un ECR sur 309 sujets.

Efficacité vaccinale de 66% [IC95% : 49-79%] sur les névralgies post-zostériennes selon un ECR (38 546 sujets) en intention de traiter.

Les auteurs, qui ont également analysé l'efficacité du nouveau vaccin contre le zona (vaccin sous-unitaire recombinant) estime que ce dernier est probablement supérieur au vaccin vivant atténué, mais comporte également un risque plus élevé d'effets indésirables locaux.

La revue systématique de Ferahta et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité, la sécurité et le rapport coût/bénéfice des vaccins contre le zona chez les sujets de plus de 50 ans. 62 études ont été incluses (21 ECR, 21 études observationnelles, 17 études médico-économiques). Les principales conclusions sont : [10]

Deux ECR de grandes ampleurs ont permis au vaccin vivant atténué d'obtenir l'AMM : l'étude SPS (Shingles Prevention Study) et l'étude ZEST (Zostavax efficacy and Safety Trial) détaillées ci-dessus. Cette efficacité vaccinale a été confirmée par plusieurs autres études observationnelles suite à l'autorisation du vaccin dans la population générale.

La durée de la protection vaccinale est estimée par les études STPS (Short-Term Persistence Substudy) et LTPS (Long-Term Persistence Substudy) détaillées ci-dessus. Celle-ci diminue graduellement avec le temps et le vieillissement des patients. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie.

En France, la stratégie de vaccination la plus rentable (rapport coût-efficacité) est la vaccination des sujets âgés de 70 ans, comparable aux autres études européennes et américaines.

Les auteurs concluent que malgré les controverses et quelques incertitudes, le vaccin vivant atténué diminue significativement l'incidence du zona et ses complications dont les DPZ. En termes de santé publique, elle diminue le fardeau de la maladie et a un impact médico-économique positif.

La revue systématique Cochrane de Gagliardi et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité et l'innocuité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées de plus de 60 ans. 13 essais cliniques randomisés ont été inclus sur 69.916 participants. [9] Sur les 10 ECR inclus pour le vaccin vivant atténué, une seule étudie son efficacité : l'étude SPS (Shingles Prevention Study) déjà détaillée préalablement. La revue apporte cependant une information complémentaire : en considérant une période de suivi de 5 ans, les estimations retrouvent toujours une incidence du zona diminuée dans le groupe vacciné avec $RR = 0.50$ [IC95%: 0.44-0.56]. Les auteurs concluent que la vaccination est efficace dans la prévention du zona chez les personnes âgées, avec une protection d'au moins 3 ans après la vaccination (niveau de preuve modéré).

La revue systématique de Cook et al., publiée en 2014, étudie essentiellement l'évolution de l'efficacité du vaccin vivant atténué au cours du temps. 6 ECR ont été inclus. Les résultats de la revue sont issus des études SPS, STPS et LTSP déjà détaillées ci-dessus. [11] Les auteurs concluent que l'efficacité initiale du vaccin est significative contre le zona et ses complications. Elle diminue progressivement dès la deuxième année. Ils estiment que les patients doivent être informés que ce vaccin perd une protection significative après 5 à 8 ans. Cela soulève la question de la nécessité d'une revaccination possible avec le vaccin contre le zona.

La revue systématique Cochrane de Chen et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité du vaccin vivant atténué contre le zona dans la prévention des névralgies post-zostériennes (NPZ). Un seul ECR a été inclus et correspond de nouveau à l'étude SPS. [12] En plus des résultats déjà cités concernant les DPZ (définies comme des douleurs > 120 jours après l'éruption avec une $EN > 3/10$), les auteurs ont évalué l'efficacité du vaccin dans la prévention des NPZ chez les patients qui ont fait un zona (ce qui permet de ne pas prendre en compte l'effet du vaccin sur l'incidence du zona). Celle-ci n'est pas significative: $RR = 0.64$ [IC95% : 0.38-1.09]. Les auteurs concluent que les preuves sont insuffisantes pour établir l'efficacité du vaccin dans la prévention des NPZ au-delà de ses effets sur la réduction du zona. Cependant, son efficacité sur la réduction de l'incidence du zona réduit par conséquent l'incidence des NPZ chez les sujets de plus de 60 ans.

La revue systématique de Watson, publiée en 2010, étudie l'efficacité de différentes interventions (antalgiques, antiviraux, traitement locaux) dont la vaccination contre le zona sur les douleurs post-zostériennes (DPZ). [13] Sur les 41 études incluses, un seul ECR étudie l'efficacité de la vaccination : l'étude SPS. Aucune information supplémentaire n'est apportée. Les auteurs concluent en l'intérêt préventif du vaccin contre le zona étant donné la difficulté de prévenir et de traiter les DPZ avec les autres moyens thérapeutiques. Toutefois, le vaccin n'est pas destiné au traitement du zona aigu ni de la DPZ.

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=33&search-by-age=&age_unit=ans¬_commercialized=true&include_foreigns=true&commit=Chercher
3. Zona [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Zona>
4. La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>
5. Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
6. varicella.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
7. wer8925.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>
8. CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf

Revue systématique

9. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. In: The Cochrane Library [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 8 avr 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
10. Ferahta N, Achek I, Dubourg J, Lang P-O. [Vaccines against Herpes zoster: Effectiveness, safety, and cost/benefit ratio]. *Presse Med.* févr 2016;45(2):162-76. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
11. Cook SJ, Flaherty DK. Review of the Persistence of Herpes Zoster Vaccine Efficacy in Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* 1 nov 2015;37(11):2388-97. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
12. Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. In: The Cochrane Library [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 8 avr 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
13. Watson PN. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid.* 8 oct 2010;2010. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○○)
14. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki A-A, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 25 oct 2018;363:k4029. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LE ZONA

En France, un seul vaccin bénéficie d'une AMM: il s'agit du vaccin Zostavax®. C'est un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines (MRC 5) à partir de la souche OKA/Merck. [1] Il s'agit de la même souche que celle utilisée dans le vaccin contre la varicelle Varivax®, mais dont le dosage est plus de dix fois supérieur, afin d'entraîner une immunité suffisante.[3]

Un second vaccin est autorisé en Europe depuis le 21 Mars 2018 chez les personnes de plus de 50 ans : il s'agit du vaccin Shingrix®. C'est un vaccin inerte composé d'une protéine recombinante. Cependant, il ne devrait pas être disponible en France avant 2020. Voici la composition des deux vaccins actuellement existants : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
ZOSTAVAX (Vivant atténué)	Virus varicelle-zona*, souche Oka/Merck, (vivant, atténué) Pas moins de 19.400 UFP** * produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) ** UFP = Unités formant plages	Saccharose Gélatine hydrolysée Chlorure de sodium Phosphate de potassium dihydrogéné Chlorure de potassium L-Glutamate monosodique monohydraté Phosphate de sodium Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) Néomycine (traces) Urée Eau Ppi	AUCUN
SHINGRIX Vaccin inerte protéine recombinante	Antigène glycoprotéine E (1) du Virus Varicelle-Zona - 50 µg (1) glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.	<u>Poudre (antigène gE) :</u> Saccharose Polysorbate 80 Phosphate monosodique dihydraté Phosphate dipotassique <u>Suspension (adjuvant AS01B) :</u> Dioléoyl phosphatidylcholine Cholestérol Chlorure de sodium Phosphate disodique anhydre Phosphate monopotassique Eau Ppi	Adjuvant AS01B contenant : extrait de plante Quillaja saponaria Molina, fraction 21 (QS-21) - 50 µg 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de Salmonella minnesota 50µg

SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf* [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=33&search-by-age=&age_unit=ans¬_commercialized=true&include_foreigns=true&commit=Chercher
3. *La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>

LA GRIPPE

Grippe saisonnière

AGENT PATHOGÈNE

La grippe est une infection respiratoire aiguë très contagieuse, cosmopolite, due au Myxovirus influenzae non spécifique de l'homme. Il existe 4 types de grippe saisonnière : A, B, C et D. Il n'y a pas d'immunogénicité croisée entre ces différents types viraux : [2][3]

Les virus de type A (les plus virulents) se subdivisent en sous-types en fonction de deux de leurs glycoprotéines antigéniques de surface : l'Hémagglutinine (de H1 à H18) et la Neuraminidase (de N1 à N11). Ces sous-types circulent chez de nombreuses espèces animales (canards, poulets, porcs, chevaux...). Les oiseaux aquatiques constituent le réservoir principal des virus de type A. Ce sont les sous-types A (H1N1)pdm09 et A (H3N2) qui circulent actuellement chez l'être humain. [2][5]

Les virus de type B sont divisés en deux principales lignées, appelées les lignées B/Yamagata ou B/Victoria. Ils circulent principalement chez l'homme. [2][5]

Les virus de type C sont moins souvent détectés et ne causent que des infections bénignes généralement. Leurs répercussions sur la santé publique sont de moindre importance.

Les virus de type D touchent essentiellement le bétail et n'ont pas provoqué jusqu'ici d'infection ni de maladie chez l'homme.

[Figure 68 : schéma du virus grippal]

La transmission est principalement aérienne par microgouttelettes porteuses du virus lors d'épisodes de toux ou d'éternuement, mais peut également être manuportée par les mains contaminées ou par des objets contaminés. Les personnes infectées restent contagieuses jusqu'à cinq jours après le début des premiers signes (jusqu'à sept jours chez l'enfant). Le taux d'attaque est élevé. [2][3][9][13]

Les épidémies de grippe saisonnière touchent le monde entier. Elles surviennent principalement en hiver (octobre à avril dans l'hémisphère Nord, avril à octobre dans l'hémisphère Sud) dans les climats tempérés (comme en Europe), alors qu'elles apparaissent tout au long de l'année dans les régions tropicales. Ce sont les virus de type A et B qui en sont responsables. [2][3][5]

Les virus de la grippe survivent plus longtemps à l'extérieur de l'organisme lorsque les températures chutent, expliquant leur recrudescence hivernale.[9]

Les virus grippaux présentent des mutations fréquentes. Celles-ci s'effectuent : [5][8][9]

Soit par glissement antigénique (“drift”) lors des épidémies saisonnières : il s’agit de mutations provoquant des modifications mineures des hémagglutinines et neuraminidases. Le nouveau variant reste très proche du précédent : ainsi, l’immunité acquise par une ancienne infection grippale protège l’individu contre celle-ci. Cependant, l’accumulation des modifications au cours des années peut déjouer le système immunitaire. Ce phénomène impose le changement des souches vaccinales plus ou moins régulièrement (vaccination annuelle).

Soit par cassure (“shift”) responsable de nouveaux virus contre lesquels la population n’est pas protégée et générant des pandémies. Seul le virus de type A, particulièrement variable, est capable de cassure et donc de pandémies (cf onglet pandémies).

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

Symptômes

La période d’incubation est d’environ 48 heures (1 à 4 jours). Le virus provoque une forte fièvre d’apparition brutale, une asthénie intense, des céphalées, des myalgies et arthralgies. On observe souvent des signes d’irritation laryngo-trachéale, bronchique ou conjonctivale à l’origine d’une toux sèche, une rhinorrhée et des maux de gorge. La fièvre dure trois ou quatre jours et la courbe thermique peut revêtir un aspect diphasique (le “V” grippal). Les formes frustes ou inapparentes sont fréquentes. [2][3][8]

La plupart des symptômes régressent en une semaine sans traitement médical, mais la convalescence peut être longue avec une asthénie et toux persistante (2 à 4 semaines). [3][9]

La grippe se propage facilement notamment dans les lieux très fréquentés : écoles, maisons de retraite, transport en commun. Les épidémies peuvent se traduire par des niveaux élevés d’absentéisme au travail et des pertes de productivité (absentéisme évalué entre 2 et 12 millions de journées de travail en France selon l’intensité des épidémies). Les hôpitaux sont souvent saturés au cours du pic de la maladie. [2][5]

Gravité

Bien que généralement bénigne, la grippe peut être à l’origine de complications, parfois graves voire mortelles, dues : [3][9][11][13]

au virus lui-même (formes « toxiques ») : pneumonie virale grave provoquant une détresse respiratoire aiguë (virus A chez les sujets jeunes), assez rare.

plus souvent aux surinfections bactériennes : otite moyenne aiguë, sinusite, pneumopathie bactérienne grave.

à des atteintes extra pulmonaires : encéphalite, myocardite, péricardite

à une aggravation d’une maladie chronique déjà existante.

Tous les groupes d’âge sont touchés, mais certains groupes sont plus vulnérables. C’est le cas des personnes à risque de complications graves :

Les enfants de moins de 5 ans, notamment entre 1 et 12 mois dont le risque de décès est 10 fois plus élevé par rapport aux enfants de 5 ans à 9 ans. [3]

Les femmes enceintes, plus à risque de formes graves ou de décès. L'infection grippale peut aussi entraîner des complications telles que mortinaissance, décès néonatal, prématurité ou faible poids de naissance. [14]

Les personnes âgées (7% d'hospitalisation, 3% de létalité dans les collectivités) [7]

Les personnes souffrant d'affections chroniques (cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, insuffisance respiratoire) et ceux souffrant d'immunodépression (VIH, chimiothérapie, corticothérapie, tumeur maligne). [2][3]

Au cours de l'épidémie grippale 2015-2016, 77 % des cas de grippe admis en réanimation étaient des sujets âgés de plus de 65 ans, ou souffrant de pathologie chronique ou des femmes enceintes. Dans les pays en développement, les enfants sont également concernés : 99 % des décès d'enfants de moins de 5 ans associés à la grippe surviennent dans les pays en développement. [2]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

L'agence Santé Publique France coordonne la surveillance de la grippe en France. Les objectifs sont multiples : détection précoce, suivi des épidémies, surveillance des souches en circulation, identification des populations les plus sévèrement touchées par la grippe, évaluation des mesures de contrôle (vaccination). [3][6][11]

L'institut est aidé par un système de surveillance organisé à plusieurs niveaux :

Pour la médecine de ville, les réseaux sentinelles (médecins généralistes et pédiatres) et SOS Médecins.

Pour les cas de grippe aux urgences, par le réseau OSCOUR (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) qui couvre plus de 93% des passages aux urgences en France métropolitaine.

Pour les formes graves en réanimation, par un signalement auprès des CIRE (Cellule d'Intervention en Région).

Pour les cas groupés d'infections respiratoires aiguës basses dans les collectivités de personnes âgées, par le biais d'un signalement à l'ARS (Agence Régional de Santé) ou aux CCLIN (Centre de lutte Contre Les Infections Nosocomiales).

Pour les décès: par l'analyse des certificats manuscrits, réalisée par le CégiDC. Mais, le délai d'obtention de ces informations (2 ans) ne permet pas d'utiliser ces données pour le suivi de l'épidémie en cours. L'analyse se fait également par les services de réanimation et les collectivités de personnes âgées.

Une surveillance virologique, coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des virus Influenzae (abrité par l'institut Pasteur) avec plusieurs laboratoires associés. Elle permet de détecter et d'isoler précisément les virus grippaux en circulation et de déterminer leurs caractéristiques antigéniques et leur sensibilité aux antiviraux.

Ainsi, pendant la saison hivernale, un bulletin hebdomadaire résume les données de ces systèmes de surveillance, disponible sur le site de l'InVS. [3][6]

En France métropolitaine, l'épidémie survient entre les mois de novembre et mars et débute le plus fréquemment fin décembre - début janvier. Elle dure en moyenne 9 semaines. [5]

Sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau Sentinelles estime qu'entre 788 000 et 4.6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors des épidémies de grippe. On compte en moyenne 9000 décès par an, dont plus de 90% chez des patients âgés de plus de 65 ans. [5][9]

Pour la saison 2017-2018, l'épidémie a duré 16 semaines avec la circulation en deux vagues successives des virus A(H1N1)pdm09 et B/Yamagata. Les différents réseaux ont permis de dénombrer [7] :

2.4 millions de consultations en médecine ambulatoire pour syndrome grippal ;

75 500 passages aux urgences pour grippe, dont 9 729 hospitalisations concernant essentiellement des sujets âgés de plus de 65 ans (53% des hospitalisations) ;

2 922 cas graves de grippe signalés en réanimation (81% ayant au moins un facteur de risque, principalement l'âge supérieur à 65 ans) ; Parmi les 2 223 patients admis en réanimation dont le statut vaccinal était connu, 76% n'étaient pas vaccinés ;

1 433 épisodes d'infections respiratoires aiguës en collectivités de personnes âgées, dont 7% d'hospitalisation et 3% de létalité ;

La surmortalité toutes causes pendant les 10 semaines d'épidémie a représenté 17 900 décès. L'excès de mortalité attribuable à la grippe a été estimé à 12 980 décès dont plus de 90% chez les personnes de plus de 75 ans.

Dans le monde

Différents réseaux de surveillance internationaux sont impliqués dans la surveillance des virus grippaux : l'OMS est au centre, et dispose aujourd'hui de 4 grands Centres Mondiaux de la Grippe (CMG) à Atlanta, Londres, Melbourne et Tokyo. Ces derniers collectent les informations virologiques en provenance de 110 centres nationaux répartis dans 82 pays.

Les épidémies annuelles sont responsables d'environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves, et de 290 000 à 650 000 décès par an. La plupart des décès surviennent parmi les personnes âgées de plus de 75 ans, et dans les régions les plus pauvres du monde. C'est en Afrique subsaharienne que le risque de mortalité dû à la grippe est le plus élevé au monde, une région suivie de près par la Méditerranée orientale et par l'Asie du Sud-Est. [2][4][10]

Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement touchés. Selon une revue systématique reprise par l'OMS : sur l'année 2008, dans le monde, on a estimé à 90 millions [IC95%: 49-162 millions] le nombre de cas de grippe saisonnière chez les enfants de moins de 5 ans. Parmi eux, on compte environ 20 millions d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures associées à la grippe dont 1-2 millions de cas sévères. Le nombre de décès chez ces enfants a été estimé entre 28 000 et 111 500. La grande majorité des décès dus à la grippe se sont produits dans des pays en développement. [14]

IMPACT ECONOMIQUE EN FRANCE

Le coût de la grippe en médecine ambulatoire (hors hospitalisation et pertes de production) varie en 230 et 840 millions d'euros. Selon le GEIG (Groupe d'Expertise et d'Information sur la grippe), le "coût direct moyen" d'un cas de grippe traité exclusivement en ambulatoire varie de 28 à 68 euros (selon le terrain). Les pertes de production occasionnées par les arrêts de travail (moyenne de 4.8 jours pour 70 % des adultes grippés salariés) représentent près de la moitié du coût global des épidémies. [11]

COUVERTURE VACCINALE

En France

Pour la saison hivernale 2015-2016, le taux de couverture vaccinal était de 39.1% chez les moins de 65 ans à risque et de 50.8% chez les personnes âgées de plus de 65 ans, soit un total de 48.3% chez sujets concernés par la recommandation vaccinale.

Le taux de couverture total diminue chaque année depuis 2009 (46.0% en 2016-2017 contre 60.9% pour la saison 2009-2010), s'éloignant de l'objectif des 75%, requis pour cette population à risque, fixé par la loi de santé publique de 2004. [1][5][12]

Dans le monde

En 2005, selon l'OMS, une cinquantaine de pays, industrialisés pour la plupart, ainsi que quelques pays qui connaissent un développement économique rapide offraient la vaccination antigrippale à des groupes à haut risque définis sur le plan national.[15] Cette limitation aux seuls groupes à haut risque peut s'expliquer par des priorités de santé différentes ainsi que par des contraintes budgétaires.

Dans les pays en développement, les groupes à risque sont moins bien caractérisés et les conséquences de la grippe sont mal connues. Pourtant, la pauvreté et la malnutrition (facteurs prédisposants à la grippe) pourraient faire de la grippe un problème de santé publique.

Il n'y a pas de données de couverture vaccinale mondiale disponible.

=> Voir l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière

SOURCES

Littérature grise

1. Grippe / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible

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

2. OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf
4. OMS | Jusqu'à 650 000 décès par an sont dus aux affections respiratoires liées à la grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/fr/>
5. Point sur les connaissances / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>
6. Surveillance de la grippe en France / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Surveillance-de-la-grippe-en-France>
7. Données de surveillance / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance>
8. Grippe saisonnière - MesVaccins.net [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
9. Grippe [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
10. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
11. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/index.html>
12. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005823063&dateTexte=20100225>
13. ecn-2018-ue6-162-nb.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-162-nb.pdf>
14. wer8747.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
15. wer8033.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>

Pandémies – Gripes porcines et aviaires

LES PANDEMIES GRIPPALES

La grippe, connue pour son mode de circulation épidémique, peut aussi être à l'origine de pandémie (épidémie qui frappe rapidement un grand nombre de sujets dans un grand nombre de pays). Les pandémies grippales proviennent toujours d'un virus de type A, en raison de sa capacité de variabilité par cassure antigénique. [1][4]

Historique

On estime en moyenne que 3 pandémies grippales surviennent chaque siècle depuis le XVIe. [3]

Les pandémies les plus connues et récentes sont la grippe espagnole (1918-1920, entre 30 et 100 millions de morts par le virus A (H1N1)), la grippe asiatique (1957-1958, entre 1 et 4 millions de morts par le virus A (H2N2)), la grippe de Hong Kong (1968-1969, 1 à 2 millions de morts dont 40.000 en France par le virus A (H3N2)). C'est ce dernier type de virus grippal A qui circule encore de nos jours, avec des virus B et le virus A (H1N1) réapparu en 2009.

En 2009, le virus A (H1N1)pdm09 a émergé à partir du réservoir animal (porcin) et a provoqué la première pandémie grippale du XXI^e siècle, et actuellement dernière en date. Elle a causé entre 2009 et 2010 environ 20.000 morts dans le monde. [1][2][3]

[Figure 69 : historiques des différentes pandémies grippales]

Les pandémies surviennent régulièrement et rentrent dans le cycle normal du virus chez l'homme. En effet, quand un nouveau virus grippal touche l'homme, une pandémie démarre car la population est peu ou non protégée contre ce nouveau virus. Celui-ci prend généralement la place du virus qui était jusqu'alors responsable des gripes saisonnières, générant chaque année une épidémie hivernale et ce, jusqu'à la pandémie suivante.

C'est ainsi que le virus A(H1N1), responsable de la pandémie de 1918 a circulé chez l'homme jusqu'en 1957-58 où il a été remplacé, lors de la grippe asiatique, par le virus A(H2N2). Pendant 10 ans, ce dernier a été responsable des gripes saisonnières jusqu'à la pandémie de 1968 (Grippe de Hong Kong) où le virus A(H3N2) l'a remplacé. En 1977, une réémergence du virus A(H1N1) a été observé (Grippe russe) et le virus a co-circulé avec le virus A(H3N2). Après la dernière pandémie de 2009, le virus A(H1N1)pdm09 a totalement remplacé le virus A(H1N1) précédent.[8]

Mécanisme de la pandémie [2][3]

Les épidémies chez l'homme (Virus de type A et B) proviennent de mutations par glissement antigénique.

En revanche, les pandémies proviennent généralement d'une cassure antigénique d'un virus de type A. Cette cassure correspond à un réassortiment génétique, c'est à dire, l'échange de segment de gènes qui se fait lorsqu'une cellule est infectée simultanément par 2 virus différents. Cette cassure va modifier le sous-type HA ou NA du virus grippal. Ainsi, l'immunité acquise précédemment (via l'infection ou la vaccination) va se retrouver inefficace face à ce nouveau virus grippal, qui pourra être responsable d'une pandémie.

Ce mécanisme est impliqué dans les pandémies de 1957 (Grippe asiatique), 1968 (Grippe Hong Kong) et 2009 (Grippe Mexicaine).

Ces réassortiments sont favorisés par l'intervention d'un hôte intermédiaire comme le porc et par la promiscuité Homme-animal (expliquant pourquoi les pandémies naissent souvent en Extrême-Orient où la population vit en contact étroit avec les animaux).

Les conditions nécessaires à la naissance d'une pandémie sont :

L'apparition d'un nouveau sous-type grippal dans une population non immunisée
une répllication du virus efficace chez l'homme

Une transmission interhumaine

Rôle des réservoirs

Les virus grippaux de type A circulent de façon permanente chez différentes espèces animales : les mammifères terrestres (Homme, porc, cheval), les mammifères marins et l'espèce aviaire. Cette dernière, et plus particulièrement les oiseaux aquatiques, constituent le réservoir principal. Ils peuvent contaminer, via leur déjections, de nombreuses espèces qui constituent alors les hôtes du virus. [2]

Le porc joue un rôle particulièrement important dans les pandémies. En effet, la présence de certains récepteurs au niveau de son épithélium respiratoire le rend sensible aux virus aviaires et humains. Cette particularité favorise les co-infections et donc les réassortiments génétiques à l'origine de pandémies. Ceci est favorisé en cas d'élevage mixte (aviaire et porcin) et en cas de promiscuité Homme-animal. [2]

Gravité

Au cours d'une épidémie, environ 10% de la population mondiale est infectée par la grippe (5% des adultes et 20 % de enfants) contre plus de 30% dans les pandémies. [4]

Contrairement aux épidémies courantes, les pandémies sont à l'origine de complications graves le plus souvent chez les adultes jeunes en bonne santé, en plus d'atteindre les personnes à risque. On observe de ce fait beaucoup plus de cas de pneumonies virales et la proportion de cas graves est plus importante. [3][5]

LA GRIPPE MEXICAINE : LA PANDÉMIE A(H1N1) DE 2009

Le virus A (H1N1)pdm09 est apparu en 2009. Il résulte d'un triple assortiment entre les virus grippaux humains, porcins (porc nord-américain et porc euro-asiatique) et aviaire. C'est le porc qui a transmis le nouveau virus grippal à l'homme. [3]

Le virus a diffusé rapidement à l'ensemble du monde dans les mois qui ont suivi son apparition et l'OMS a qualifié la situation de pandémie en juin 2009. Les épidémies qu'il a provoquées ont souvent débuté avant la période habituelle des épidémies grippales. Les symptômes de la maladie étaient similaires à la grippe saisonnière, mais le virus a provoqué des formes compliquées chez l'adulte jeune et les enfants, notamment des pneumonies virales nécessitant une prise en charge lourde en réanimation. Les femmes enceintes et personnes souffrant d'obésité ont présenté un risque accru de faire des formes graves. Les personnes âgées avaient un risque de décès beaucoup plus élevé lorsqu'elles étaient infectées, mais contrairement aux jeunes adultes, elles ont bénéficié d'une protection issue des gripes anciennes. [6]

Alors qu'il était attendu 2 à 7 fois plus de cas et entre 6000 à 20 000 décès en France, le bilan est semblable aux épidémies saisonnières : 3.5 millions de consultations pour syndromes grippaux, 1334 cas graves et 312 décès ont

été signalés sur la saison 2009-2010. Dans le monde, la pandémie a été responsable de 20 000 décès. Plusieurs facteurs expliquent un bilan plus faible qu'attendu :[7]

la stabilité du virus, qui a engendré une seule vague d'épidémie (contrairement aux estimations qui comprenaient plusieurs vagues d'infections).

l'immunisation acquise lors du contact avec d'autres virus grippaux lors des anciennes épidémies saisonnières.

une proportion importante d'infection asymptomatique pour le virus A(H1N1)pdm09.

Les enfants et adultes présentaient en revanche un taux de décès beaucoup plus élevé que lors des grippe saisonnières. [1][6][7]

L'OMS a déclaré la phase post-pandémique en août 2010.

LES GRIPPES AVIAIRES RESPONSABLES D'ÉPIZOOTIES : A (H5N1) ET AUTRES

L'influenza aviaire

Il circule naturellement chez les oiseaux aquatiques qui ne sont pas malades. leur transmission aux oiseaux domestiques (ex: poulet) va entraîner des maladies. On distingue les virus faiblement pathogènes et les virus hautement pathogènes (ex: A H5N1).

Les épizooties

Une épizootie est une maladie affectant brutalement un grand nombre d'animaux dans une région donnée.

Les gripes aviaires

Elles proviennent de la transmission directe de virus grippaux aviaires à l'Homme. Contrairement aux pandémies, il n'y a pas de réassortiment génétique et le porc n'intervient pas dans la transmission. Du fait de l'absence de réassortiment génétique, le virus aviaire se réplique mal chez l'homme et la transmission interhumaine est faible. Quand elle a lieu, le nombre de cas est limité et s'arrête rapidement.[8]

4 sous-types aviaires, responsables d'épizooties, ont été transmis directement à l'Homme :

A (H5N1), isolé chez l'Homme à Hong Kong en 1997 (appelé la "grippe du poulet")

A (H9N2), isolé chez l'Homme à Hong Kong en 1999

A (H7N7), isolé chez l'Homme en 2003 aux Pays-Bas

A (H7N9), isolé en 2013 en Chine

Les sous types H5N1, H9N2 et H7N7 ont une transmission interhumaine très limitée et se répliquent difficilement chez l'Homme. Ces sous-types ont franchi la barrière de l'espèce mais ne sont pas responsables d'épidémie (notamment grâce à l'absence de réassortiment avec des virus humains). Pour éviter ce risque de réassortiment, plusieurs mesures sanitaires ont été mises en place : la surveillance des zones à risque, l'abattage de ces espèces

aviaires, la mise en quarantaine des patients, la vaccination du personnel des filières agricoles touchées par l'influenzae aviaire, etc.

La grippe H5N1

Parmi les virus grippaux aviaires, le plus préoccupant pour la santé humaine est le **virus H5N1**. Cet influenzae aviaire a franchi la barrière de l'espèce à 3 reprises (1997, 2003 et depuis 2004).

“La grippe du poulet” A (H5N1), survenue à Hong-Kong en 1997, est le premier épisode documenté de transmission directe de l'espèce aviaire à l'Homme. Une première épidémie sévit en 1997 avec 18 cas et 6 décès. Un deuxième épisode de transmission à l'Homme est documenté en 2003 avec 2 cas et 1 décès. Fin 2003, ce virus a provoqué une épizootie (épidémie animale) chez les oiseaux (notamment poulets et dindes) qui s'est rapidement propagée à plusieurs pays d'Asie, avant de gagner l'Europe en 2005 puis l'Afrique en 2006, probablement transmis par des oiseaux migrateurs. Chez les volailles, la grippe aviaire est hautement transmissible et grave, avec un taux de létalité proche de 100% en 48h. [3]

Depuis 2003, l'OMS a recensé 860 cas et 454 décès soit une létalité proche de 50% (chiffres du 25 janvier 2018). Les 3 pays les plus touchés sont l'Égypte (359 cas et 120 décès), l'Indonésie (200 cas et 168 décès) et le Vietnam (127 cas et 64 décès). [10]

Aujourd'hui, le virus H5N1 ne fait pas l'objet d'une transmission interhumaine efficace. Le principal risque est qu'il acquière les caractéristiques nécessaires pour déclencher une pandémie :

soit par réassortiment génétique lors d'une co-infection d'un sujet humain ou du porc

soit par mutations adaptatives : le virus va améliorer ses capacités au fil des infections successives de sujets humains. [11]

SOURCES

Littérature grise

1. Grippe saisonnière - MesVaccins.net [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
2. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
3. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/index.html>
4. ecn-2018-ue6-162-nb.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-162-nb.pdf>
5. OMS | Qu'est-ce qu'une pandémie ? [Internet]. WHO. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/fr/
6. Point sur les connaissances / Pandémie A(H1N1)2009 : archives / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Pandemie-A-H1N1-2009-archives/Point-sur-les-connaissances>
7. beh_24_25_26_2010.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2010/24_25_26/beh_24_25_26_2010.pdf
8. Grippe pandémique / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible

- sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-pandemique>
9. Point sur les connaissances / Grippe aviaire / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire/Point-sur-les-connaissances>
 10. Cumulative number of confirmed human cases of influenza A(H5N1) reported to WHO [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/
 11. Grippe aviaire - WHO - Aide mémoire n°298 [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs298/fr/>

EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA GRIPPE

En Bref

Le sujet vacciné est protégé deux semaines après la vaccination antigrippale. Le vaccin doit être administré tous les ans du fait d'une protection sérologique de faible durée (entre 6 mois et 1 an) associée à la variabilité des virus de la grippe. L'efficacité du vaccin est variable d'une année à l'autre. Il est d'autant plus efficace que les composés choisis pour le vaccin sont proches des souches qui circulent durant l'épidémie saisonnière.

Les nombreux biais difficilement maîtrisables des études épidémiologiques expliquent la difficulté de tirer des conclusions claires sur l'efficacité de la vaccination anti-grippale. Cependant, il reste considéré comme l'un des meilleurs outils de santé publique pour lutter contre la grippe et ses complications dans les populations à risque.

Attention, ce résumé est basé sur les données des études incluses dans notre recherche et ne s'oppose en rien aux recommandations vaccinales en vigueur. La proposition du vaccin reste légitime d'autant que les risques associés sont rares (voir "peur des effets secondaires").

Chez les personnes âgées

La vaccination confère une efficacité modérée contre la grippe prouvée et légère contre le syndrome grippal, et moindre que chez l'adulte. L'efficacité dans la prévention de la pneumonie, des hospitalisations et des décès est très variable, car les études sont sujettes à de nombreux biais méthodologiques. Si la tendance semble en faveur d'un effet modéré de la vaccination sur ces paramètres, il est difficile de conclure de manière certaine. Pourtant, il s'agit de l'objectif premier du vaccin mis en avant par les institutions de santé publique. Ces dernières estiment que la vaccination permettrait d'éviter plus de 2000 décès par an chez les plus de 65 ans.

Chez les professionnels de santé

Les résultats sont variés et les conclusions des auteurs contradictoires. Selon la dernière méta-analyse de bonne qualité, il ne semble pas y avoir à ce jour de preuve fiable de l'efficacité des programmes de vaccination des travailleurs de santé en établissement de soins de longue durée sur la réduction du taux de grippe ni de ses complications (pneumonies, hospitalisations, décès) chez les personnes âgées institutionnalisées.

Chez la femme enceinte

La vaccination diminue le risque de grippe confirmée chez les femmes et leurs nourrissons. Elle pourrait également prévenir le syndrome grippal, de manière plus faible et moins certaine. En revanche, Il n'y a pas de preuve évidente d'un effet sur la mortalité maternelle, périnatale ou infantile, ni sur les hospitalisations ou complications de la grossesse (même si certains résultats peuvent suggérer une protection indirecte chez les nouveaux-nés).

En Bref

Chez les adultes en bonne santé

L'efficacité varie selon les saisons et le type de virus. Elle est globalement modérée sur la grippe confirmée même lorsque les souches ne sont pas bien appariées (mais à moindre mesure). La protection est légère contre le syndrome grippal. En revanche, il n'y a pas de preuve d'efficacité sur les jours d'absence, les hospitalisations ou la mortalité justifiant le fait que le vaccin ne soit actuellement pas recommandé de manière systématique dans cette population.

Chez les enfants en bonne santé

L'efficacité semble modérée sur la grippe et légère sur le syndrome grippal après l'âge de deux ans. Cependant, il n'y a pas de preuve sur la réduction des complications (pneumonies et otites), des hospitalisations, de la mortalité ni de l'absentéisme scolaire. Les données concernant les enfants de moins de deux ans sont insuffisantes. Il n'y a également pas de preuve fiable d'un effet troupeau.

Introduction

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCIN

Les vaccins anti-grippaux existent et sont utilisés depuis plus de 60 ans. [2] Il existe deux types de vaccins antigrippaux : [1][5]

Les vaccins inactivés injectables, de 3 types différents :

- Les “vaccins à virus entier”, constitués de virions complets qui ont été tués ou inactivés. Ces vaccins ont été remplacés dans la plupart des pays par les deux autres classes, moins réactogènes.
- Les “vaccins sous-unités”, composés uniquement d'antigènes de surface H et N purifiés du virus.
- Les “vaccins à virus fragmenté”, dans lesquels la structure virale est brisée par un détergent et qui contiennent des antigènes de surface et internes au virus.

Le vaccin vivant atténué : Il est obtenu par réassortiment génétique, et s'utilise par voie intranasale. Le virus atténué se multiplie au niveau du nasopharynx et initie une réponse immunitaire muqueuse et sérique. En revanche, il n'est pas capable de disséminer au niveau des voies aériennes inférieures empêchant l'apparition de signes cliniques de la maladie. Il est indiqué entre 24 mois et 17 ans dans certains pays.

Pour être homologué, les vaccins antigrippaux doivent être capables d'engendrer une réponse sérologique suffisante (titres d'anticorps anti-HI \geq 1:40) chez plus de 70% des adultes et 60% des sujets âgés. Ce sont ces limites qui sont

utilisées dans le cadre de l'évaluation des vaccins en vue de leur enregistrement par la FDA (Administration Fédérale des Médicaments) et l'AEM (Agence Européenne des Médicaments).[7]

SURVEILLANCE ET MISE À JOUR DES COMPOSANTS

Du fait de la variabilité des virus grippaux par glissement antigénique (*voir grippe*), le choix des souches vaccinales est adapté chaque année (en février-mars pour l'hémisphère nord). Il se fait en fonction des dernières données épidémiologiques sur les souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent (et qui sont donc les plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant).

C'est le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), qui est chargé depuis 1973 de surveiller les virus grippaux en circulation. Les Centres Nationaux de la Grippe (NICs) du GISRS isolent les virus, puis les envoient aux Centres de Collaboration de l'OMS (CCs) afin de les caractériser. Ces derniers, utilisant le sérum de patients vaccinés, déterminent si le niveau d'anticorps produits par les vaccins en cours est efficace contre les virus en circulation.

Deux fois par an, les experts des différentes institutions se réunissent afin de faire des recommandations sur la composition vaccinale avant la prochaine saison épidémique de l'hémisphère nord ou sud. Ce choix doit être également validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en Europe. [1][2][3][4]

Depuis de nombreuses années, l'OMS met à jour ses recommandations sur la composition du vaccin (trivalent) qui cible les 3 types de virus en circulation les plus représentatifs : deux de sous-type A (H1N1 et H3N2), et le troisième de type B. Depuis la saison grippale 2013-2014, les recommandations portent aussi sur l'adjonction d'un quatrième élément (vaccin quadrivalent) de type B. (*Voir composition du vaccin*). [2]

L'IMMUNITÉ NATURELLE

La protection contre la grippe passe principalement par les anticorps circulant, la plupart dirigés contre l'hémagglutinine. Les IgA sécrétées au niveau des muqueuses respiratoires permettent ainsi de résister à l'infection. Les anticorps anti-grippaux, suite à une infection naturelle, peuvent persister des mois, voire des années selon les individus (contrairement à ceux induits par les vaccins). [6]

Cependant, les antigènes de surface des virus grippaux changent fréquemment. L'immunité acquise à la suite d'une infection par un virus grippal n'induit pas une protection totale contre les variants suivants des virus grippaux A (HxNx) ou B. De plus, il n'y a pas d'immunogénicité croisée entre les différents virus grippaux. Des épidémies de grippe surviennent de ce fait chaque année, l'immunité n'étant pas efficace durablement. [5]

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf
2. OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
3. Point sur les connaissances / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>
4. WHO | World Health Organization [Internet]. WHO. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/wer8033.pdf> [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>
5. wer8033.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>
6. wer8747.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>

Revue systématique

7. Young B, Zhao X, Cook AR, Parry CM, Wilder-Smith A, I-Cheng MC. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 05 2017;35(2):212-21. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)

Données de la littérature

Nous étudions ici l'efficacité du vaccin recommandé dans la population générale, soit chez les plus de 65 ans. De plus, nous avons choisi de traiter la question également chez les adultes et enfants en bonne santé, chez les femmes enceintes, et les professionnels de santé pour l'impact sur le sujet âgé. En revanche, les études sur les groupes à risque pour une pathologie précise, sur les professionnels de santé sans évaluation de l'impact chez les personnes âgées, sur les pandémies, sur le vaccin vivant (non disponible en France), les études coût-efficacité, les comparaisons de vaccins entre eux (dosages différents, présence de squalène ou non, technique d'injection IM / SC) et les études après une provocation expérimentale de la maladie ont été exclues.

Les conclusions concernant la vaccination antigrippale sont difficiles à tirer. De nombreuses méta-analyses et revues ont des résultats divergents, bien que la plupart soit assez récentes. Souvent, les auteurs ont également du mal à se prononcer, au vu des lacunes méthodologiques des études et des nombreux biais. Plusieurs facteurs expliquent cela :

Pour des raisons éthiques, les essais cliniques randomisés sont rares dans les populations où la vaccination est recommandée. Beaucoup d'estimations proviennent alors des études d'observation (cohorte ou cas témoins) de moins bonne qualité avec de nombreux biais difficilement maîtrisables. [9][26]

Il n'existe pas de définition standard pour les "syndromes pseudo-grippaux" (utilisation de critères cliniques différents), de "grippe confirmée au laboratoire" (les méthodes de PCR, culture ou sérologies n'ayant pas la même efficacité), de la pneumonie, des hospitalisations ou des décès. Cela rend les comparaisons entre les études difficiles. [19][26]

D'autres agents respiratoires provoquent des maladies respiratoires aiguës impossibles à distinguer cliniquement.

Ainsi, on estime que moins de 25% des syndromes pseudo-grippaux sont liés au virus de la grippe.[4] Cela peut sous-estimer l'efficacité vaccinale et sur-estimer la mortalité des cas vaccinés. [19][23]

De nombreuses études sont financées par les laboratoires. Or il est montré que les études financées par les sources publiques étaient significativement moins susceptibles de rapporter des conclusions favorables aux vaccins. [21][23] (voir lobby pharmaceutique)

La modification des souches épidémiques chaque année, associée à la possibilité d'un bon ou mauvais appariement par rapport aux vaccins, complique l'évaluation de l'efficacité. [9]

Un effet "utilisateur sain", caractérisé par la tendance à vacciner plus facilement les personnes âgées en bonne santé que ceux gravement malades, peut influencer les données. [21]

CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

La revue systématique et méta-analyse de Restivo et al., publiée en mars 2018, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-grippale dans les populations à risque correspondant notamment aux enfants, aux femmes enceintes, aux professionnels de santé et aux personnes âgées. 38 études ont été incluses dont 25 dans la méta-analyse. Concernant les personnes âgées, la méta-analyse retrouve : [28]

Une EV de 25% [IC95: 6-40] sur les consultations pour grippe (3 études) ;

Une EV de 14% [IC95%: 7-21] sur l'hospitalisation liée à la grippe (10 études).

La méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., publiée en février 2018, étudie l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Elle conclue, sur les 8 ECR inclus, concernant plus de 5000 patients, que : [1]

La vaccination montre une diminution du risque de grippe confirmée sur la saison, passant de 6% chez les non-vaccinés (placebo) à 2.4% chez les vaccinés (RR = 0.42 [IC95% : 0.27 - 0.66] ; 2217 sujets; 3 ECR ; preuve faible qualité). Cela représente la nécessité de vacciner 30 individus pour prévenir une grippe.

Les personnes âgées vaccinées présentent moins de syndromes pseudo-grippaux au cours de la saison : 3.5 % contre 6% chez les non-vaccinés (RR = 0.59 [IC95% : 0.47-0.73] ; 6894 sujets ; 4 ECR ; preuve de qualité modérée). Cela représente la nécessité de vacciner 42 individus pour prévenir un syndrome pseudo-grippal.

La seule étude sur le risque de pneumonie et de mortalité manque de puissance pour détecter des différences sur ces critères de jugement. De ce fait, il n'y a pas de différence significative retrouvée concernant la mortalité (RR = 1.02 [IC95% : 0.11 - 9.72] ; preuve de très faible qualité). Aucun des ECR inclus n'a rapporté le nombre d'hospitalisation.

Les auteurs concluent que les personnes âgées recevant la vaccination ont probablement un risque plus faible de grippe et de syndrome grippaux au cours d'une seule saison grippale, preuves limitées par les risques de biais des études. Le manque de survenue de décès, d'hospitalisation et de pneumonies dans les études ne permet pas de conclure sur ces critères. Selon les auteurs, la société devrait investir dans la recherche sur une nouvelle génération de vaccins antigrippaux et réaliser un essai contrôlé par placebo, financé par des fonds publics et de bonne qualité sur plusieurs saisons.

Les données issues des 67 études de cohortes ou cas témoins sont reprises de la version antérieure réalisée en 2010. Les résultats montrent une efficacité modeste des VTI en situation épidémique sur la prévention de la pneumonie, des hospitalisations et des décès lorsque les souches vaccinales correspondent aux souches en circulation. Respectivement, l'efficacité vaccinale sur ces 3 paramètres est de : 46% [IC95% : 30 à 58%], 45% [IC95% : 16 à 64%] et 42% [IC95% : 17 à 59%]. Cependant, les auteurs concluent que ces preuves disponibles sont de mauvaise qualité et ne donnent aucune indication quant à l'efficacité potentielle ou réelle des vaccins antigrippaux chez les plus de 65 ans.

La dernière méta-analyse de Darvishian et al., publiée en 2017, évalue l'efficacité du vaccin inactivé chez les personnes âgées vivant dans la communauté. 29 études ont été incluses dans la méta-analyse (méta-analyse sur données individuelles, cf *lexique*) soit sur un total de 5210 sujets. Les principaux résultats, jugés plus fiables, sur la grippe confirmée sont les suivants : [13]

Efficacité significative de 44.4% [IC95% : 22.6-60.0] en période épidémique si les souches vaccinales sont bien appariées aux souches circulantes et de 20.0% [IC95% : 3.5 - 33.7] en cas de mauvais appariements.

Pas d'efficacité en dehors des saisons épidémiques.

Efficacité supérieure avant 75 ans (EV= 32.8% [IC95% : 17.1 à 45.5%]) mais non significative après 75 ans (EV= 16.3% [IC95% : -8.2 à 55.5%]) dans l'analyse en sous-groupe.

Efficacité très variable selon le sous-type de virus :

- La plus élevée pour A H1N1pdm09 : EV = 53.2% [IC95% : 10.3-75.6] ;
- Puis pour AH3N2: EV = 21.8% [IC95% : 2.3 - 37.5] ;
- Mais non significatif pour les virus de type B : VE= -1.5% [IC95% : -39.6 à 26.2].

Les auteurs concluent en une efficacité modérée des vaccins inactivés contre la grippe prouvée au laboratoire chez les personnes âgées durant les saisons épidémiques, plus fortes lorsque les vaccins correspondent aux virus circulants.

La méta-analyse de Young et al., publiée en 2017, étudie la durée de la réponse immunologique au vaccin trivalent inactivé chez les sujets de plus de 65 ans. Sur les 19 études incluses, 16 études sur 2565 sujets ont été utilisées dans la méta-analyse. Les résultats sont les suivants : [11]

La proportion de sujets séropositifs passe de 41-51% avant la vaccination à 75-78% de séroconversion pour les type A/H1, A/H3 et B.

A J180, le taux de sujets protégés reste tout juste au-dessus du seuil d'homologation de 60% : 61% [IC95% : 59-64] pour A/H1, 62% [IC95% : 60-64] pour A/H3 et 66% [IC95% : 64-68] pour B.

A J360, le taux de sujets séropositifs est descendu sous les 60% pour tous les sérotypes : A/H1 à 42% [IC95% : 38-46], A/H3 à 59% [IC95% : 54-63] et B à 47% [IC95% : 42-52], similaires aux titres pré-vaccination (Différence = 0 [IC95% : -0.11 à 0.11])

La méta-analyse montre une diminution linéaire du nombre de sujets séroprotégés.

Les auteurs concluent que les réponses d'anticorps après la vaccination ne persistent pas de façon fiable chez les adultes âgés. Cela pose d'autant plus problème dans les zones tropicales qui présentent une activité virale toute l'année.

La revue systématique et méta-analyse de Rondy et al., publiée en 2017, évalue l'efficacité du vaccin anti-grippal sur l'hospitalisation liée à la grippe confirmée biologiquement chez les adultes et personnes âgées. 30 études ont été incluses. Chez les personnes > 65 ans, entre 2010-11 et 2004-15 : [29]

L'efficacité vaccinale regroupée est de 37% [IC95%: 30-44] sur l'hospitalisation tous types de grippes confondus.

L'efficacité vaccinale sur les hospitalisation aux sous types est la suivante :

- 54% [IC95%: 26-82] pour la grippe A(H1N1)pdm09 ;
- 33% [IC95%: 21-45] pour la grippe A(H3N2), quelque soit l'appariement, mais non significatif lors des saisons aux souches mal appariées ;
- 31% [IC95%: 11-51] pour les grippes B.

Les auteurs concluent que la vaccination est moins efficace chez les personnes âgées que chez les adultes, notamment en cas de mauvais appariement des souches. La vaccination reste néanmoins la mesure de santé publique la plus efficace et la plus sûre pour réduire la morbi-mortalité de la grippe.

La méta-analyse de Belongia et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité du vaccin antigrippal selon le type et le sous-type à partir des études de conception test-négatif. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, l'efficacité vaccinale groupée par rapport aux témoins négatifs, sur les saisons de 2005 à 2015, est : [9]

Non significative pour H3N2 avec 24% [IC95% : -6 à 45], mais les résultats sont variables d'une saison à l'autre.
de 62% [IC95% : 36 à 78] pour H1N1pdm09
de 63% [IC95% : 33 à 79] pour le type B

Les auteurs concluent en une protection substantielle contre le H1N1pdm09 et le type B. Des améliorations vaccinales sont nécessaires en revanche afin de générer une plus grande protection contre H3N2.

La méta-analyse "parapluie" de Manzoli et al., publiée en 2012, ré-analyse les données de quinze méta-analyses incluses sur l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les enfants, adultes et personnes âgées. [22] Concernant les personnes âgées, 4 méta-analyses ont été incluses ([1],[6],[18],[19]). Les principaux résultats retenus par les auteurs pour le vaccin inactivé sont :

L'efficacité est significative (EV = 58% [IC95% : 34-73]) sur la grippe confirmée en laboratoire par rapport au placebo selon une méta-analyse ([1] ancienne version). Cependant, les données sont variables et laissent subsister une incertitude pour les études observationnelles.

Une tendance non significative sur la grippe clinique après ré-analyse des données (EV = 31% [IC95% :-1 - 53%] ; 38.751 sujets)

Efficacité sur les hospitalisations ou les pneumopathies liées à la grippe variant de 27% à 48%

Efficacité sur les décès toutes causes variant de 47% à 68%. La ré-analyse retrouve une efficacité à 46% [IC95% : 36-55].

La méta-analyse de Osterholm et al., publiée en 2012, étudie l'efficacité des vaccins antigrippaux vivants et inactivés (VTI) pour les différents groupes d'âges sur la prévention de la grippe confirmée par PCR ou culture virale exclusivement. [6] Concernant le VTI chez les sujets de plus de 65 ans, aucun ECR ne correspondait aux critères alors qu'il s'agit de la population la plus concernée par les politiques vaccinales anti-grippales. L'efficacité du VTI a été démontrée que dans une seule des deux études observationnelles incluses, et les résultats concernant la prévention de l'hospitalisation n'étaient pas significatifs. Les auteurs concluent en un manque de preuve de haut niveau d'une efficacité du vaccin chez les individus de 65 ans ou plus.

La revue systématique de Lang et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité du vaccin chez les personnes âgées sur la base des méta-analyses publiées. Les résultats sont variables en fonction des méta analyses. En plus des biais méthodologiques, l'immunosénescence et les comorbidités chroniques interfèrent dans la mesure de l'efficacité vaccinale. [26]

La revue systématique de Michiels et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité et les risques des vaccins antigrippaux inactivés dans les différents groupes d'âge. [21] 29 études ont été incluses dont 12 revues de littérature. Concernant les personnes âgées institutionnalisées, les résultats sont incohérents, limités et mal rapportés. Les résultats sur la grippe et le syndrome grippal sont les mêmes que ceux de la méta-analyse cochrane de Demicheli et al. [1]. La revue ne retrouve aucune preuve sur la réduction du risque de pneumopathie ni de la mortalité.

La revue systématique de Ferroni et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité des vaccins sur la prévention de la grippe et ses complications chez les enfants, adultes et personnes âgées institutionnalisées.[23] Concernant les personnes âgées, les auteurs concluent que la faible qualité des preuves et la présence de nombreux biais ne permettent de tirer aucune conclusion sur les vaccins antigrippaux.

La méta-analyse de Vu et al., publiée en 2002, a pour but d'estimer l'efficacité du vaccin antigrippal inactivé chez les personnes âgées de 65 ans et plus, vivant en communauté. A partir de 15 études (essentiellement cohortes et cas témoins), le vaccin montre une efficacité (modèle à effet fixe) sur : [18]

le syndrome grippal : EV = 35% [IC95% : 19-47]

le taux d'hospitalisation pour pneumonie ou grippe : EV = 33% [IC95% : 27-38]

la mortalité suite à une hospitalisation pour pneumonie ou grippe : EV= 47% [IC95%: 25-62]

la mortalité toutes causes confondues : EV = 50 % [IC95% : 45-56]

La méta-analyse de Gross et al., publiée en 1995, évalue l'efficacité protectrice du vaccin contre la grippe chez les personnes âgées. Les résultats de l'analyse groupée de 20 études de cohortes sont les suivants : [19]

Efficacité de 56% [IC95% : 39-68] pour prévenir les syndromes grippaux (9.043 patients).

Efficacité de 53% [IC95% : 35-66] pour prévenir la pneumonie (24.774 patients).

Efficacité de 50% [IC95% : 28-65] pour prévenir l'hospitalisation (24.224 patients).

Efficacité de 68% [IC95% : 56-76] pour la prévention du décès (29.928 patients).

Selon les auteurs, malgré la rareté des ECR en 1995, les nombreuses études confirment que le vaccin antigrippal réduit les risques de pneumonie, d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées au cours d'une épidémie lorsque les souches vaccinales correspondent aux virus circulants, justifiant la vaccination annuelle de cette catégorie d'âge.

CHEZ LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

La méta-analyse Cochrane de Thomas et al., publiée en Juin 2016, identifie les études examinant l'impact d'une politique favorisant ou non la vaccination des travailleurs de la santé (TDS) sur l'incidence de la grippe et de ses complications chez les individus de plus de 60 ans résidant dans des établissements de soins de longue durée. L'analyse de 4 ECR et une étude de cohorte retrouve : [4]

Pas de réduction significative du nombre de grippe prouvée chez les personnes âgées résidant dans des établissements où la vaccination a été offerte aux TDS comparé à ceux où aucune vaccination n'était offerte.

La différence de risque (RD) est égal à 0 [IC95% : -0.03 à 0.03] (2 études ; 752 participants; Faible niveau de preuve).

Pas de réduction significative des infections respiratoires basses dans les établissements prônant la vaccination des TDS, passant de 6% à 4%, soit RD = -0.02 [IC95% : -0.04 à 0.01] (Une étude ; 1059 personnes ; niveau de preuve modérée).

Pas de réduction significative sur le nombre de personnes âgées hospitalisées pour maladie respiratoire, RD = 0 [IC95% : -0.02 à 0.02] (une étude; 3400 participants; faible niveau de preuve).

Pas de réduction significative du nombre de décès pour infection respiratoire basse. Les données, très hétérogènes, n'ont pas permis de combiner les résultats pour la méta-analyse (très faible niveau de preuve).

Les données concernant les décès toutes causes confondues n'ont pas pu être combinées.

L'effet des programmes de vaccination sur ces critères reste incertain devant la très faible qualité des preuves et les nombreux biais. Parmi eux, on retrouve notamment un biais de performance : le taux de vaccination chez les TDS dont la vaccination était offerte variait de 43 à 67% alors que le groupe TDS contrôle avait jusqu'à 33% de travailleurs vaccinés. S'ajoutent des biais statistiques, liés à des variations de taux de vaccination chez les personnes âgées selon les établissements. De plus, les autres mesures de lutte contre la grippe (lavage des mains, port du masque, utilisation d'antiviraux...) n'ont pas été rapportées dans ces études.

Les auteurs concluent que la revue n'a pas permis d'identifier de preuve concluante de bénéfice des programmes de vaccination chez les TDS sur les personnes âgées en institution de plus de 60 ans. Des ECR de haute qualité sont requis pour diminuer les nombreux biais relevés et tester la combinaison de plusieurs interventions (lavage des mains, port de masque, mise en isolement, éviction du personnel soignant malade etc.).

La revue systématique de Kliner et al., publiée en 2016, examine les revues systématiques évaluant l'intérêt de la vaccination des travailleurs de santé. Parmi les 11 revues incluses : [27]

La première revue systématique conclut à l'absence de bénéfice significatif de la vaccination des TDS sur le patient (concernant la grippe confirmée, les hospitalisations et les décès). ([4] version antérieure)

La 2e revue conclut à un "effet protecteur probable pour les patients" (efficacité significative sur le syndrome pseudo-grippal), et que ces données suffisent pour soutenir la politique de vaccination.

La dernière ([8]) conclut que la vaccination des TDS "peut améliorer la sécurité des patients" (Réduction du syndrome grippal et de la mortalité toutes causes, voir ci dessous).

Les auteurs estiment que les preuves sont nuancées, et que les conclusions faites par les différents auteurs sont contradictoires et peu claires.

La méta-analyse de Ahmed et al., publiée en 2014, évalue l'effet de la vaccination des professionnels de santé sur la grippe, l'hospitalisation et la mortalité chez les patients en établissements de santé. 4 ECR et 4 études observationnelles ont été inclus. Les principaux résultats sont : [8]

Une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues : RR = 0.71 [IC95% : 0.59-0.85] (sur 8468 sujets) soit une réduction de 29% des décès. (preuves de qualité modérée)

Une réduction significative des syndromes pseudo-grippaux : RR = 0.58 [IC95% : 0.46-0.73] (preuves de faible qualité ; 7031 participants), soit une réduction de 42% des maladies.

Les estimations groupées pour le taux d'hospitalisation toutes causes confondues (RR = 0.91 [IC95% : 0.69-1.19] ; 5972 sujets) et la grippe confirmée en laboratoire (RR=0.80 [IC95% : 0.31-2.08] ; 752 sujets) n'étaient pas statistiquement significatives (preuves de faible qualité).

Les études observationnelles sont en faveur d'une réduction des syndromes pseudo-grippaux (sauf une étude non significative).

Les résultats montrent que la vaccination réduit la mortalité et les syndromes pseudo-grippaux chez les patients des établissements de santé avec des preuves de qualité modérée à faible.

La revue systématique de Dolan et al., publiée en 2012, étudie l'impact de la vaccination contre la grippe et le pneumocoque des PDS sur la protection des patients à risques accrus de maladie respiratoire aiguë. 20 études ont été incluses portant toutes sur la vaccination antigrippale, et la plupart dans des établissements de soins de longue durée. Les critères de jugement étaient : consultation pour infection respiratoire aiguë, pour grippe, pour syndrome grippal, mortalité spécifique et hospitalisation. De nombreux résultats vont dans le même sens (notamment pour les consultations pour infections respiratoires aiguës, syndromes grippaux et gripes), suggérant que la vaccination antigrippale des PDS offre probablement une protection aux patients vulnérables. Cependant, les preuves de cette efficacité indirecte sont limitées et ne permettent pas d'extrapoler avec certitude à d'autres groupes de patients à risque (comme ceux de court séjour ou à domicile).[12]

La revue systématique de Michiels et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité et les risques des vaccins antigrippaux inactivés dans les différents groupes d'âge. [21] Concernant les professionnels de santé, une seule revue systématique

a été incluse et correspond à l'ancienne version de Thomas et al. : elle ne retrouve pas d'efficacité significative de la vaccination des TDS sur la grippe confirmée chez les personnes âgées vaccinées ou non, ni contre le syndrome grippale clinique ni sur la mortalité. En revanche, une étude retrouve une efficacité de 34% sur la mortalité totale. Ce résultat contradictoire peut suggérer un biais inexplicé.

La revue systématique de Ferroni et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité des vaccins sur la prévention de la grippe et ses complications chez les enfants, adultes, TDS et personnes âgées institutionnalisées. Concernant les programmes de vaccination des travailleurs de santé :[23]

Pas d'effet significatif sur les décès par pneumonie (1 ECR) mais efficacité significative sur la mortalité toute cause (1 ECR).

Pas d'effet significatif sur la grippe confirmée (2 ECR) ni sur la pneumopathie (1 ECR)

La revue systématique de Burls et al., publiée en 2006, évalue l'impact de la vaccination des TDS sur la prévention de la grippe et la mortalité des patients ainsi que l'impact économique. 18 essais ont été inclus, et deux ont évalué l'impact de la vaccination sur la mortalité des patients : [24]

Le premier ECR retrouve une diminution de la mortalité de 17% à 10% (soit OR = 0.56 [IC95% : 0.4-0.8] ; 1059 sujets).

Le second n'est pas significatif après ajustement sur tous les facteurs confondants (OR = 0.61 [IC95% : 0.36-1.04] ; 1432 sujets).

Les auteurs concluent que la vaccination des TDS pourrait apporter une protection indirecte aux patients à haut risque. Cependant, les résultats sont d'une faiblesse majeure et difficilement généralisables.

CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

La revue systématique et méta-analyse de Restivo et al., publiée en mars 2018, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-grippale dans les populations à risque correspondant notamment aux enfants, aux femmes enceintes, aux professionnels de santé et aux personnes âgées. 38 études ont été incluses dont 25 dans la méta-analyse. Concernant les femmes enceintes, seule une analyse qualitative a pu être réalisée comprenant 2 études :[28]

Une étude cas-témoin américaine révèle une efficacité vaccinale de 57% et 27% contre la grippe confirmée par PCR pour les saisons 2010-11 et 2011-12 respectivement.

Une cohorte rétrospective australienne rapporte une efficacité vaccinale de 81% [IC95%: 31-95%] sur la consultation aux urgences pour grippe et de 65% [IC95%: 3-87%] sur l'hospitalisation pendant la saison 2012-2013.

La méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., mise à jour en février 2018, évalue l'efficacité et la nocivité des vaccins antigrippaux chez les adultes en bonne santé, y compris les femmes enceintes. Concernant ces dernières, contre placebo ou absence de vaccination :[2]

Les études observationnelles montrent une efficacité du vaccin contre le syndrome grippal chez les femmes enceintes de 24% [IC95%: 11-36] (soit 94 femmes enceintes à vacciner pour éviter un cas). Elles retrouvent également une efficacité contre la grippe chez les nouveau-nés de femmes vaccinées de 41% [IC95%: 6-63] (soit 27 femmes enceintes à vacciner pour prévenir un cas de grippe chez le nouveau-né).

Les données des essais cliniques (2 études) retrouvent une efficacité du vaccin inactivé contenant H1N1pdm09 contre la grippe chez la mère (EV = 50% [IC95% : 14-71] ; NSV = 55) et le nourrisson (EV = 49% [IC95% : 12-70]; NSV = 56) jusqu'à 6 mois, mais pas sur le syndrome pseudo-grippal.

Les auteurs concluent que les effets du vaccin contre la grippe et le syndrome pseudo grippal chez les mères et les nouveau-nés sont plus faibles que les effets observés dans les autres populations de cette revue-

La méta-analyse de Nunes et al., publiée en 2016, évalue l'effet du vaccin inactivé (saisonnier et pandémique) sur l'issue de la grossesse : les taux de prématurité, le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), et le faible poids de naissance. 5 études de cohortes ont été incluses pour le VTI. Les principaux résultats concernant le vaccin saisonnier sont: [16]

Une diminution du taux de prématurité chez les femmes vaccinées pendant la grossesse comparativement aux non vaccinées (OR= 0.87 [IC95%: 0.77-0.98]).

Une diminution également du taux de faible poids de naissance : OR= 0.74 [IC95% : 0.61-0.88].

Aucun impact significatif de la vaccination sur le taux de petits poids pour l'âge gestationnel.

La méta-analyse conclut à la sécurité de la vaccination antigrippale pendant la grossesse, voire à un effet bénéfique sur les issues de la grossesse.

La revue systématique Cochrane de Salam et Al., publiée en juin 2015, évalue l'impact de la vaccination antigrippale et contre l'Hib en cours de grossesse sur la santé maternelle, néonatale et infantile comparée à un placebo ou l'absence de vaccination. Un seul ECR de 2014 (sur 2116 femmes et 2049 nouveau-nés ; faible risque de biais) a été inclus concernant le VTI pendant la grossesse et retrouve : [20]

Réduction significative uniquement concernant le nombre de cas de gripes confirmées par RT-PCR chez les femmes : RR = 0.50 [IC95% : 0.29-0.86] ainsi que chez les nourrissons : RR = 0.51 [IC95% : 0.30-0.88].

Pas de différence significative entre la vaccination et le groupe témoin concernant :

- La mortalité maternelle : RR = 4.96 [IC95% : 0.24 - 103.24], ni la mortalité périnatale (décès au cours de la 1ère semaine de vie) : RR = 1.32 [IC95% : 0.73 - 2.38] ni la mortalité infantile (175 premiers jours de vie) : RR = 0.71 [IC95% : 0.37 - 1.37]. Les preuves sont toutes de qualité modérée.
- Le syndrome pseudo-grippal chez les femmes : RR = 0.96 [IC95% : 0.79 - 1.16] ni chez leurs nourrissons : RR = 1.02 [IC95% : 0.94 - 1.09].
- Les maladies respiratoires chez les femmes : RR = 0.97 [IC95% : 0.91-1.04] ni chez leurs nourrissons : RR = 1.01 [IC95% : 0.95-1.07] ; preuves de haute qualité.

- L'hospitalisation maternelle quelle que soit l'infection : RR = 2.27 [IC95% : 0.94-5.49] ou l'hospitalisation néonatale (28 jours) pour sepsis : RR = 1.60 [IC95% : 0.73-3.50] ; preuves de qualité modérée.

Il n'y a pas eu de différence significative également concernant les critères de jugement secondaires comprenant : l'impact sur la grossesse (fausse couche, accouchement prématuré, mortinatalité) et sur les hospitalisations des femmes ou des nourrissons pour une infection respiratoire.

Les auteurs concluent, au vu de la vaste étude de bonne qualité, en la réduction de la grippe confirmée chez les femmes immunisées et leur nourrisson. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur l'intérêt de la vaccination durant la grossesse sur les critères de jugement importants (mortalité, hospitalisation, infection respiratoire).

La revue systématique de Manske JM, publiée en 2014, examine les données disponibles sur l'efficacité du vaccin antigrippal pendant la grossesse chez la femme enceinte et les nourrissons. Les principales conclusions issues des 10 études incluses sont : [25]

Les preuves d'une efficacité clinique du vaccin saisonnier chez la femme enceinte sont faibles puisque seul un ECR retrouve une significativité sur le syndrome grippal (EV = 36%) sur les 4 études incluses. De plus, il n'y a pas de preuves sur la réduction du taux d'hospitalisation ou de pneumonie.

Concernant les nourrissons, seules 4 études sur les 7 incluses rapportent une efficacité sur la grippe confirmée, qui reste très variable, allant de 41 à 91.5%. De même, seules 2 des 4 études incluses étudiant le taux d'hospitalisation retrouvent une réduction significative.

L'auteur conclut que les données indiquent la faiblesse des fondements de la recommandation du VTI chez la femme enceinte (données limitées et variables). La vaccination semble protéger le nourrisson mais cette protection indirecte (variable selon les études) reste à confirmer.

La revue systématique de Michiels et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité et les risques des vaccins antigrippaux inactivés dans les différents groupes d'âge. Concernant les femmes enceintes, la vaccination pourrait être bénéfique pour leurs nouveau-nés selon le seul ECR inclus (qui comparait le vaccin antigrippal au vaccin antipneumococcique pendant la grossesse) : [21]

Efficacité de 63% [IC95% : 5-85] sur la grippe confirmée en laboratoire et de 29% [IC95% : 7-46] sur le syndrome grippal clinique chez les nouveau-nés.

Efficacité de 36% [IC95% : 4-57] sur le syndrome grippal clinique chez la mère.

Pas de données sur le taux d'hospitalisation, de pneumonie ni sur la mortalité.

Cependant, la plupart des études se déroulent dans des pays subtropicaux et moins développés. Les auteurs estiment que des études de haute qualité sont nécessaires pour confirmer ces effets dans les régions tempérées.

CHEZ LES ADULTES EN BONNE SANTÉ

La méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., mise à jour en février 2018 (1ère publication en 1999), évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les adultes en bonne santé comparés au placebo ou à l'absence de vaccination. Les résultats, basés sur 52 essais cliniques inclus soit plus de 80 000 personnes, sont les suivants : [2]

Réduction de la grippe dans le groupe vacciné (2.3% chez les non-vaccinés VS 0.9% dans le groupe vacciné). L'efficacité du vaccin est de 59% contre la grippe (RR = 0.41 [IC95% : 0.36-0.47], preuve de qualité modérée, 25 études sur 71 221 participants). Le nombre d'adultes à vacciner pour éviter un cas de grippe est de 71.

Réduction du syndrome grippal dans le groupe vacciné (21.5% chez les non-vaccinés VS 18.1% chez les vaccinés). L'efficacité du vaccin est de 16% contre le syndrome grippal (ou RR = 0.84 [IC95% : 0.75-0.9] ; 16 études soit 25 795 participants, preuve de qualité modérée). Le nombre d'adultes à vacciner pour éviter un syndrome grippal est de 29.

Réduction des jours pour arrêt maladie : la vaccination permettrait en moyenne d'économiser 0.04 jours de travail, selon le modèle à effets fixes (-0.04 jours [IC95% : -0.06 à -0.01]). Cependant, l'hétérogénéité est élevée et le résultat est non significatif dans le modèle à effets aléatoires (-0.04 jours [IC95% : -0.14 à 0.06] ; preuve de faible qualité).

Résultat non significatif sur la réduction du risque d'hospitalisation (RR = 0.96 [IC95% : 0.85-1.08] ; 11.924 participants, preuve de faible qualité). Aucune étude ne rapporte de cas de pneumonies. Aucune influence sur la prescription d'antibiotique n'est retrouvée.

Les auteurs concluent, sur la bases des essais randomisés, à une efficacité modeste du vaccin inactivé contre la grippe et le syndrome grippal chez les adultes en bonne santé. Les preuves sont insuffisantes pour conclure à une diminution du taux d'hospitalisation ou des jours d'arrêt de travail. Les données des études observationnelles incluses dans les versions précédentes (notamment 2014) n'ont pas été mises à jour car leur qualité incertaine ne permettait en rien de conclure.

La revue systématique et méta-analyse de Rondy et al., publiée en 2017, évalue l'efficacité du vaccin anti-grippal sur l'hospitalisation liée à la grippe confirmée biologiquement chez les adultes et personnes âgées. 30 études ont été incluses. Chez les adultes, entre 2010-11 et 2004-15 : [29]

L'efficacité vaccinale regroupée est de 51% [IC95%: 44-58] contre tous types de grippes confondus.

L'efficacité vaccinale sur les hospitalisations aux sous types est la suivante :

- 55% [IC95%: 34-76] pour la grippe A(H1n1)pdm09 ;
- 50% [IC95%: 38-62] pour la grippe A(H3N2), et est restée significative en cas de mauvais appariement;
- 45% [IC95%: 8-81] pour les grippes B.

Les auteurs concluent que chez les personnes vaccinées, les vaccins antigrippaux pourraient prévenir près de la moitié des hospitalisations liées à la grippe confirmée.

La méta-analyse de Belongia et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité du vaccin antigrippal selon le type et le sous-type de virus à partir des études de conception test-négatif. Chez les adultes en âge de travailler, l'efficacité vaccinale groupée par rapport aux témoins négatifs, sur les saisons de 2005 à 2015, est de : [9]

35% [IC95% : 14 à 51] pour H3N2, variable d'une saison à l'autre; (sans restriction d'âge, l'efficacité vaccinale est de 33% [IC95% : 26 à 39])

73% [IC95% : 52 à 84] pour H1N1pdm09; (sans restriction d'âge, l'efficacité vaccinale est de 61% [IC95% : 57 à 65])

54% [IC95% : 16 à 75] pour le type B: (sans restriction d'âge, l'efficacité vaccinale est de 54% [IC95% : 46 à 61])

Les auteurs concluent en une protection substantielle contre le H1N1pdm09 et le type B. La protection contre le H3N2, plus faible, nécessiterait d'améliorer les prochains vaccins afin de générer une plus grande protection.

La méta-analyse de Tricco et al., publiée en 2013, compare l'efficacité des vaccins antigrippaux, lorsqu'ils sont bien appariés ou non aux souches épidémiques circulantes, sur la grippe confirmée en laboratoire. 34 ECR ont été inclus, 11 ECR portent sur le VTI dont 9 chez l'adulte. Concernant le vaccin trivalent inactivé chez l'adulte, la méta-analyse retrouve : [10]

Une protection significative en cas de souches vaccinales appariées aux virus circulants avec une efficacité vaccinale (EV) de 65% [IC95% : 54-73] (8 ECR) et significative en cas de souches mal appariées avec EV = 52% [IC95% : 37-63] (9 ECR).

Pour la grippe A, l'efficacité vaccinale est quasiment identique que les souches soient appariées ou non avec respectivement EV=61% [IC95% : 46-73] (7 ECR) et EV= 64% [IC95% : 23-82] (6 ECR).

Pour la grippe B, la protection contre les souches mal appariées est moindre mais reste significative avec EV = 52% [IC95% : 19-72] (8 ECR) contre 77% [IC95% : 18-94] (4 ECR) en cas de fortes corrélations entre les souches vaccinales et circulantes.

Les auteurs concluent que le VTI peut fournir une protection croisée contre les souches en circulation même si elles ne correspondent pas aux souches vaccinales.

La méta-analyse "parapluie" de Manzoli et al., publiée en 2012, ré-analyse les données de quinze méta-analyses incluses sur l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les enfants, adultes et personnes âgées. Chez les adultes en bonne santé 3 méta-analyses ont été incluses. L'analyse combinée permet de tirer les résultats suivants pour le vaccin inactivé :[22]

L'efficacité varie de 59% à 67% sur la grippe confirmée en laboratoire. La méta-analyse des données trouve une efficacité de 64% [IC95% : 56-70] ; 59.372 sujets

L'efficacité contre la grippe clinique varie de 20 à 23%, effet plus modeste. La méta-analyse globale confirme avec une efficacité de 24% [IC95% : 17-30] ; 42.975 sujets

Les auteurs concluent que l'efficacité des vaccins saisonniers est élevée pour les cas confirmés en laboratoire et modeste pour les syndromes grippaux cliniques.

La méta-analyse de Osterholm et al., publiée en 2012, étudie l'efficacité des vaccins antigrippaux vivants et inactivés pour les différents groupes d'âge sur la prévention de la grippe confirmée (par PCR ou culture virale). [6] Concernant les adultes de 18 à 64 ans : l'analyse montre une efficacité du VTI de 59% [IC95% : 51-67] contre la grippe prouvée, démontrée au cours de 8 des 12 saisons analysées (10 ECR). Les auteurs concluent en une protection modérée contre la grippe confirmée virologiquement, mais qui peut être réduite voire absente pendant certaines saisons.

La méta-analyse de Diazgranados et al., publiée en 2012, étudie l'efficacité du vaccin chez les enfants et les adultes pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire. 30 essais ont été inclus. Les principaux résultats chez les adultes sont : [15]

Une efficacité du vaccin inactivé de 59% [IC95%: 50-66] toutes souches comprises, 70% [IC95%: 55-80] contre les souches appariées et 55% [IC95%: 42-65] contre les souches non appariées.

Une grande différence d'efficacité selon les sous-type :

- contre la grippe AH1N1 : 82% [IC95%: 72-88] si appariés et non significatif si non appariés
- contre la grippe AH3N2 : 58% [IC95%: 4-81] si appariés et non significatif si non appariés
- et contre la grippe B : non significatif (86% [IC95%: -17 à 98]) si appariés et 51% [IC95%: 32-64] si non appariés

Les auteurs concluent que les vaccins antigrippaux sont efficaces, mais que les estimations de l'efficacité dépendent de nombreuses variables, notamment le type de vaccin, l'âge, le degré d'appariement entre les souches circulantes et celles du vaccin, le type de grippe et les méthodes de détermination des cas.

La revue systématique de Michiels et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité et les risques des vaccins antigrippaux inactivés dans les différents groupes d'âge. Concernant les adultes en bonne santé: [21]

1) La revue systématique incluse (correspondant à celle de Demichelli [1]) retrouve :

Une efficacité dans la prévention de la grippe confirmée en laboratoire (preuve de grade A) avec une efficacité de 73% [IC95%: 54-84] en cas de souches bien appariées et 44% [IC95%: 23-59] si mal appariées.

En revanche, l'efficacité sur le syndrome grippal (clinique) n'était que de 30% [IC95%: 17-41] si les souches sont bien appariées, et non significative en cas de mauvais appariement.

L'absence de preuve d'efficacité sur les pneumonies, le taux d'hospitalisation et la mortalité.

2) 5 des 6 autres essais supplémentaires retrouvent des résultats similaires sur la grippe confirmée.

La revue systématique de Ferroni et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité des vaccins sur la prévention de la grippe et de ses complications chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. Concernant les adultes en bonne santé vaccinés comparés au groupe non vacciné (placebo ou absence de vaccination), l'analyse retrouve (1 revue systématique de 15 ECR et 4 ECR supplémentaires) : [23]

Une efficacité de la vaccination sur la grippe confirmée par le laboratoire (preuves de qualité élevée) avec une efficacité selon les études variant entre 44% et 83.8% (19 ECR).

Une légère efficacité sur la réduction du temps de travail (preuves de faible qualité) (1 seul ECR sur les 5 inclus).

L'absence de preuve d'efficacité sur la réduction des hospitalisations (4 ECR non significatifs ; preuves de qualité moyenne), sur les pneumonies ni sur la mortalité (aucune donnée).

CHEZ LES ENFANTS EN BONNE SANTÉ

La revue systématique et méta-analyse de Restivo et al., publiée en mars 2018, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-grippale dans les populations à risque correspondant notamment aux enfants, aux femmes enceintes, aux professionnels de santé et aux personnes âgées. 38 études ont été incluses dont 25 dans la méta-analyse. Concernant les enfants, la méta-analyse retrouve : [28]

Une EV de 39% [IC95: 32-46] sur les consultations pour grippe en ambulatoire ou aux urgences (7 études) ;

Une EV de 57% [IC95%: 30-74] sur l'hospitalisation liée à la grippe (9 études).

La méta-analyse Cochrane de Jefferson et al., mise à jour en février 2018 (1ère publication en 2007), évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les enfants de moins de 16 ans en bonne santé. 41 essais cliniques ont été inclus, soit plus de 200.000 enfants. La méta-analyse retrouve (concernant le vaccin inactivé) : [3]

Une réduction du risque de grippe dans le groupe vacciné (30% dans le groupe non vacciné VS 11% dans le groupe vacciné). L'efficacité vaccinale est donc de 64% sur la grippe (RR = 0.36 [IC95% : 0.28-0.48] ; sur 1628 enfants ; preuves de haute qualité). Cela représente 5 enfants à vacciner pour prévenir 1 cas de grippe.

Une réduction du risque de syndrome grippal dans le groupe vacciné (28% dans le groupe non vacciné VS 20% chez les vaccinés) chez les enfants de plus de deux ans. L'efficacité vaccinale est donc de 28% sur le syndrome grippal (RR=0.72 [IC95% : 0.65-0.79] ; sur 19 044 enfants ; preuves de qualité modérée). Cela représente 12 enfants à vacciner pour prévenir 1 cas de syndrome grippal.

Un résultat non significatif sur risque d'otite moyenne aiguë (RR = 1.15 [IC95% : 0.95-1.40], preuve de qualité modérée).

Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'effet des vaccins sur l'absentéisme scolaire. Aucune étude n'étudie le temps de travail perdu des parents ou le taux d'hospitalisation.

Les auteurs concluent que, chez les enfants âgés de 2 à 16 ans, **les vaccins inactivés réduisent le risque de grippe et réduiraient les syndromes grippaux**. Les essais contrôlés chez les enfants de moins de deux ans étaient trop peu nombreux pour conclure. Les études observationnelles incluses dans les versions précédentes (2011) n'ont pas été mises à jour car leur faiblesse méthodologique ne permettait pas de conclure.

La méta-analyse Cochrane de Norhayati et al., publiée en octobre 2017, étudie l'efficacité du vaccin antigrippal sur la survenue d'otites moyennes aiguës (OMA) chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans, comparé au groupe non vacciné (placebo ou absence de vaccination). L'analyse des 11 essais (portant sur 17.123 enfants) retrouve : [5]

L'absence d'effet significatif sur le risque d'OMA dans les six mois (RR = 0.84 [IC95% : 0.69-1.02] ; 4 essais sur 3134 enfants; preuve de faible qualité).

Une réduction significative de l'utilisation d'antibiotiques de 11% chez les enfants vaccinés: RR = 0.70 [IC95% : 0.59-0.83] (2 essais, 1223 enfants, preuve de qualité modérée).

Les auteurs concluent que le vaccin entraînerait une légère réduction de l'OMA (malgré un résultat non significatif), mais n'est pas suffisante pour promouvoir à elle seule la vaccination antigrippale chez l'enfant. Des recherches supplémentaires sont nécessaires devant le niveau de preuve insuffisant.

La méta-analyse de Mertz et al., publiée en 2016, étudie "l'effet troupeau" des programmes de vaccination sur la prévention de la grippe chez les sujets contacts, en dehors des centres de santé (étude des contacts dans les écoles, les communautés et le foyer familial).[7] Dans les 9 ECR inclus, 8 sont réalisés chez l'enfant. Parmi les 6 ECR inclus dans la méta-analyse, aucun effet de troupeau statistiquement significatif sur l'occurrence de la grippe dans les contacts n'a pu être trouvée (OR = 0,62 [IC95% : 0,34-1,12]), sauf dans une seule étude où la vaccination a été effectuée dans une communauté huttérite. Un effet significatif est retrouvé dans les 4 études observationnelles (OR = 0,57 [IC 95% : 0,43-0,77]). Cependant, les auteurs estiment que les preuves sont trop limitées pour conclure dans quel contexte un effet troupeau peut ou non être atteint.

La méta-analyse de Belongia et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité du vaccin antigrippal selon le type et le sous-type de virus à partir des études de conception test-négatif. Chez les enfants, l'efficacité vaccinale groupée ($[1 - OR] \times 100\%$) par rapport aux témoins négatifs, sur les saisons de 2005 à 2014, est de : [9]

43% [IC95% : 28 à 55] pour H3N2, variable d'une saison à l'autre ;

69% [IC95% : 49 à 81] pour H1N1pdm09 ;

56% [IC95% : 38 à 69] pour le type B.

Les auteurs concluent en une protection substantielle contre le H1N1pdm09 et le type B. La protection contre le H3N2 est plus élevée chez les enfants que chez les sujets âgés.

La méta-analyse de Luksic et al., publiée en 2013, étudie l'efficacité du vaccin saisonnier chez les enfants en bonne santé jusqu'à 18 ans. Les principaux résultats concernant les vaccins inactivés sont les suivants : [\[14\]](#)

une efficacité significative sur la grippe confirmée lorsque les souches vaccinales et circulantes sont correspondantes : EV = 67.3% [IC95% : 58.2-77.9] avec un modèle à effets aléatoires.

Une efficacité significative contre la maladie pseudo-grippale de 32.5% [IC95% : 20.0-52.9] en utilisant un modèle à effet aléatoire.

En revanche, les données concernant la réduction du taux d'hospitalisation sont très limitées et ne permettent pas de conclure.

Les auteurs concluent en une grande efficacité contre la grippe confirmée mais moindre contre la maladie pseudo-grippale.

La méta-analyse "parapluie" de Manzoli et al., publiée en 2012, ré-analyse les données de quinze méta-analyses incluses sur l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les enfants, adultes et personnes âgées. Chez les enfants, 5 méta-analyses ont été incluses. L'analyse combinée permet de tirer les résultats suivants pour le vaccin inactivé : [\[22\]](#)

Une efficacité sur la grippe confirmée au laboratoire variant de 59 à 65% selon les méta-analyses, avec une efficacité globale de 60% [IC95% : 45-70] (sur 5008 enfants).

Une efficacité sur la grippe clinique variant de 33% à 38% selon les études, avec une efficacité globale de 38% [IC95% : 28-47] (sur 21.358 enfants).

L'absence d'effet significatif sur le taux d'otite moyenne aiguë.

L'efficacité des vaccins saisonniers est élevée pour les cas confirmés en laboratoire et modeste pour les syndromes grippaux cliniques. Pour les enfants de moins de 2 ans, les données probantes sur l'efficacité du vaccin inactivé demeurent rares.

La méta-analyse de Osterholm et al., publiée en 2012, étudie l'efficacité des vaccins antigrippaux vivants et inactivés pour les différents groupes d'âges sur la prévention de la grippe confirmée par PCR ou culture virale exclusivement. [6] Concernant les enfants de 6 mois à 2 ans, seul un ECR a été inclus retrouvant **une efficacité du VTI de 66%** [IC95% : 34-82] la première année mais non significative la deuxième année avec des souches bien appariées.

La méta-analyse de Diazgranados et al., publiée en 2012, étudie l'efficacité des vaccins inactivés et vivants chez les enfants et adultes pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire. Les principaux résultats, concernant le VTI chez les enfants, sont : [15]

Une efficacité globale du vaccin inactivé de 48% [31-61] toutes souches comprises.

Une efficacité si les souches sont appariées de 43% [14-63] mais non significatif en cas de mauvais appariement (47% [-63 à 83]).

L'efficacité du vaccin vivant atténué est meilleure que le VTI chez l'enfant (80% contre 48%) mais il n'est pas disponible en France. C'est le phénomène inverse chez l'adulte.

Les auteurs concluent que les vaccins antigrippaux sont efficaces, mais que les estimations de l'efficacité dépendent de nombreuses variables, notamment le type de vaccin, l'âge, le degré d'appariement des souches circulantes au vaccin, le type de grippe et les méthodes de détermination des cas.

La revue systématique de Michiels et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité et les risques des vaccins antigrippaux inactivés dans les différents groupes d'âge. Concernant les vaccins inactivés chez les enfants en bonne santé : [\[21\]](#)

1) Selon la revue de Jefferson et al. citée ci dessus [3] :

On retrouve une efficacité de 69% [IC95%: 55-78] sur la grippe confirmée en laboratoire chez les enfants de plus de 6 ans (grade B), mais aucune efficacité démontrée avant l'âge de 2 ans.

L'efficacité dans la prévention des infections pseudo-grippales, tous âges confondus, n'est que de 36% [IC95%: 24-46], sans preuve avant l'âge de 2 ans.

La revue ne retrouve pas de preuve sur l'absentéisme scolaire, l'OMA et la pneumonie.

2) Suite à cette revue, 3 essais ont été inclus. Un essai retrouve une efficacité contre la grippe confirmée, le second un résultat non significatif et le 3e retrouve une réduction de la grippe chez les non vaccinés par protection indirecte.

La revue systématique de Ferroni et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité des vaccins sur la prévention de la grippe et ses complications chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. [23]-Concernant les enfants de plus de 2 ans vaccinés par le VTI, comparé au groupe non vacciné (placebo ou absence de vaccination), la revue retrouve :

Une efficacité du VTI pour réduire le syndrome grippal: RR = 0.64 [IC95% : 0.29-0.76] (5 ECR sur 118 560 enfants) mais les preuves sont de très faible qualité ; et la grippe confirmée pour 5 des 7 ECR.

Une efficacité sur la réduction de l'absentéisme scolaire de plus de 4 jours chez les enfants de 1 à 6 ans: RR 0.14 [IC95% : 0.07-0.27] (1 ECR sur 344 enfants ; preuves de faible qualité).

L'absence de preuve de réduction du taux d'hospitalisation, de pneumonie (1 ECR) ni de décès (aucune donnée).

La méta-analyse de Negri et al., publiée en 2005, analyse l'efficacité du vaccin antigrippal chez les enfants en bonne santé. 13 ECR ont été inclus. Concernant le vaccin inactivé, les principaux résultats sont : [17]

Efficacité de 65% [IC95% : 45-77] contre la grippe confirmée par culture et de 63% [IC95% : 43-76] contre la grippe confirmée par sérologies.

Efficacité de 33% [IC95% : 22-42] contre la grippe clinique.

AUTRES

La revue systématique et méta-analyse de Young et al., publiée en 2018, étudie la durée de protection conférée par la vaccination anti-grippale à partir des études cas-témoins à test négatif (*schéma d'étude comparant l'efficacité du vaccin en séparant les sujets atteints de syndromes grippaux avec une grippe confirmée (test positif) de ceux sans grippe confirmée (test négatif)*). 14 études ont été incluses et des méta-analyses ont été effectuées pour comparer l'efficacité vaccinale dans les 15 à 90 jours suivant la vaccination à celle dans les 91 à 180 jours suivants. La baisse d'efficacité entre ces deux périodes est de : [30]

-33% [IC95%: -57;-12] contre le sous-type A(H3) (11 études ; preuve modérée)

-19% [IC95%: -33;-6] contre les sous-types B (6 études ; preuve faible)

non significative en revanche contre le sous-type A(H1) (5 études ; preuve faible)

Les auteurs concluent que les preuves confirment la diminution de l'efficacité vaccinale contre les souches A(H3) et B au cours des 6 mois suivant la vaccination.

Cependant, d'autres facteurs pourraient interférer, comme un moins bon appariement des souches circulantes au fur et à mesure de l'épidémie par émergence de nouveaux sous-types, l'instauration d'une immunité de groupe bénéficiant aussi aux non vaccinés et diminuant l'efficacité relative du vaccin et la moins bonne puissance des études réalisées en fin d'épidémies de grippe.

- SOURCES

Méta-analyses et revues systématiques

1. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for

- preventing influenza in the elderly. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 3. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 4. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 10 févr 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 5. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 6. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* janv 2012;12(1):36-44. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 7. Mertz D, Fadel SA, Lam P-P, Tran D, Srigley JA, Asner SA, et al. Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Euro Surveill.* 20 oct 2016;21(42). (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 8. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis.* janv 2014;58(1):50-7. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 9. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* août 2016;16(8):942-51. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 10. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 25 juin 2013;11:153. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)
 11. Young B, Zhao X, Cook AR, Parry CM, Wilder-Smith A, I-Cheng MC. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 05 2017;35(2):212-21. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)
 12. Dolan et al. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/22840895> (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
 13. Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med.* mars 2017;5(3):200-11. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 14. Lukšić I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* avr 2013;54(2):135-45. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 15. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine.* 17 déc 2012;31(1):49-57. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 16. Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The Effects of Influenza Vaccination during Pregnancy on Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* sept 2016;33(11):1104-14. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 17. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine.* 22 avr 2005;23(22):2851-61. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
 18. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine.* 15 mars 2002;20(13-14):1831-6. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
 19. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1 oct 1995;123(7):518-27. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
 20. Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 10 févr 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
 21. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza

- vaccines in different target groups. *Vaccine*. 15 nov 2011;29(49):9159-70. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
22. Manzoli L, Ioannidis JPA, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. juill 2012;8(7):851-62. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
 23. Ferroni E, Jefferson T. Influenza. *BMJ Clin Evid*. 21 oct 2011;2011.(Prisma ●●○; Amstar ●●○)
 24. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine*. 8 mai 2006;24(19):4212-21.(Prisma ●●○; Amstar ●●○)
 25. Manske JM. Efficacy and effectiveness of maternal influenza vaccination during pregnancy: a review of the evidence. *Matern Child Health J*. sept 2014;18(7):1599-609. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
 26. Lang P-O, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging*. 2012;7:55-64. (Prisma ●○○; Amstar ●○)
 27. Kliner M, Keenan A, Sinclair D, Ghebrehewet S, Garner P. Influenza vaccination for healthcare workers in the UK: appraisal of systematic reviews and policy options. *BMJ Open* [Internet]. 13 sept 2016;6(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030547/>(Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 28. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother*. 04 2018;14(3):724-35. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 29. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect*. 2017;75(5):381-94. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
 30. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI-C. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 14 févr 2018;217(5):731-41. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Avis des institutions

La vaccination contre la grippe saisonnière a pour objectif principal d'éviter les formes graves de la maladie et ses complications. [9]

INSTITUTIONS MONDIALES

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à travers son site internet [1], affirme que le moyen le plus sûr de se prémunir de la maladie est la vaccination. Cependant, l'immunité s'estompe avec le temps nécessitant une vaccination annuelle. Chez les adultes en bonne santé, le vaccin assure une protection même lorsque les virus en circulation ne sont pas exactement les mêmes que ceux du vaccin. Chez les personnes âgées, il est moins efficace pour prévenir la maladie mais réduit sa gravité et l'incidence des complications et des décès.

Dans le relevé épidémiologique hebdomadaire de novembre 2012, l'OMS estime concernant le vaccin trivalent inactivé [5]:

L'efficacité du vaccin chez les individus de moins de 65 ans est de 70 à 90%, à condition que les antigènes vaccinaux correspondent aux virus grippaux en circulation. En revanche, l'efficacité chez les personnes de plus de 65 ans est au mieux modeste.

L'efficacité est également prouvée chez les sujets atteints de BPCO et les sujets âgés atteints de comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires, rénales, hépatiques, pulmonaires ou immunodépression) avec des preuves de bonne qualité mais limitées.

Des données limitées indiquent que la vaccination des enfants et des adolescents peut non seulement les protéger, mais aussi apporter une protection indirecte aux proches non vaccinés (immunité collective).

La vaccination antigrippale pendant la grossesse protège contre la grippe à la fois chez la femme enceinte et l'enfant à naître (résultats basés principalement sur un ECR conduit au Bangladesh en 2004-2005).

Il existe des preuves scientifiques d'un effet protecteur de la vaccination du personnel soignant contre l'infection grippale (efficacité de 88% [IC95%: 59-96] contre la grippe confirmée), mais les preuves sont plus faibles concernant la diminution de la morbidité et la mortalité parmi les résidents des unités de soins de longue durée pour personnes âgées.

Dans le relevé épidémiologique hebdomadaire de août 2005 [9], l'OMS estime que :

Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la vaccination peut réduire de 25% à 39% le nombre des hospitalisations et il a été démontré qu'elle réduit la mortalité globale de 39% à 75% pendant les saisons de grippe.

Chez les personnes institutionnalisées, la vaccination antigrippale peut diminuer le nombre d'hospitalisation (toutes causes) d'environ 50%, le risque de pneumonie d'environ 60%, et le risque de décès (toutes causes) de 68%.

Les VTI ont une efficacité élevée chez l'enfant de plus de 6 ans mais sont peu protecteurs chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'OMS recommande la vaccination annuelle pour : les femmes enceintes à n'importe quel stade de leur grossesse, les enfants de 6 mois à 5 ans, les personnes de plus de 65 ans, les personnes souffrant d'affections chroniques et les agents de santé.

INSTITUTIONS FRANCAISES

Les données disponibles selon l'institution Santé Publique France sont les suivantes :[2]

L'efficacité sérologique est de l'ordre de 60 à 90%, selon le type de vaccin et l'individu (âge, comorbidités). La persistance des anticorps est limitée dans le temps.

L'efficacité épidémiologique est difficile à chiffrer, d'autant que les patients vaccinés peuvent avoir un syndrome grippal lié à un autre virus que Myxovirus Influenzae.

L'efficacité est mal évaluée chez l'enfant et aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité avant l'âge de 1 an.

Concernant le bilan de la saison 2016-2017, l'étude I-Move a estimé en Europe : [3]

- Une efficacité vaccinale modérée en population générale de 38.0% [IC95%: 21.3-51.2] ;
- Une efficacité faible pour l'ensemble des groupes à risque de 25,7% [IC95%: 1.5-43.9], et non significative chez les personnes de plus de 65 ans: 23.4% [IC95%: -15.4-49.1] ;
- Un effet non significatif chez les personnes hospitalisées pour grippe de plus de 65 ans, estimé à 2.5% [IC95% : -43.6-33.8].

Le ministère de la santé, à travers un communiqué destiné aux professionnels de santé en 2015, informe que : [6]

La stratégie vaccinale a pour objectif avant tout de réduire le risque de décès et de complications graves en cas de grippe chez les sujets à risque.

L'efficacité du vaccin est variable selon les années, selon les souches et selon les âges, mais reste globalement modérée.

La vaccination permettrait, selon les estimations de l'InVS (désormais Santé Publique France), en l'état de la couverture vaccinale actuelle, d'éviter 2 000 décès chez les personnes âgées de 65 ans et plus chaque année. Elle en éviterait davantage si la couverture vaccinale pour les personnes à risque était plus importante.

Il faut compter 15 jours après la vaccination avant d'être protégé, pour une persistance des anticorps entre 6 et 9 mois.

Le Haut Conseil de la Santé publique (HSCP), dans son rapport sur la vaccination des personnes âgées de mars 2016, résume les données disponibles de 3 méta-analyses et de l'analyse critique des études de cohorte :[7]

Concernant la réponse immune à la vaccination : elle est diminuée chez la personne âgée de plus de 65 ans par rapport à l'adulte jeune.

Concernant l'efficacité clinique : l'évaluation de l'efficacité vaccinale est limitée par de nombreux biais méthodologiques et le fait que ces études ont été conduites de manière rétrospective, après la mise en place de politique vaccinale (1985 en France). Cependant, prenant en compte les biais, les résultats indiquent :

- Une efficacité significative de la vaccination anti-grippale vis-à-vis de la prévention des décès liés à la grippe et du risque d'hospitalisation pour pneumonie : "l'efficacité du vaccin grippal contre les décès toutes causes confondues chez les personnes âgées de 65 ans et plus a été estimée à 36 % entre juillet 2000 et mai 2009, pour une couverture vaccinale de 63 % en moyenne, ce qui correspond à plus de 2 000 décès évités liés à la grippe."
- Une efficacité modérée de la vaccination vis-à-vis de la prévention des décès toutes causes confondues.

Selon un communiqué conjoint du CNGOF, de la SPILF et du Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes de novembre 2016: [11] La vaccination des femmes enceintes a le double avantage de prévenir les gripes graves à la fois chez la mère (évite environ 50% des cas de grippe et diminue la survenue de complications respiratoires) et chez

l'enfant à naître (persistance des anticorps maternels pendant 3 à 6 mois après la naissance offrant une protection de 40 à 60% contre la grippe).

Selon un communiqué du CNGE publié en novembre 2012 [10], le collège conclut que même si la vaccination a une efficacité limitée, sa balance bénéfice-risque semble favorable chez les personnes (y compris les enfants de plus de 6 mois) ayant des facteurs de risque de grippe grave. Cependant, il attire l'attention des autorités de santé sur la nécessité d'une communication plus transparente sur la vaccination contre la grippe.

INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

Enfin, l'institution américaine CDC (Centers for Disease Control and Prevention) donne également des données d'efficacité similaires aux institutions françaises :[8]

Le vaccin inactivé protège environ 60% des adultes vaccinés sains de moins de 65 ans lorsque la souche vaccinale est similaire à la souche en circulation, mais il est moins efficace chez les personnes âgées.

Chez les personnes âgées, le vaccin inactivé est modérément efficace pour prévenir la survenue de la grippe mais est efficace pour prévenir ses complications : efficacité de 50 à 60 % sur le taux d'hospitalisation et jusqu'à 80% sur le taux de décès.

SOURCES

Littérature grise

1. OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf
3. Données de surveillance / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance>
4. Grippe [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
5. wer8747.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
6. qr_professionnels_de_sante_grippe_2015-2016-2.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/qr_professionnels_de_sante_grippe_2015-2016-2.pdf
7. HCSP. Vaccination des personnes âgées : recommandations [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 mars. Disponible sur:<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=559>
8. Pinkbook | Influenza | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
9. wer8033.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>
10. Grippe saisonnière Malgré l'efficacité limitée des vaccins, la balance bénéfice/risque reste en faveur d'une vaccination ciblée - Novembre 2012 [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur:https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/grippe_saisonniere_malgre_lefficacite_limitee_des/
11. 2016-vaccin-anti-grippe-femme-enceinte-compresse.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible

sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/2016-vaccin-anti-grippe-femme-enceinte-compresse.pdf>

COMPOSITION DU VACCIN CONTRE LA GRIPPE

Les vaccins utilisés sont préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés exempts du virus de leucose aviaire. Il existe deux types de vaccins anti-grippaux : [1]

les vaccins inactivés injectables : les vaccins sont composés soit de virus entiers inactivés, soit d'antigènes de surface du virus grippal soit de virions fragmentés.

les vaccins vivants atténués.

Depuis plusieurs décennies, le vaccin contre la grippe est composé de trois souches de virus différentes : l'une de sous-type A (H1N1), l'autre de sous-type A(H3N2), et la troisième de type B. Du fait de la variabilité des virus grippaux, le choix des souches vaccinales est adapté chaque année en fonction des données épidémiologiques, déterminé par l'OMS et contrôlé par l'Agence européenne du médicament (EMA). [1]

Début mars 2017, l'OMS a recommandé que les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière qui seront utilisés au cours de la saison 2017-2018 contiennent les antigènes de virus apparentés aux souches suivantes : [2]

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (nouvelle souche) ;

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) (sans changement) ;

B/Brisbane/60/2008, de la lignée Victoria (sans changement).

L'OMS recommande que les vaccins quadrivalents contiennent en plus des antigènes des trois souches ci-dessus ceux d'une deuxième souche B : B/Phuket/3073/2013. (La nomenclature pour décrire le type de virus de la grippe est exprimée dans cet ordre: 1.type de virus, 2.origine géographique où il a été isolé, 3.numéro de souche, 4.année d'isolement, et 5.sous-type de virus).[3]

Les vaccins pris en charge par l'Assurance maladie pour la saison 2017-2018 sont des vaccins inactivés, trivalents et injectables : IMMUGRIP, INFLUVAC et VAXIGRIP. Le vaccin vivant atténué FLUENZ TETRA, autorisé de 2 à 17 ans révolus, est disponible sur prescription médicale mais non remboursé. Les vaccins disponibles en France sont présentés ici, dont les nouvelles formes quadrivalentes qui sont disponibles pour la saison 2018-2019 : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Vaccin inactivés			
	Pour une dose de 0,5 ml. Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes *:	Chlorure de sodium (environ 3,75 mg) Phosphate disodique dodécahydraté (environ 1,3 mg)	AUCUN

<p>FLUARIXTETRA® 2018-2019 Vaccin grippal inactivé quadrivalent</p>	<p>1. A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180) : 15 microgrammes HA** 2. A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) : 15 microgrammes HA** 3. B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage) : 15 microgrammes HA** 4. B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) : 15 microgrammes HA**</p>	<p>Phosphate monopotassique (environ 0,2 mg) Chlorure de potassium (environ 0,1 mg) Chlorure de magnésium hexahydraté Hydogénosuccinate d'alpha tocophéryle Polysorbate 80 Octoxinol 10 Eau ppi. peut contenir des traces d'œufs (tels qu'ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de sulfate de gentamicine, de désoxycholate de sodium, utilisés lors du procédé de fabrication.</p>	
<p>IMMUGRIP® 2017 - 2018 Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté</p>	<p>Virus grippal cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, fragmenté, inactivé. Par dose de 0,5 ml, ce vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes : - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) - A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) - B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage).</p>	<p>Solution tampon contenant : chlorure de sodium phosphate disodique dihydraté phosphate monopotassique, chlorure de potassium ppi Peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication</p>	AUCUN
<p>INFLUVAC® 2017-2018 Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface</p>	<p>Vaccin* contenant des antigènes analogues aux souches suivantes (par dose de 0,5 ml, le vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches) : - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180) - A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) - B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, souche sauvage). *cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.</p>	<p>Chlorure de potassium. Phosphate monopotassique. Phosphate disodique dihydraté. Chlorure de sodium. Chlorure de calcium dihydraté. Chlorure de magnésium hexahydraté. Eau ppi. Peut contenir des traces d'œufs (telles que ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de bromure de cétyltriméthylammonium, de polysorbate 80 ou de gentamicine qui sont utilisés lors du procédé de fabrication.</p>	AUCUN
<p>INFLUVACTETRA® 2018-2019 Vaccin quadrivalent à antigènes de surface</p>	<p>Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase)* de virus de la grippe inactivé des souches suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - sans changement par rapport à la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine ; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - nouvelle souche en remplacement de la souche A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) utilisée lors de la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine ; B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87) - nouvelle souche en remplacement de la souche B/Brisbane/60/2008 utilisée lors de la saison précédente) - 15 microgrammes d'hémagglutinine ; 	<ul style="list-style-type: none"> Chlorure de potassium Phosphate monopotassique Phosphate disodique dihydraté Chlorure de sodium Chlorure de calcium dihydraté Chlorure de magnésium hexahydraté Eau ppi <p>peut contenir des traces d'œufs (telles que ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de bromure de cétyltriméthylammonium, de polysorbate 80 ou de gentamicine qui sont utilisés lors du procédé de fabrication.</p>	AUCUN

	4. B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88) - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) - sans changement par rapport à la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine. *cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains		
VAXIGRIP® 2017-2018 Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Virus grippal cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, fragmenté, inactivé, contenant des antigènes analogues aux souches suivantes. Par dose de 0,5 ml, le vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes : - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) ; - A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) ; - B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage).	Solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau ppi). VAXIGRIP peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication.	AUCUN
VAXIGRIPTETRA® 2018-2019 Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté).	Pour une dose de 0,5 ml. Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes *: 1. A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) : 15 microgrammes HA** 2. A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) : 15 microgrammes HA** 3. B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage) : 15 microgrammes HA** 4. B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) : 15 microgrammes HA** * cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains. ** hémagglutinine	Chlorure de sodium Chlorure de potassium Phosphate disodique dihydraté Phosphate monopotassique Eau ppi. Peut contenir des traces d'œufs, comme ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et de d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication	AUCUN
Vaccin vivant atténué			
FLUENZTETRA® Vaccin grippal vivant atténué quadrivalent, nasal	Virus* grippal réassorti (vivant atténué) des quatre souches suivantes**, avec par dose de 0,2 ml : - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Slovenia/2903/2015, MEDI 279432) : 107,0±0,5 UFF *** ; - A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/New Caledonia/71/2014, MEDI 263122) : 107,0±0,5 UFF *** ; - B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, MEDI 228030) : 107,0±0,5 UFF *** ; - B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, MEDI 254977) : 107,0±0,5 UFF***.	Saccharose Phosphate dipotassique Phosphate monopotassique Gélatine (porcine, Type A) Chlorhydrate d'arginine Glutamate monosodique monohydraté Eau pour préparations injectables Le vaccin peut contenir des résidus des substances suivantes : protéines d'œuf (ex : ovalbumine) et gentamicine. .	AUCUN

	<p>* cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.</p> <p>** produites sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).</p> <p>*** unités formant foyer.</p>		
--	--	--	--

SOURCES

Littérature grise

1. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf
2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=15&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
3. Pinkbook | Influenza | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>

LES BARRIERES RELIGIEUSES

En Bref

Les barrières religieuses à la vaccination sont liées à la présence de certains composants vaccinaux ou au processus de fabrication. Les objections concernent l'usage de :

→ Lignées cellulaires de fœtus avortés (pour le christianisme et l'hindouisme) : ces lignées cellulaires sont utilisées pour la réplication virale. Les vaccins les plus anciens utilisent ces lignées humaines qui sont progressivement remplacées par des lignées cellulaires animales. Cependant, l'ancienneté de ces vaccins permet d'avoir des données rassurantes sur leur innocuité. Bien que l'avortement soit condamné par ces religions, l'usage de ces vaccins est recommandé par les autorités religieuses le temps que d'autres alternatives soient disponibles.

→ La gélatine porcine (pour la religion islamique) : étant donné que cette substance jugée impure est suffisamment transformée et en quantité minime, les autorités islamiques autorisent son utilisation, le temps qu'il y ait des alternatives à ces vaccins. La gélatine porcine n'étant pas ingérée, elle ne représente aucun problème aux pratiquants du judaïsme.

→ Le sérum d'origine bovine (pour l'hindouisme), même si aucune autorité religieuse n'interdit l'utilisation de ces vaccins.

→ L'albumine humaine pour les témoins de Jehovah.

→ La vaccination contre des maladies sexuellement transmissibles (HPV et hépatite B) constitue un frein pour certains parents, bien qu'aucune étude ne rapporte une augmentation des comportements sexuels (à risques, plus précoces, plus nombreux, etc.) chez les sujets vaccinés.

Introduction

DES ÉPIDÉMIES AU SEIN DE POPULATIONS RELIGIEUSES

La religion peut être un des facteurs de l'hésitation vaccinale, soit du fait de la composition des vaccins soit du fait des croyances qui y sont associées. Cette hésitation vaccinale peut expliquer la survenue d'épidémie dans ces groupes de maladies normalement prévenues par la vaccination.

La revue narrative de Wombwell et al., publiée en 2015, rappelle la survenue de 18 épidémies de rougeole en 2014 aux Etats-Unis, alors que le virus n'y circulait plus depuis l'an 2000. Ces épidémies sont survenues au sein de populations non vaccinées qui évoquaient alors, en premier lieu, des raisons religieuses ou philosophiques au refus vaccinal. [2]

Le rapport de la Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires (Miviludes) publiée en 2017, analyse les résistances à la vaccination sous l'angle de la recherche géopolitique. Concernant les épidémies récentes de rougeole en Europe et en France entre 2008 et 2016, les auteurs rapportent que la description de certains groupes sociaux impliqués dans ces épidémies de rougeole a le plus souvent montré que les épidémies se sont diffusées dans des réseaux de populations non vaccinées en raison de leurs convictions religieuses ou philosophiques. [3]

DES FACTEURS ASSOCIÉS COMMUNS À L'ENSEMBLE DES RELIGIONS

La première revue systématique de Fournet et al., publiée en 2018, a inclus 48 études sur les groupes en Europe avec une faible couverture vaccinale ou dans lesquels une épidémie d'une maladie prévenue par la vaccination a éclaté. 5 communautés religieuses ou idéologiques ont été identifiées en Europe : les protestants orthodoxes, les anthroposophes, les Roms, les « Travellers » irlandais et les juifs orthodoxes. [1]

La deuxième revue systématique a inclus 13 études portant sur les facteurs associés à la non-vaccination de ces populations. Les principaux facteurs rapportés sont :

- l'absence de gravité perçue ou le caractère bénéfique pour le développement de l'enfant de ces maladies infantiles traditionnelles ;
- la pensée qu'ils ne sont pas susceptibles de contracter ces maladies (maladies rares touchant un faible nombre d'enfants) ;
- la crainte des effets secondaires du vaccin, des composants ou des mythes associés à ces vaccins ;
- la négation de l'efficacité de ces vaccinations ou la supériorité d'une bonne hygiène de vie ;
- la rigidité des calendriers vaccinaux ou l'impossibilité de choisir les vaccinations du fait des vaccins combinés ;
- le besoin d'informations supplémentaires ;
- les informations retrouvées sur les réseaux sociaux ;
- les croyances religieuses associées à la maladie ou à la vaccination (ex : la maladie vue comme une épreuve de Dieu) ;
- les facteurs socio-économiques : la barrière de la langue, l'analphabétisme, le manque d'accès aux structures de soins, la discrimination et la marginalisation de ces communautés, la méfiance envers les autorités publiques, etc.

Les auteurs concluent que des stratégies de communication concernant ces facteurs communs (ex : risques associés à la vaccination comparés à la non-vaccination, etc.), la prise en compte de leurs préoccupations, la lutte contre les mythes associés à la vaccination, peuvent aider à établir une relation de confiance avec ces communautés et augmenter leur participation à la vaccination. De plus, d'autres interventions telles que l'amélioration de l'accès aux soins de santé pourraient aussi augmenter leur adhésion à la vaccination.

Sources

Revue systématique

1. Fournet N, Mollema L, Ruijs WL, Harmsen IA, Keck F, Durand JY, et al. Under-vaccinated groups in Europe and their beliefs, attitudes and reasons for non-vaccination; two systematic reviews. BMC Public Health. 30 2018;18(1):196. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)

Revue narrative

2. Wombwell E, Fangman MT, Yoder AK, Spero DL. Religious barriers to measles vaccination. J Community Health. juin 2015;40(3):597-604.

Littérature grise

3. Rapport annuel d'activité 2016-2017 [Internet]. Disponible sur: http://www.derives-sectes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/rapport_miviludes_2017_web_v2_0.pdf

Freins liés aux composants du vaccin

UTILISATION DE CELLULES FOETALES POUR LA FABRICATION DE CERTAINS VACCINS

Certains vaccins sont fabriqués avec utilisation de cellules foetales humaines pour la réplication virale. Ce processus de fabrication est rapporté comme un frein moral pour certains patients (notamment de religion hindouiste ou chrétienne).

Origine de ces cellules foetales

La lignée cellulaire WI-38 a été développée à Philadelphie en 1961. Cette lignée est issue de cellules pulmonaires d'un fœtus féminin de 3 mois suédois dont les parents ont choisi l'avortement car ils estimaient avoir trop d'enfants. La lignée cellulaire MRC-5 a été développée en Angleterre en 1966. Cette lignée est issue de fibroblastes pulmonaires d'un fœtus masculin de 14 semaines avorté car la mère présentait des troubles psychiatriques. La souche virale de la rubéole RA 27/3 a été isolée à partir des cellules rénales d'un fœtus avorté en 1964 pour des raisons médicales (infection materno-foetale par la rubéole avec haut risque de malformation congénitale). Le virus a été isolé puis répliqué dans des cellules diploïdes humaines (lignée WI-38). [1], [2], [3]

Les 2 lignées cellulaires WI-38 et MRC-5 ont été obtenues à partir de 2 fœtus avortés. Ces deux avortements ont été réalisés pour des raisons différentes de la vaccination : aucun n'a été réalisé dans le but de fabriquer des vaccins. Aucun autre foetus avorté n'a été utilisé plus récemment dans les processus de fabrication. [1], [2]

Pourquoi sont utilisées ces lignées cellulaires et cette souche virale rubéolique?

Contrairement aux bactéries, les virus ne se répliquent pas seuls. Pour la fabrication de vaccins, les virus doivent être cultivés dans des cultures cellulaires propres à chaque virus. Ces lignées cellulaires diploïdes embryonnaires ont la capacité de se diviser plusieurs dizaines de fois avant d'entrer en sénescence. Ces deux lignées sont toujours utilisées et ont progressivement remplacé les lignées cellulaires issues d'animaux (primate, canard, lapin, poulet, chien ou souris), qui étaient plus à risque de contamination. Il y a peu d'options possibles pour la culture de virus et

le changement de culture cellulaire n'est pas si facile : les virus se multiplient différemment en fonction du type de lignée cellulaire, avec un potentiel risque de contamination et un recul moins important pour les autres lignées.

Concernant la souche rubéolique, la souche RA 27/3 avait la particularité d'entraîner une réponse immunitaire plus élevée et mieux tolérée que les autres souches rubéoliques disponibles dans les années 1960. [1]

Les vaccins concernés

Les vaccins concernés sont les vaccins hépatite A, ROR, varicelle et zona: AVAXIM, HAVRIX, TYAVAX, TWINRYX et VAQTA (MRC5); MMRVAXPRO (WI 38 et souche RA 27/3); PRIORIX (MRC 5 et RA 27/3);VARILRIX et VARIVAX (MRC 5) ; ZOSTAVAX (MRC 5). [4]

Les lignées cellulaires WI-38 et MRC-5 sont utilisées pour la réplique virale, puis sont écartées de la composition finale. Elles ne font donc pas partie des vaccins : aucune cellule humaine n'est donc injectée. [1]

L'avis des autorités catholiques

Les autorités catholiques estiment que l'utilisation de ces vaccins n'est pas contraire aux opinions qui s'opposent à l'avortement. Du fait que les avortements sont anciens et qu'ils n'ont pas été réalisés dans le but de produire des vaccins, être immunisé ne constitue pas la promotion d'un acte (jugé par les autorités catholiques) immoral. Elles affirment que les parents ont le devoir moral de s'occuper de la santé de leur enfant par le biais de la vaccination. Cependant, elles indiquent qu'elles préféreraient des vaccins alternatifs sans utilisation de cellules fœtales et que leurs adhérents doivent continuer à faire pression pour avoir des vaccins moralement plus acceptables. [6], [8]

Concernant les chrétiens protestants, ils ne s'opposent pas à l'utilisation de ces vaccins. Seuls quelques groupes spécifiques estiment que les vaccins empêchent un individu de dépendre entièrement de Dieu et réfutent ainsi le principe de la vaccination. [2]

L'UTILISATION D'EXCIPIENTS PORCINS

Certains vaccins comprennent au début de leur fabrication des produits issus d'animaux comme le sérum bovin ou la gélatine de porc. Ceci peut être une source de préoccupation pour les groupes religieux musulmans ou judaïques, même si aucune loi musulmane ni judaïque n'interdit l'utilisation de ces vaccins.

A quoi servent les hydrolysats de gélatine ?

Les hydrolysats de gélatine sont utilisés dans la fabrication des vaccins pour stabiliser et conserver le produit vaccinal ou en tant que solvant. Elle est produite par une hydrolyse partielle du collagène (habituellement issu de tissus de peau, de tendons, de cartilage ou d'os). Leur utilisation est justifiée par leur efficacité et leur sécurité. Leur remplacement par d'autres stabilisateurs nécessiterait des études de long cours pour vérifier leur efficacité et innocuité. [1], [2], [5]

Les vaccins concernés

Les vaccins contenant de la gélatine porcine sont certains vaccins de la grippe, le ROR et le zona : FLUENZ et FLUENZ TETRA, MMR-VAX-PRO et ZOSTAVAC. [4]

L'avis majoritaire des leades islamiques

L'organisation mondiale des sciences médicales islamiques (qui s'est réunie en 1995 en réunissant 112 juristes et experts médicaux) permet l'utilisation des vaccins contenant des excipients à base de tissu porcine en se basant sur 3 arguments : [1], [2], [3], [7]

Les substances utilisées ont été suffisamment transformées par les processus de fabrication pour être utilisées (principe de transformation, appelé "Istihala").

Les quantités sont minimales (principe de dilution)

Le vaccin a des fins médicales et ne fait pas partie de l'alimentation (les règles diététiques ne s'appliquent donc pas).

Cependant, des vaccins alternatifs ne contenant pas ces substances seront à préférer s'ils sont disponibles. [5], [7]

Les principes judaïques

Dans le judaïsme, les règles diététiques qui interdisent la consommation de porc (jugé impur) ne s'appliquent pas aux produits injectables. En effet, les produits médicaux doivent répondre aux règles médicales et non aux règles diététiques (« Kasher »). D'autant plus pour les produits médicaux qui ne s'administrent pas par voie orale et qui ne répondent aucunement aux règles diététiques. De plus, les principes judaïques énoncent que les sujets doivent prendre toutes les démarches nécessaires pour prévenir les maladies et se maintenir en bonne santé. [1], [2], [3], [5], [7]

Sources

Revue narrative

1. Grabenstein JD. What the world's religions teach, applied to vaccines and immune globulins. *Vaccine*. 12 avr 2013;31(16):2011-23.
2. Wombwell E, Fangman MT, Yoder AK, Spero DL. Religious barriers to measles vaccination. *J Community Health*. juin 2015;40(3):597-604.
3. Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. *Hum Vaccin Immunother*. déc 2013;9(12):2654-7.

Littérature grise

4. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>

5. Vaccines and porcine gelatine [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.nhsdirect.wales.nhs.uk/pdfs/WGGe.pdf>
6. Moral Reflections on Vaccines Prepared From Cells Derived From Aborted Human Foetuses [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://www.lifeissues.net/writers/doc/doc_40vaccinesfoetuses.html
7. Judicially Prohibited and Impure Substances in Foodstuff and Drugs [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.immunize.org/concerns/porcine.pdf>
8. Instruction Dignitas Personae on Certain Bioethical Questions, Congregation for the Doctrine of the Faith [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfait

Freins liés à la sexualité

FREINS LIÉS AUX VALEURS PARENTALES SUR LA SEXUALITÉ

Un autre frein religieux concerne la vaccination contre les virus dont le mode de contamination est en partie sexuel (vaccination contre l'hépatite B et le papillomavirus humain). Ces oppositions sont surtout avancées par les parents qui craignent de favoriser les relations sexuelles (plus précoces, nombreuses et à risques ; ou que la vaccination s'oppose à l'abstinence avant le mariage et à la fidélité).

La revue narrative de Gamble et al., publiée en 2010, résume les facteurs psychologiques et environnementaux influençant la vaccination contre le HPV. Les opinions religieuses et la crainte que la vaccination encourage l'activité sexuelle sont citées comme un frein à la vaccination. Les parents ayant des difficultés à parler de sexualité avec leurs enfants sont moins enclins à encourager cette vaccination. Le rôle des professionnels de santé est donc majeur, puisque leurs recommandations ont une influence considérable sur les décisions de vaccination. [4]

La revue systématique d'études qualitatives de Ferrer et al., publiée en 2014, examine les facteurs influençant la décision des adolescentes de se faire vacciner contre le papillomavirus. 41 études ont été incluses. Les facteurs influençant cette décision sont : les considérations financières, les normes sociales et les valeurs au sujet des relations sexuelles, la confiance envers la politique vaccinale et les professionnels de santé. Concernant la préoccupation liée aux activités sexuelles, les études qualitatives retrouvent des craintes concernant : le risque que la vaccination modifie le comportement sexuel de l'adolescent (début de l'activité sexuelle plus précoce, partenaires multiples, activité sexuelle à risque), les valeurs religieuses (partenaires multiples, activité sexuelle avant le mariage), la discussion parent-enfant au sujet des maladies sexuellement transmissibles, ou enfin, la crainte que le souhait d'une vaccination soit associé négativement à leur comportement sexuel. [2]

Que répondre aux parents ayant ces inquiétudes ?

Pour le virus de l'hépatite B, il convient de rappeler aux parents que la voie sexuelle n'est qu'un des modes de contamination du virus.

Pour le virus HPV, les études ne retrouvent pas de modification du comportement sexuel chez les femmes vaccinées (pas de rapport sexuel plus précoce ni plus fréquent). De plus, cette vaccination est une occasion pour les professionnels de santé de discuter des composantes éducatives au sujet de l'initiation sexuelle, dans le but de réduire les comportements à risque. [6]

La vaccination modifie-t-elle les comportements sexuels chez les femmes vaccinées ?

La revue systématique de Madhivanan et al., publiée en 2016, résume les preuves disponibles concernant l'augmentation des comportements sexuels à risque dans les suites de la vaccination HPV. La revue a inclu 21 études (avec 527'475 sujets) de 12 pays différents. Les études rapportent soit l'absence de lien entre la vaccination HPV et l'augmentation des comportements sexuels à risque, soit une association entre la vaccination HPV et des comportements sexuels plus sûrs (ex : usage de préservatifs, contraception). [1]

Le début de l'activité sexuelle (3 études), le nombre de partenaires sexuels (10 études), le comportement sexuel (sexe oral, anal ou en groupe ; 5 études) et le nombre d'infections sexuellement transmissibles, grossesses ou avortements (10 études) : n'étaient pas statistiquement différents chez les femmes vaccinées contre l'HPV, dans l'ensemble des études incluses.

L'usage du préservatif et/ ou d'une contraception était plus fréquent chez les sujets vaccinés contre l'HPV (dans 5 des 9 études incluses)

Les preuves sont cependant limitées par les faiblesses méthodologiques de ces études. Les auteurs concluent à l'absence de preuve d'une augmentation des comportements sexuels à risque dans les suites de la vaccination.

Pourquoi vacciner si jeune (alors que l'enfant n'est pas sexuellement actif) ou si l'enfant choisi l'abstention sexuelle ?

Pour le vaccin HPV, l'efficacité n'est prouvée que chez les femmes n'ayant pas été exposées au virus HPV. Ainsi la vaccination doit être antérieure au début des activités sexuelles. De plus, le taux d'anticorps en réponse à la vaccination semble plus élevé dans la tranche 9-14 ans. [3], [7]

Le choix de l'abstention sexuelle est difficile à évaluer, en particulier dans la tranche d'âge où la vaccination est proposée. [3]

L'avis des autorités religieuses

Les autorités religieuses catholiques soutiennent la vaccination HPV en rappelant le risque potentiel de cette infection et en rassurant les parents sur l'absence de donnée évoquant une augmentation des activités sexuelles non recommandées par leur religion; et continuent en parallèle à promouvoir l'abstinence avant le mariage. [5], [6]

Sources

Reuves systématiques

1. Madhivanan P, Pierre-Victor D, Mukherjee S, Bhoite P, Powell B, Jean-Baptiste N, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review. Am J Prev Med. sept 2016;51(3):373-83. (Prisma ●●●○, Amstar ●●○)
2. Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young

women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. BMC Public Health. 9 juill 2014;14:700. (Prisma ●●●○, Amstar ●●○)

Reuves narratives

3. White MD. Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens-Why such controversy? Transl Androl Urol. déc 2014;3(4):429-34.

4. Gamble HL, Klosky JL, Parra GR, Randolph ME. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *J Pediatr Psychol.* août 2010;35(7):704-15.

5. Tomkins A, Duff J, Fitzgibbon A, Karam A, Mills EJ, Munnings K, et al. Controversies in faith and health care. *Lancet.* 31 oct 2015;386(10005):1776-85.

Littérature grise

6. Position Paper on HPV Immunization.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur:

<http://www.cathmed.org/assets/files/Position%20Paper%20on%20HPV%20Immunization.pdf>

7. infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/infections-a-Papillomavirus-humains-HPV?gclid=CjwKEAajwvMnJBRCO2NSu-Puc6AUSJAAf-OSUZy3HZW9NapO0CyTjjaUbx1IFU6QZ2zgLq_5HmbUs_xoCX27w_wcB

Autres freins religieux

LES FAUSSES INFORMATIONS

Des freins religieux sont parfois dus à de fausses informations véhiculées sur le web (ex : tous les vaccins sont fabriqués à partir d'oeuf de poulet ; les vaccins sont des produits sanguins ; les vaccins sont contaminés par l'alcool, les toxines ou les métaux lourds ; les vaccins sont génétiquement modifiés ; l'anatoxine tétanique contient des contraceptifs ou des abortifs ; etc.) [2], [3]

Cf. page sur les informations contradictoires.

LES AUTRES RELIGIONS

Les Amish

La faible couverture vaccinale de ces communautés religieuses est d'avantage liée à leur mode de vie traditionnel (accès limité aux soins, compréhension limitée de la maladie, doute sur la sécurité des vaccins, rejet de la modernité, ...) plutôt qu'à une opposition idéologique. [3] La vaccination n'est donc pas interdite par la doctrine religieuse. [2]

Les Témoins de Jehovah

Même si elle a été initialement considérée comme un produit sanguin et donc prohibée, la vaccination n'est désormais plus interdite dans ces communautés selon la Watch Tower Society (organisme de référence de la religion). La décision de la vaccination repose donc uniquement sur le choix du sujet. [3]

Le Jaïnisme, le Bouddhisme et l'Hindouisme

Ces 3 religions prônent le respect de toute forme de vie. Cependant elles reconnaissent également la nécessité de soutenir la vie humaine, avec l'acceptation de la cuisson des aliments, de l'eau bouillante, des antibiotiques et des vaccins. [3]

L'opposition peut concerner l'utilisation de sérum bovin dans le milieu de croissance. La religion hindouiste croit en la réincarnation et la vache est la réincarnation ultime. Sa consommation est ainsi interdite. Les vaccins concernés seraient les vaccins contre le ROR : MMR-II* et Proquad*. [4]

Sources

Revue narratives

1. Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. *Hum Vaccin Immunother.* Déc 2013;9(12):2654-7.
2. Tomkins A, Duff J, Fitzgibbon A, Karam A, Mills EJ, Munnings K, et al. Controversies in faith and health care. *Lancet.* 31 oct 2015;386(10005):1776-85.
3. Grabenstein JD. What the world's religions teach, applied to vaccines and immune globulins. *Vaccine.* 12 avr 2013;31(16):2011-23.
4. Wombwell E, Fangman MT, Yoder AK, Spero DL. Religious barriers to measles vaccination. *J Community Health.* Juin 2015;40(3):597-604.

LE REFUS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE

En Bref

L'expérimentation animale pose plusieurs problèmes éthiques (recherche sur l'animal, bien-être des animaux, etc.), même si elle ne représente qu'une part minoritaire de la recherche biomédicale. Cependant, elle permet de tester une nouvelle substance (dont les vaccins) pour affirmer son efficacité et son innocuité sur un être complexe, pour extrapoler secondairement ces données à l'Homme. Cette méthode est uniquement utilisée en cas d'impossibilité de mener d'autres études (étude in vitro, modélisation informatique, etc.).

Dans un souci éthique, de nombreuses mesures ont été mises en place pour limiter la recherche animale et quand elle est nécessaire l'encadrer et l'améliorer comme le concept des 3R : Replace - Reduce - Refine.

Nous avons exclu de la recherche les études portant sur la recherche animale dans un domaine médical précis de la recherche biomédicale (sauf si cela concernait la vaccination) ou dans un domaine autre que celui de la santé.

Place de la recherche animale

JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE ANIMALE

La nécessité des études de toxicité. Bien que la recherche animale pose des questionnements éthiques, elle reste indispensable dans la recherche biomédicale. Pour qu'une nouvelle thérapie puisse être testée chez l'Homme, son efficacité et son innocuité doivent être évaluées au préalable. Certaines substances sont évaluables in vitro ou par d'autres méthodes. Cependant, certains produits (dont les vaccins) nécessitent l'expérimentation animale. [4]

Des méthodes de substitution limitées. Le modèle animal est similaire à l'Homme : ils sont composés des mêmes organes, souffrent parfois des mêmes maladies. La souris possède par exemple 95% de nos gènes. [7] De plus, ces modèles permettent de prendre en compte la complexité du corps humain, ce que ne permettent pas à ce jour les modèles in vitro. [4]

Le choix du modèle animal dépend de plusieurs facteurs : l'agent pathogène responsable de la maladie (connaissance de l'agent pathogène, la susceptibilité de l'animal à cet agent), la similarité de la physiopathologie de

la maladie chez l'homme et l'animal, l'expérimentation animale doit refléter l'effet attendu chez l'homme, etc. De plus, la conception de l'étude doit être la plus robuste possible pour que l'expérimentation soit acceptée. [2], [3]

QUELLE EST L'AMPLEUR DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE ?

L'expérimentation animale est principalement utilisée pour la recherche biomédicale (75% de la recherche animale), même si la majorité de la recherche biomédicale est effectuée in vitro (70%). [4], [6] Ainsi l'expérimentation animale n'est pas une voie plus rapide, ni plus simple, ni systématique. Les animaux les plus utilisés sont les souris, les rats, les poissons et les oiseaux (90% des animaux). [7]

Concernant l'ensemble de la recherche biomédicale, on estime que plus de 100 millions d'animaux sont utilisés chaque année à travers le monde pour des expériences en laboratoire. [3] En 2011, 11.5 millions d'animaux ont été utilisés en Europe dont 2.2 millions en France. [4]

Concernant la vaccination, l'expérimentation animale est utilisée aux différents stades de la fabrication : lors des études précliniques (détermination de l'immunogénicité et évaluation de la sécurité), pendant les contrôles de qualité au cours des différentes étapes de production et avant la commercialisation lors des processus de libération de lots (vérification de la stérilité, de la stabilité, de l'immunogénicité, de la sécurité et de l'efficacité). Selon la revue narrative de Metz et al., 1.5 millions d'animaux sont utilisés chaque année en Europe pour les contrôles de qualité des vaccins (soit 10 à 15% de l'expérimentation animale en Europe). [1]

Les recherches animales sont parfois utiles à la fois pour l'Homme et pour l'animal. En effet, on estime que 90% des médicaments vétérinaires sont identiques ou extrêmement similaires à ceux utilisés pour soigner l'Homme. [5]

Sources

Revue narratives

1. Metz B, Hendriksen CFM, Jiskoot W, Kersten GFA. Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine*. 7 juin 2002;20(19):2411-30.
2. Roberts R, McCune SK. Animal studies in the development of medical countermeasures. *Clin Pharmacol Ther*. juin 2008;83(6):918-20.
3. Griffin JFT. A strategic approach to vaccine development: animal models, monitoring vaccine efficacy, formulation and delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 4 oct 2002;54(6):851-61.

Littérature grise

4. Pourquoi la recherche animale reste indispensable [Internet]. CNRS Le journal. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur:

<https://lejournal.cnrs.fr/articles/pourquoi-la-recherche-animale-reste-indispensable>

5. Le développement de vaccin | ari.info [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/avancees-medicales/medecine-veterinaire/le-developpement-de-vaccin/>
6. fabrew.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://www.academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/pdf/fabrew.pdf
7. 40 raisons en faveur de l'utilisation d'animaux dans la recherche [Internet]. EARA. 2014 [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://eara.eu/fr/campagnes/40-raisons-en-faveur-de-lutilisation-danimaux-dans-la-recherche/>

Les problèmes de l'expérimentation animale

LES PROBLÈMES ÉTHIQUES DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Un questionnement éthique peut se poser concernant : [1], [2], [3], [4]

Le bien-être animal (environnement, isolement ou surpeuplement, douleur, stress) ; le sacrifice des animaux à l'issue de l'étude (jusqu'à 50% d'animaux sacrifiés après élevage malgré l'absence d'expérimentation).

Les défauts concernant la conception des études (mauvaise définition de la taille de l'échantillon animal nécessaire et des paramètres statistiques); le manque de transparence de ces études.

Les problèmes d'extrapolation des données animales liés aux différences entre les espèces. En effet, certaines substances ont un effet qui diffère selon l'espèce (exemple : l'effet de l'aspirine). Malgré la similitude entre certains modèles et l'Homme (notamment sur le plan génétique), la physiologie et le métabolisme cellulaire peuvent différer...

La difficulté à détecter certains effets secondaires : surtout les effets secondaires non objectifs (nausée, céphalée, etc.) et les effets secondaires à long terme (car les animaux ont une durée de vie beaucoup plus courte que l'Homme).

Ainsi, l'expérimentation animale est de plus en plus mise en question par l'opinion publique. Seuls 44% des européens sont favorables aux tests sur chiens et singes (66% pour les tests sur rongeurs), s'ils permettent d'améliorer la santé.[2]

Sources

Revue narratives

1. Spier RE. Ethical aspects of the methods used to evaluate the safety of vaccines. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15 16):2085 90.
2. Singh VP, Pratap K, Sinha J, Desiraju K, Bahal D, Kukreti R. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research. *Int J Immunopathol Pharmacol*. déc 2016;29(4):551 61.

3. Rai J, Kaushik K. Reduction of Animal Sacrifice in Biomedical Science & Research through Alternative Design of Animal Experiments. *Saudi Pharm J*. sept 2018;26(6):896 902.

Littérature grise

4. *Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf* [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: https://ccea.fr/wp-content/uploads/2014/09/Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf

Protection du droit des animaux

LES RÉGLEMENTATIONS

La directive européenne 2010/63/UE

Cette directive exige que toute expérimentation animale doit recevoir l'accord d'un comité d'éthique indépendant et l'autorisation des organismes de réglementation nationaux (Ministère de la Recherche). En Europe, aucune

recherche animale n'est permise tant qu'il existe des alternatives possibles. Le bien-être des animaux de laboratoire est dicté par des directives européennes (2010/63/UE) mais aussi par de nombreux décrets nationaux. [9], [10], [12], [14]

La charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale

La charte portant sur l'éthique de l'expérimentation animale rappelle que toute expérimentation animale est précédée d'une réflexion sur : l'absence de méthode alternative, la pertinence de la méthode – du modèle choisi – des objectifs scientifiques attendus, l'importance de l'atteinte des animaux en regard des résultats attendus, la limitation du nombre d'animaux et le respect du bien-être animal. [11]

LE CONCEPT DES 3R : REPLACE – REDUCE – REFINE

Le concept des 3 R de Russel et Burch (Replace, Reduce, Refine) est repris dans l'ensemble des directives veillant au bien-être animal : [3], [5], [9], [13], [14]

REPLACEMENT des expérimentations animales (recherche in vitro, simulation informatique, autopsie, épidémiologie, essai clinique sur l'homme, pharmacovigilance post-commercialisation, etc.)

REDUCTION du nombre d'études et d'animaux : réduction des effectifs, implication des comités d'éthiques, mise en commun des données mondiales, etc.).

OPTIMISER / PERFECTIONNER l'expérimentation animale : améliorer le bien-être animal, utilisation de substances antalgiques, formation des scientifiques au respect animal; utile à la fois pour améliorer la vie des animaux de laboratoire mais aussi améliorer la qualité de la recherche (car l'inconfort et le stress peuvent modifier les résultats de l'expérimentation). [3]

Ce concept des 3R est appliqué à la pharmacopée européenne grâce à la DEQM (Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et des soins de santé), en adaptant la réglementation par l'introduction d'alternatives aux tests sur les animaux. Au niveau national, l'ANSM joue un rôle important dans cette stratégie étant donné qu'elle est responsable d'au moins 35% des libérations de lots de vaccins qui circulent sur le marché européen. [5], [8]

LES ALTERNATIVES À L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Les alternatives lors de la recherche biomédicale (dont les vaccins)

Les alternatives possibles lors de la recherche biomédicale sont : [2], [3], [4]

Les techniques de cultures cellulaires et tissulaires;

Les modèles informatiques (avec l'apport de la modélisation informatique qui simule les événements physiopathologiques);

L'utilisation d'organismes alternatifs : les vertébrés dits "inférieurs" (ex: le poisson zèbre), les invertébrés (ex: les drosophiles) et les micro-organismes (ex: les levures);

Les organes sur puce (ex: poumon sur puce), modèles de tissu tridimensionnel dérivé de l'homme (ex: modèle de peau humaine), les dérivés du sang;

La recherche impliquant des humains volontaires (études utilisant des techniques d'imagerie non invasives, études de pharmacocinétiques avec des expériences de "microdosage", etc.) après avis d'un comité d'éthique.

Ces méthodes alternatives aident dans une certaine mesure à réduire le nombre d'animaux requis pour la recherche. Cependant, elles ne sont pas en mesure, actuellement, d'éliminer complètement le besoin de l'expérimentation animale pour la recherche.

Les alternatives lors des contrôles de qualité des vaccins

Pour la plupart des vaccins, les normes de contrôle et de fabrication sont celles de la pharmacopée européenne, permettant d'avoir des critères communs dans l'Union Européenne facilitant la libre circulation des vaccins. Les contrôles spécifiques pratiqués pour les vaccins concernent : l'identité, l'activité (= son potentiel à induire une réponse immunitaire), la sécurité et la stabilité. [7]

L'expérimentation animale est progressivement remplacée lors des contrôles de qualité. Par exemple : [1], [6]

L'activité des vaccins vivants atténués (rougeole, oreillon, rubéole, BCG et vaccin anti-poliomyélitique oral) est mesurée in vitro par titrage en culture cellulaire (l'efficacité étant liée au nombre de particules vaccinales vivantes)

L'activité de certains vaccins inactivés est mesurée in vitro pour les vaccins antigrippaux, antipoliomyélitiques et contre l'hépatite B; pour les autres vaccins inactivés (diphthérie, tétanos, coqueluche acellulaire), les tests d'activités in vivo restent nécessaires lors de la libération des lots.

La sécurité est vérifiée in vitro pour certains vaccins (diphthérie, tétanos, coqueluche).

Sources

Revues narratives

1. Metz B, Hendriksen CFM, Jiskoot W, Kersten GFA. Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine*. 7 juin 2002;20(19):2411-30.
2. Cheluvappa R, Scowen P, Eri R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. *Pharmacol Res Perspect*. août 2017;5(4).
3. Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharm J*. juill 2015;23(3):2239.
4. Rai J, Kaushik K. Reduction of Animal Sacrifice in Biomedical Science & Research through

Alternative Design of Animal Experiments. *Saudi Pharm J*. sept 2018;26(6):896-902.

Littérature grise

5. rapportFRANCOPA_MAJ_07112016.pdf [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: http://www.francopa.fr/web/pdf/francopa/rapportFRANCOPA_MAJ_07112016.pdf
6. La libération de lots de vaccins - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-de-lots-de-vaccins>
7. Guide Vaccinations 2012_Mise au point des vaccins mise sur le marché et surveillance des effets indes

- irables.pdf [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Mise_au_point_des_vaccins_mise_sur_le_marche_et_surveillance_des_effets_indesirables.pdf
8. francopa.pdf [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <http://www.francopa.fr/web/francopa?page=newsletterFile&id=92975>
9. Respecter les animaux pour la science de demain [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://www.recherche-animale.org/sites/default/files/eu_doc1_fr.pdf
10. Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
11. Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_experimentation_animale_243579.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Encadrement_des_pratiques_de_recherche/57/9/Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_experimentation_animale_243579.pdf
12. Arrêté du 1er février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales.
13. Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: https://ccea.fr/wp-content/uploads/2014/09/Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf
14. 40 raisons en faveur de l'utilisation d'animaux dans la recherche [Internet]. EARA. 2014 [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://eara.eu/fr/campagnes/40-raisons-en-faveur-de-lutilisation-danimaux-dans-la-recherche/>

LA PREFERENCE DE METHODES ALTERNATIVES

En Bref

Certains patients s'opposent à la vaccination en préférant des solutions considérées comme plus « naturelles ». Les deux principales disciplines opposées à la vaccination sont l'homéopathie et la naturopathie. Ces deux « alternatives » utilisent les peurs des patients à propos de la vaccination (peur des effets secondaires au long terme notamment) pour proposer leurs solutions alternatives.

L'homéopathie est la plus répandue, en particulier pour la prévention de la grippe. Des solutions sont proposées pour prévenir les maladies avec les "vaccins" dits homéopathiques et les nosodes qui augmentent la réponse immunitaire du patient; pour éviter les effets secondaires liés à la vaccination avec la per-vaccination et les antidotes homéopathiques. Or, les preuves scientifiques de l'efficacité de l'homéopathie sont insuffisantes pour conclure à un effet clinique supérieur au placebo. Les autorités rappellent que l'homéopathie ne peut se substituer au calendrier vaccinal car elle constituerait une perte de chance pour le patient.

Nous avons exclu de la recherche les revues étudiant la sécurité de ces méthodes alternatives et les revues portant sur l'efficacité de ces méthodes alternatives pour une pathologie spécifique ou un groupe de pathologies précis (sauf s'il s'agissait de pathologies prévenues par la vaccination).

L'homéopathie

PRINCIPES ET LÉGISLATION DE L'HOMÉOPATHIE

Les principes

L'homéopathie se base sur 3 principes : [12]

La similitude : ce qui peut rendre malade à forte dose peut guérir à faible dose;

L'infinitésimalité : les remèdes sont préparés par dilutions successives (notées DH en cas de dilution au dixième ou CH en cas de dilution au centième) à partir d'une substance active appelée « souche », provenant du monde végétal, minéral ou animal ; plus la dilution est importante (dose faible), plus son efficacité est grande [10]

L'individualisation : l'homéopathie appréhende la globalité de la personne et non les symptômes uniquement.

La mise sur le marché

Pour être commercialisé, un traitement homéopathique doit faire l'objet d'un enregistrement ou obtenir une autorisation de mise sur le marché.

L'enregistrement concerne les substances remplissant trois conditions : être administré par voie orale ou locale ; l'absence d'indication thérapeutique particulière du traitement homéopathique ; un degré de dilution permettant d'assurer son innocuité (1/10'000).

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) concerne les traitements homéopathiques ayant une indication thérapeutique. Le dossier d'AMM est accepté ou non par l'ANSM. L'AMM ne nécessite pas de preuve d'efficacité contrairement aux autres médicaments allopathiques, l'existence d'une tradition homéopathique suffit. [12]

Article R5133 du Code de la santé publique : « Pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, compte tenu de la spécificité de ce médicament, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité. » [9]

Après l'obtention de l'AMM, les médicaments homéopathiques sont soumis à la pharmacovigilance pour surveiller la survenue d'effets indésirables.

EFFICACITÉ DE L'HOMÉOPATHIE

L'efficacité de l'homéopathie en général

L'efficacité de l'homéopathie est difficile à démontrer étant donné que le traitement homéopathique est propre à chaque sujet. Il est difficile d'établir un protocole standardisé (nécessaire dans les essais contrôlés) et la méthode n'est pas reproductible. Certaines méta-analyses retrouvent une efficacité légèrement supérieure du traitement homéopathique en comparaison au placebo. Cependant, la conclusion de ces méta-analyses est que les preuves sont insuffisantes (qualité méthodologique trop faible, échantillon trop faible, hétérogénéité importante) pour pouvoir conclure que l'homéopathie apporte un avantage thérapeutique par rapport au placebo.

La revue systématique et méta-analyse de Mathie et al., publiée en 2017, a inclus 75 essais cliniques randomisés sur les traitements homéopathiques non individualisés. Selon la méta-analyse sur 54 essais randomisés sur 5032 sujets, les résultats retrouvent un effet favorable pour l'homéopathie : après ajustement pour le biais de publication, DMS = -0.16 [IC 95% : -0.31 à -0,02]. L'analyse des études ayant un niveau de preuve fiable (3 essais) ne retrouve pas d'effet statistiquement significatif : DMS = -0.18 [IC 95% : -0.46 à 0.09]. L'analyse en sous-groupe en classant les études en fonction des syndromes cliniques visés retrouvent un effet en faveur de l'homéopathie pour la grippe (2 études : DMS = -0.25 [IC 95 % : -0.47 à -0.03]), le syndrome du côlon irritable (2 études) et la rhinite allergique saisonnière (5 études). Cependant les auteurs signalent qu'aucune de ces études ne comporte de preuve fiable. Les auteurs concluent que le traitement homéopathique non

individualisé a un faible effet statistiquement significatif, mais qu'il n'est pas retrouvé en ne prenant en compte que des essais comprenant des preuves fiables. [6]

La méta-analyse de Mathie et al., publiée en 2014, a inclus 32 essais cliniques randomisés sur les traitements homéopathiques individualisés. Sur les 22 essais inclus dans la méta-analyse, on retrouve une efficacité significative par rapport au placebo avec OR = 1.53 (IC 95% : 1.22 à 1.91). En ne prenant en compte que les études les moins biaisées avec un niveau de preuve fiable (3 études) : OR = 1.98 [IC 95% : 1.16 à 3.38]. Les auteurs concluent que les traitements homéopathiques individualisés pourraient avoir un faible effet, mais que la faible qualité globale des études gêne. Le nombre d'études fiables est trop petit pour prendre une décision définitive. Ainsi, des essais de meilleure qualité sont nécessaires pour pouvoir conclure. [5]

La revue systématique de Ernst et al., publiée en 2010, a inclus 6 revues systématiques sur l'efficacité de l'homéopathie dans le cancer, les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention, l'asthme, la démence, la grippe et le déclenchement du travail. L'auteur conclue que ces revues n'ont pas fourni de preuves convaincantes de l'efficacité des remèdes homéopathiques et qu'elles ne permettent pas de démontrer que les médicaments homéopathiques ont des effets au-delà de l'effet placebo. [4]

La revue systématique de Ernst et al., publiée en 2002, a inclus 17 revues systématiques. 6 concernent l'analyse des données de la méta-analyse de Linde et al., publiée en 1997 soutenant un effet global positif de l'homéopathie (Cf. ci-dessous). Ces 6 revues systématiques (en ne prenant en compte que les études avec une méthodologie fiable et en considérant le risque de biais de publication) ne retrouvent pas d'effet significatif en faveur de l'homéopathie. 11 autres revues systématiques ont été incluses et les résultats sont soit non significatifs soit en faveur de l'homéopathie (pour la grippe et l'iléus post-opératoire) mais avec un effet clinique peu pertinent et dont les limites méthodologiques empêchent toute conclusion définitive. En conclusion, les auteurs soutiennent que l'hypothèse selon laquelle un remède homéopathique entraîne des effets cliniques significativement différents du placebo ou supérieurs à d'autres interventions, ne s'appuie pas sur des preuves issues d'examen systématiques. [1]

La méta-analyse de Linde et al., publiée en 1997, incluant 89 études sur des troubles variés (dermatologiques, allergiques, gastro-intestinaux, musculo-squelettiques, etc.) retrouve une efficacité significative par rapport au placebo avec OR = 2.45 [IC 95% : 2.05 à 2.93]. En prenant en compte uniquement les études de bonne qualité (26 études) : OR = 1.78 (IC 95% : 1.03 à 3.1) après ajustement sur le biais de publication. Les résultats retrouvés ne sont donc pas en faveur de l'hypothèse selon laquelle les effets de l'homéopathie sont entièrement dus à l'effet placebo. Cependant, les preuves sont insuffisantes pour conclure à l'efficacité de l'homéopathie pour des troubles cliniques précis. [2]

L'efficacité de l'homéopathie dans la grippe

La revue de la littérature de Marthie et al., publiée en 2015, incluant 6 essais cliniques randomisés, étudie l'efficacité du traitement homéopathique Oscillocoquinum® pour prévenir (2 essais avec 327 patients) ou traiter la grippe (4 essais avec 1196 patients), ou les syndromes grippaux chez l'adulte et chez l'enfant. L'Oscillocoquinum® est produit à partir de cœur et de foie de canards sauvages qui sont des potentiels réservoirs de virus grippaux. La conclusion de cette méta-analyse est qu'il n'y a pas de preuve d'un effet préventif d'Oscillocoquinum® par rapport au placebo sur la survenue de syndrome grippaux : RR = 0.48 (IC 95% : 0.17 à 1.34). Concernant le traitement de la grippe, seules

deux études de faible qualité (parmi les quatre études incluses) retrouvent une efficacité significative du traitement homéopathique par rapport au placebo : avec une diminution des symptômes à 48h (RR= 1.86; IC 95% [1.27 à 2.73]) et à 72h après le début des symptômes (RR = 1.27; IC 95% [1.03 à 1.56]), mais pas à 4 jours ni 5 jours. Cependant, étant donné la faible qualité de ces études, les preuves d'une efficacité du traitement homéopathique dans la grippe ne sont pas convaincantes. [3]

L'AVIS DES AUTORITÉS SCIENTIFIQUES SUR L'HOMÉOPATHIE

Le Ministère des affaires sociales et de la santé

« A ce jour, l'utilisation des médicaments homéopathiques ne s'appuie pas sur [...] la médecine basée sur les preuves, mais sur la notion d'usage traditionnel ». Il rappelle que l'homéopathie peut être parfois utilisée en complément mais jamais en remplacement des traitements non homéopathiques et que les traitements homéopathiques ne peuvent en aucun cas se substituer à la vaccination car elle seule a démontré son efficacité. [13]

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

L'ANSM, dans son point d'information publié en novembre 2016, rappelle qu'aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin ; leur utilisation à la place du vaccin antigrippal constitue une perte de chance, notamment chez les personnes à risque de complications. [12]

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France

"Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, ne recommande, pour la prévention de la grippe, que l'utilisation des vaccins antigrippaux et rappelle que les médicaments homéopathiques ne peuvent se substituer à ces vaccins dans cette indication, notamment pour les personnes appartenant aux groupes pour lesquels cette vaccination est recommandée." [11]

National Institutes of Health (NIH) - Etats-Unis

Les preuves sont très faibles pour une quelconque efficacité de l'homéopathie contre les maladies ; il rappelle que les concepts de l'homéopathie sont incohérents avec les concepts fondamentaux de physique et chimie ; il recommande de suivre le calendrier vaccinal et de ne pas utiliser des produits homéopathiques en substitution des vaccins. [10]

National Health and Medical Research Council (NHMRC) - Australie

La revue de littérature australienne du NHMRC, publiée en 2015, conclut qu'il n'y a pas de preuve fiable pour prouver l'efficacité de l'homéopathie; que l'homéopathie ne doit pas être utilisée dans le traitement des maladies

chroniques, graves ou pouvant le devenir ; les sujets utilisant l'homéopathie peuvent mettre leur santé en danger s'ils rejettent ou retardent la prise de traitements ayant prouvé leur sécurité et leur efficacité ; et que les études retrouvent soit l'absence de supériorité du traitement homéopathique par rapport au placebo, soit une efficacité supérieure mais d'un niveau de preuve trop faible pour confirmer son efficacité.[7], [8]

La Société Canadienne de Pédiatrie

Elle s'oppose à l'utilisation de ces vaccins homéopathiques dits nosodes qui n'ont pas montré leur efficacité dans la prévention des maladies infectieuses, qui ne sont pas des alternatives possibles à la vaccination. [14]

Sources

Revue systématique et méta-analyse

- Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2002;54(6):577-82. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
 - Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 20 sept 1997;350(9081):834-43. Prisma ●●●●, Amstar ●●●
 - Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Prisma ●●●●, Amstar ●●●
 - Ernst E. Homeopathy: what does the « best » evidence tell us? *Med J Aust*. 19 avr 2010;192(8):458-60. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
 - Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 6 déc 2014;3:142. Prisma ●●●●, Amstar ●●●
 - Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 24 2017;6(1):63. Prisma ●●●●, Amstar ●●●
- #### Littérature grise
- cam02a_information_paper.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cam02a_information_paper.pdf
 - cam02_nhmrc_statement_homeopathy.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cam02_nhmrc_statement_homeopathy.pdf
 - Code de la santé publique - Article R5133. Code de la santé publique.
 - Homeopathy [Internet]. NCCIH. 2012 [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/homeopathy>
 - CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE. Lancement de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière (07/10/2016) - Point d'Information : a_061124_grippehomeopathie_def.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=a_061124_grippehomeopathie_def.pdf
 - L'ANSM rappelle qu'aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin contre la grippe - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-qu-aucun-medicament-homeopathique-ne-peut-etre-considere-comme-un-vaccin-contre-la-grippe-Point-d-Information>
 - Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
 - Les « nosodes » ne remplacent pas les vaccins | Documents de principes et points de pratique | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.cps.ca/fr/documents/position/les-nosodes-ne-remplacent-pas-les-vaccins>
 - ANSM. PI-131009-5_Questions_Grippe.pdf [Internet]. Disponible sur:

Les autres médecines alternatives

LA PHYTOTHÉRAPIE

Dans la revue systématique de Mousa et al., publiée en 2017, les auteurs concluent que certaines plantes médicinales ont des preuves scientifiques d'activité contre les virus respiratoires. Concernant les études évaluant l'efficacité clinique chez l'Homme sur la grippe ou les infections respiratoires, on retrouve :

- le maoto sur le traitement de la grippe saisonnière (selon 1 étude randomisée : maoto versus inhibiteurs de la neuraminidase retrouvant une efficacité clinique équivalente);
- le ginseng rouge coréen sur l'incidence et les symptômes des syndromes pseudo-grippaux (effet controversé avec 2 études sur 4 retrouvant un bénéfice);
- l'antiwei sur les symptômes de la grippe (selon 1 essai randomisé);
- le ginseng nord-américain sur les symptômes respiratoires (selon 1 essai randomisé);
- les baies de sureau sur les symptômes de la grippe (selon 1 essai randomisé);
- l'échinacée sur le traitement précoce de la grippe (selon 2 essais randomisés, versus inhibiteurs de la neuraminidase).

Certains compléments alimentaires ont également révélé une efficacité : les probiotiques sur les symptômes et l'incidence des infections respiratoires (selon 1 méta-analyse et 2 études en faveur; et une autre étude ne retrouvant pas d'effet), les produits à base de levure (selon 1 étude) et les extraits d'ail (selon 1 étude) ont démontré des effets contre les virus respiratoires. [1]

La recherche n'a permis de retrouver aucune recommandation des autorités concernant la place de la phytothérapie (notamment comme "alternative" à la vaccination).

LA NATUROPATHIE

La naturopathie est un ensemble de pratiques visant à aider l'organisme à guérir de lui-même, par des moyens exclusivement naturels. Elle repose sur une théorie selon laquelle la force vitale de l'organisme permet à celui-ci de se défendre et de guérir spontanément. Elle consiste donc à renforcer les réactions de défense de l'organisme par diverses mesures d'hygiène (diététique, jeûne, musculation, relaxation, massages, thermalisme, thalassothérapie, etc.) aidées par les seuls agents naturels (plantes, eau, soleil, air pur, etc.), un traitement médical ne devant intervenir qu'en cas d'urgence.

Notre recherche n'a pas permis d'identifier de revues systématiques ou de recommandations sur l'efficacité de la naturopathie. Lors de notre recherche sur le web, certains naturopathes ont avancé des arguments contre la vaccination et concernent :

La supériorité de l'immunité « naturelle » : voir l'article sur l'immunité naturelle (en cours)

La fragilisation et l'immaturité du système immunitaire du nourrisson : voir l'article sur la surcharge du système immunitaire

L'utilisation de l'homéopathie : voir l'onglet précédent sur l'homéopathie

La négation du danger des maladies prévenues : voir les articles sur la Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite, la Coqueluche, les Infections invasives à Pneumocoques, les Infections invasives à Haemophilus, l'Hépatite B, les Infections invasives à Méningocoques C, la Rougeole, les Oreillons, la Rubéole, la Grippe, le Papillomavirus Humain, le Zona.

Source

Revue systématique

1. Mousa HA-L. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. J Evid Based Complementary Altern Med. janv 2017;22(1):166-74. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○○

COMMUNIQUER AVEC UN PATIENT HESITANT

En Bref

Les professionnels de santé constituent la principale source d'informations au sujet de la vaccination. La recommandation claire d'un vaccin par le professionnel de santé a un impact significatif sur la vaccination du patient. De plus, la qualité de la relation médecin-patient est un élément déterminant dans la confiance d'un sujet à se faire vacciner.

Pour communiquer efficacement au sujet de la vaccination, il faut adapter son discours au patient et à ses attentes. Aucune méthode de communication n'est infaillible. La communication diffère selon l'acceptation ou non de la vaccination par le patient. Il faut éviter de manière générale tout discours moralisateur ou directif ; mais au contraire se baser sur les principes de l'entretien motivationnel, accepter les préoccupations du patient et avoir une attitude empathique. Certains patients attendent un discours scientifique basé sur les preuves actuelles ; pour d'autres, ils préféreront un message plus simple et concis basé sur un récit narratif.

Nous avons exclu de la recherche les revues portant sur la communication sans étudier l'impact sur le patient, les revues portant sur l'hésitation vaccinale sans étudier les méthodes de communication et les revues étudiant la communication des autorités avec les professionnels de santé.

L'impact des professionnels de santé

L'IMPACT DE LA RECOMMANDATION D'UN VACCIN PAR UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ

Les professionnels de santé sont la première source d'informations pour les patients concernant les vaccinations. [7] Selon la revue systématique de Smith et al., publiée en 2017, la recommandation d'un vaccin aux parents par les professionnels de santé a un impact positif sur la vaccination de leur enfant. A contrario, l'absence de recommandation ou le fait de déconseiller un vaccin, influence significativement sur la non-vaccination. [1] Ce résultat est confirmé par la revue systématique de Williams et al., publiée en 2014, qui retrouve un lien statistiquement significatif entre la recommandation du vaccin par le professionnel de santé et la vaccination de l'adolescent ($p < 0.08$). [6]

La revue narrative de Kestenbaum et al., publiée en 2015, explique également que la recommandation d'un médecin est souvent citée comme la raison pour laquelle les parents choisissent de vacciner leur enfant. Cela nécessite que le médecin ait confiance en la sécurité et l'efficacité du vaccin, mais aussi, qu'il soit en capacité de répondre aux

questions des patients. Pour cela, il doit disposer de ressources fiables et à jour, qu'il peut également partager avec le patient. [8]

Ainsi, la recommandation vaccinale par le professionnel de santé influe donc sur la vaccination du patient. C'est pourquoi, le CDC recommande aux professionnels de santé d'exprimer de manière claire et forte leur recommandation de vacciner l'enfant auprès des parents. [9]

L'impact de la confiance du professionnel de santé sur le taux de vaccination

La revue systématique de Paterson et al., publiée en 2016, étudie l'impact de la confiance ou de l'hésitation des professionnels de santé au sujet de la vaccination sur leurs recommandations de vacciner ou non. 185 études ont été incluses. Les principaux résultats sont : [5]

- Les professionnels de santé vaccinés recommandent plus facilement la vaccination à leurs patients;
- Les professionnels ayant un avis positif sur la vaccination ont des taux de patients vaccinés plus élevés;
- Les professionnels non vaccinés considèrent plus facilement la décision de vacciner comme un choix autonome alors que les professionnels vaccinés perçoivent plus facilement la vaccination comme un enjeu de santé publique ;
- La connaissance de la vaccination (efficacité et sécurité du vaccin) par le professionnel de santé est associée à des taux de patients vaccinés plus élevés (car les vaccins sont d'avantage recommandés);
- Le manque de formation sur les vaccins est présenté comme un frein pour répondre aux patients hésitants.

L'IMPACT DE LA RELATION MÉDECIN-PATIENT

Selon la revue narrative de Gowda et al., publiée en 2013, les études incluses ont montré que la qualité de la relation médecin-patient influençait sur la confiance envers les vaccins : plus la relation est mauvaise, plus la confiance dans la sécurité de la vaccination diminuait. De plus, les patients hésitants à la vaccination ont une défiance plus importante pour les professionnels de santé et respectent moins leurs conseils. [7] La revue systématique de Smith et al., publiée en 2017, rapporte également un impact significatif d'une mauvaise relation médecin-patient sur le choix de refuser la vaccination. [1] Cette relation médecin-patient constitue donc un rôle clé dans la vaccination.

Les conditions pour établir une relation médecin-patient de bonne qualité

Selon la revue systématique de Ridd et al., publiée en 2009, les facteurs contribuant à l'établissement d'une relation de médecin-patient de qualité sont : [4]

- La continuité des soins : le fait de garder le même médecin;
- Le vécu positif des consultations : les patients sont plus enclins à créer une relation de qualité avec les médecins qui répondent à leurs attentes (c'est à dire : à l'écoute, fournissant des explications claires, ouverts à la discussion, qui prennent le temps, avec une attitude bienveillante, etc.);

Cette relation sera plus « intense » avec la connaissance du patient sur le médecin et vice versa; la confiance du patient envers le médecin; la loyauté du patient envers le médecin (c'est à dire la préférence du patient à voir son médecin); la relation affective du patient envers le médecin.

Comment améliorer cette confiance ?

Selon la revue systématique de Murray et al., publiée en 2015, les 3 facteurs (modifiables par les professionnels de santé) qui permettent d'améliorer la confiance dans la relation médecin-patient sont : [2]

Les compétences relationnelles et techniques (une communication centrée sur le patient, un degré élevé d' « intelligence émotionnelle », la compréhension de ses préoccupations, favoriser le renforcement positif, etc.)

Le comportement moral (être attentionné, avoir une connaissance personnelle du patient, respecter le patient, etc.)

La vigilance (avoir un effort constant pour construire cette confiance qui est remise en cause à chaque consultation, prendre le temps et répéter les consultations, etc.)

Dans la revue systématique de Rolfe et al., publiée en 2014, plusieurs types d'intervention ont été testés pour améliorer la relation médecin-patient mais les résultats sont discordants. Les résultats de ces études retrouvent parfois un effet positif de certaines interventions : les formations médicales visant à former le médecin aux compétences associées à la confiance (empathie, méthode de communication, etc.), les mesures d'éducation du patient, les informations délivrées au patient sur le type de pratique du médecin ou ses sources de financement. Mais la méta-analyse de ces interventions ne retrouve pas de preuve qu'elles augmentent la confiance envers le médecin (l'hétérogénéité des études est importante, les critères de mesure de la confiance sont trop peu sensibles). [3]

Sources

Reuves systématiques

1. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 27 2017;35(45):6059-69. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
2. Murray B, McCrone S. An integrative review of promoting trust in the patient-primary care provider relationship. *J Adv Nurs*. janv 2015;71(1):3-23. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
3. Rolfe A, Cash-Gibson L, Car J, Sheikh A, McKinstry B. Interventions for improving patients' trust in doctors and groups of doctors. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 mars 2014;(3):CD004134. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
4. Ridd M, Shaw A, Lewis G, Salisbury C. The patient-doctor relationship: a synthesis of the qualitative literature on patients' perspectives. *Br J Gen Pract*. avr 2009;59(561):e116-133. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
5. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and

healthcare providers. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6700-6. Prisma ●●○ ; Amstar ●○

6. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2584-96. Prisma ●●○ ; Amstar ●○

Reuves narratives

7. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother*. août 2013;9(8):1755-62.
8. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.

Littérature grise

9. References for Provider Resources for Vaccine Conversations | CDC [Internet]. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html>

L'attente des patients

L'ATTENTE DES PATIENTS SUR LA COMMUNICATION A PROPOS DES VACCINS

La revue systématique de Armes et al., publiée en 2017, examine le ressenti des parents à propos de la communication sur la vaccination de leurs enfants : [1]

Le manque d'informations, par rapport à ce qu'ils en attendaient, provoque des inquiétudes ou des regrets pour les décisions de vaccination;

Les parents souhaitent une information équilibrée sur les avantages et les préjudices de la vaccination, exposée simplement et adaptée à leur situation;

Ils souhaitent trouver l'information à plusieurs endroits (écoles, pharmacies, bibliothèques, etc.) et avant la consultation pour se faire vacciner;

Les professionnels de santé jouent un rôle important pour leur décision : une communication trop faible et une relation altérée constituent un frein;

Les parents évoquent des difficultés à trouver des sources fiables et impartiales.

Source

Revue systématique

1. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev.* 07 2017;2:CD011787. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●

Communiquer avec un patient hésitant

Les professionnels de santé constituent le facteur prédictif le plus important dans l'acceptation de la vaccination, d'autant plus que leur recommandation de se faire vacciner est claire et forte. [13], [14], [15]

ABORDER LA VACCINATION ET ADAPTER SON DISCOURS

La méthode d'approche du sujet hésitant dépend de son expérience avec la vaccination. La décision du patient est influencée par les facteurs environnementaux (politique vaccinale en vigueur, les normes sociales, la relation médecin-patient, les médias), les facteurs spécifiques au vaccin (l'efficacité et la sécurité perçues du vaccin, la perception de la susceptibilité à la maladie), les facteurs spécifiques au patient (les valeurs culturelles, le niveau

d'éducation, l'expérience antérieure avec la vaccination, les connaissances sur la vaccination, les réponses émotionnelles). Ces facteurs sont à prendre en compte lors de la communication avec le patient. [12]

Comment aborder la discussion sur la vaccination ?

Selon la revue systématique de Leask et al., publiée en 2012, la discussion autour de la vaccination doit respecter certaines conditions : [1]

- Bâter une relation de confiance : prendre le temps, accepter les préoccupations, avoir les connaissances scientifiques nécessaires, avoir une approche globale et non condescendante;
- Utiliser le langage corporel;
- Éviter les distractions (ex : le fait d'écrire en même temps sur l'ordinateur);
- Clarifier les préoccupations des parents, ne pas les minimiser ni les rejeter;
- Expliquer au patient les différentes phases de la discussion : le « signposting »;
- Délivrer l'information progressivement et vérifier la compréhension : « Chunking and checking »;
- Éviter les discours directifs, le jargon médical et d'entrer dans la confrontation; préférer la forme de l'entretien motivationnel avec un discours pour guider le patient dans son cheminement.

Concernant le contenu de la discussion, les auteurs conseillent de :

- Communiquer efficacement sur les risques : les effets mineurs mais fréquents, les effets rares mais graves ;
- Présenter et utiliser toutes les sources d'informations (documents, sites web, dépliants, etc.) si besoin avant la consultation ;
- Communiquer les risques en probabilité ; et donner des points de comparaison pour pouvoir interpréter ces probabilités.

Selon les autres revues, il est également important de se positionner de manière claire et forte sur la recommandation du vaccin. [13], [14], [15]

Une approche adaptée au patient

La revue systématique de Leask et al. (2012), ainsi que les revues narratives de Hagood et al. (2013) et Kestenbaum et al. (2015) proposent une approche adaptée à la position du patient au sujet de la vaccination : [1], [7], [9]

Statut du patient :	Mode de communication adapté proposé :
Patient qui accepte sans se poser de question	Maintenir la relation de confiance.
Patient qui accepte mais qui se pose des questions	Accepter les préoccupations du patient. Décrire les risques des vaccins et des maladies (probabilité, etc.) Expliquer les effets secondaires mineurs mais courants ; les effets rares mais graves. Avoir une discussion brève mais centrée sur les préoccupations.

Le sujet hésitant	
- vaccination non à jour ou vaccination sélective	Comme pour le sujet qui se pose des questions : fournir des informations sur les bénéfices et les risques du vaccin ; et les maladies prévenues. Proposer des outils d'information de qualité (sites web, brochures, etc.). Proposer un autre RDV pour en discuter.
- refus des vaccinations	Lui proposer de discuter de nouveau de la vaccination. Éviter les débats : opinions du patient VS science ; et les discours persuasifs ; préférer une approche basée sur l'émotion ou l'empathie. Questionner le sujet : est-ce important pour vous de se protéger contre ces maladies ? Est ce que les vaccins sont sûrs pour vous ? Et réagir en fonction de leur réponse. Garder une discussion brève, mais laisser la porte ouverte pour une discussion plus approfondie.

LES METHODES DE COMMUNICATION EVALUÉES

Plusieurs méthodes sont proposées pour communiquer avec un patient hésitant. Il est conseillé d'utiliser chaque consultation comme une occasion d'aborder la vaccination et d'utiliser plusieurs méthodes de communication pour réduire efficacement l'hésitation vaccinale. [7], [13], [15]

La méthode CASE

Cette méthode est reprise dans la revue systématique de Williams et al., ainsi que dans les revues narratives de Hagood et al., Domachowske et al. et Jacobson et al. [5], [7], [10], [13]

C = corroborate by acknowledging the stated concern : confirmer les préoccupations du patient, proposer une discussion respectueuse et proposer de commencer par un domaine où les deux partis sont d'accord.

A = About you : se présenter et dire en quoi on est légitime pour parler des vaccins.

S = Science : expliquer les réponses qu'apportent les études scientifiques à propos de ces préoccupations (avec des réponses d'autant plus précises que le patient est intéressé).

E = Explain / Advise : conseiller le patient en lui recommandant le vaccin, expliquer que cet avis médical suit les recommandations vaccinales et les preuves scientifiques. En cas d'impossibilité à répondre à la question, il est conseillé de prendre le temps de faire les recherches. En cas de recherches menées par le patient, il faut alors les revoir avec lui et vérifier la fiabilité des sources.

Utiliser les principes de l'entretien motivationnel

L'entretien motivationnel est une approche qui a pour but d'explorer et de résoudre l'ambivalence des patients face au changement. Il repose sur quatre principes : l'empathie, l'absence d'argumentation (notamment l'absence de confrontation des points de vue), l'exploration de l'ambivalence et le respect de l'autonomie. Cette méthode est reprise dans la revue narrative de Hagood et al. et dans le rapport de l'INPES. [7], [15]

Utiliser une communication narrative

Ce mode de communication est largement utilisé par les activistes anti-vaccins, qui transmettent la peur et le doute sur la vaccination sans preuve scientifique. Ces méthodes ne sont pas utilisées traditionnellement par la communauté médicale, car ce sont des anecdotes personnelles et non scientifiques.

Traditionnellement, la plupart des stratégies visant à accroître la confiance dans la vaccination ont été basées sur le modèle de déficit d'informations. Ce modèle repose sur l'hypothèse que les êtres humains sont rationnels et que la « vaccine hesitancy » est liée à une connaissance insuffisante. Or des études retrouvent un impact plus important de ces histoires sur l'hésitation vaccinale que les informations basées sur les preuves. Ainsi le récit narratif, accompagné par la suite de données fondées sur les preuves pourrait être un moyen de communication efficace.

Ces récits peuvent concerner : le développement d'une maladie prévenue par la vaccination chez un enfant non vacciné ; la vaccination d'un enfant sans complication et l'explication des bénéfices que lui procure ce vaccin ; le discours d'un parent qui encourage les autres parents de vacciner leur enfant (après avoir refusé de vacciner le sien qui a contracté la maladie et qui souffre de ses conséquences) ; etc. [4], [8], [9], [11], [14]

Les autres méthodes évaluées

La cohérence des discours entre les professionnels de santé

La présence d'affiches en salle d'attente

La diffusion de vidéos, le partage de sites web, etc. [2], [3]

Impact de la communication

Aucune de ces méthodes n'est efficace à 100%. Les résultats de ces méthodes diffèrent entre les revues incluses. Les preuves sont difficiles à interpréter étant donné la variabilité des populations ciblées, des facteurs influençant l'hésitation vaccinale et l'absence de procédure standardisée dans une communication qui se veut centrée sur le patient.

La méta-analyse de Kaufman et al., publiée en 2018, a inclus 10 essais cliniques randomisés dans la méta-analyse. Les auteurs concluent que les interventions d'information ou d'éducation des parents concernant la vaccination infantile en face à face permettent : [2]

d'améliorer le statut vaccinal des enfants : RR = 1.20 [IC 95% : 1.04 à 1.37] selon 7 études sur 3004 sujets avec un niveau de preuve faible;

probablement d'améliorer légèrement le niveau de connaissance des parents sur la vaccination : DMS = 0.19 [IC 95% : 0.00 à 0.38] selon 4 études sur 657 sujets avec un niveau de preuve modéré;

d'améliorer l'intention des parents de vacciner leurs enfants : DMS = 0.55 [IC 95% : 0.24 à 0.85], selon 2 études sur 179 sujets avec un niveau de preuve faible.

En revanche, il n'y avait pas d'impact significatif de ces interventions sur le changement d'opinions des parents sur la vaccination ni sur la diminution de l'anxiété.

La revue systématique de Bisset et al., publiée en 2018, évalue les stratégies efficaces pour augmenter le taux de vaccination des femmes enceintes dans les pays développés. 22 études ont été incluses (13 études observationnelles et 9 essais randomisés). Concernant l'information ou l'éducation des patientes, 4 études ont retrouvé un impact d'une communication basée soit sur une intervention d'éducation, soit via un dépliant ou un poster. En revanche, l'information via la diffusion d'une vidéo n'a pas retrouvé d'effet significatif sur le taux de vaccination. [3]

La revue systématique de Walling et al., publiée en 2016, s'intéresse à l'impact de différents supports de communication sur la vaccination contre le HPV. Parmi les différentes interventions de communication sur la vaccination contre le HPV, les auteurs citent : [6]

Une étude, menée aux Etats-Unis, qui retrouve des taux de vaccination plus élevés après une intervention d'éducation sur le HPV auprès de parents à faibles revenus. Une autre étude menée lors d'une campagne de masse par les médias ciblant les garçons a retrouvé un taux de vaccination plus élevé dans le groupe exposé lors de la campagne, cependant il n'y avait pas de différence significative dans la période post-exposition.

Une étude, menée dans une université aux Etats-Unis, retrouvant un impact sur le taux de vaccination après visionnage d'une vidéo sur le HPV.

Une étude, effectuée dans une école allemande, ne retrouvant pas de différence significative sur le taux de vaccination entre le groupe ayant reçu un dépliant avec une information scientifique "équilibrée" et le groupe ayant reçu un dépliant avec une information basée sur le "sensationnel".

Une autre étude, menée dans une université aux Etats-Unis, ne retrouvant pas de différence significative entre le groupe recevant un message basé sur les bénéfices de la vaccination et le groupe recevant un message basé sur les risques de l'absence de vaccination.

De plus, les professionnels de santé ne doivent pas être les seuls à communiquer sur la vaccination. La revue systématique du SAGE de Jarrett et al., publiée en 2015, a inclus 181 études évaluant l'impact des stratégies sur l'hésitation vaccinale. La revue retrouve un effet positif de l'information sur la vaccination quand elle est relayée par les autorités religieuses, les réseaux sociaux et les médias (avec un niveau de preuve faible). [4]

LES MÉTHODES DE COMMUNICATION À ÉVITER

Les échecs de certains discours et les conseils pour éviter ces échecs de communication

Malgré une bonne intention, certains discours se voulant éducatifs deviennent contre productifs avec une augmentation de l'hésitation vaccinale, comme l'explique la revue narrative de Rossen et al. [8]. Plusieurs mécanismes psychologiques peuvent expliquer les raisons de ces échecs :

La familiarité : le fait de répéter et d'expliquer une fausse information pour ensuite présenter les faits scientifiques réels, accroît la familiarité du patient à cette fausse information et le pousse à la considérer comme vraie. Il est préférable de commencer par énoncer les faits; puis introduire le mythe; puis le contredire; et enfin remplacer le mythe par un fait scientifique. Mais ne pas répéter le mythe lors de l'explication.

L'excessivité : le fait de présenter de nombreux contre-arguments s'opposant à la désinformation peu justifiée, peut amener le patient à préférer la désinformation qui est la plus simple à comprendre. Il est préférable d'avoir un message clair et simple. Il vaut mieux présenter uniquement quelques contre-arguments à un mythe, plutôt que beaucoup, car de nombreux contre-arguments demandent plus d'effort cognitif et réduisent ainsi l'efficacité de la correction de la désinformation.

L'opposition aux croyances : quand les informations vont à l'encontre des croyances du patient, il a tendance à se rappeler sélectivement d'arguments contre cette information. Il rend plus fort ses croyances initiales et ignore les informations qui rentrent en conflit avec ses croyances. Il est plus efficace d'utiliser des informations formulées en termes propres aux croyances et aux valeurs du patient (sans forcément parler des faits scientifiques).

Les valeurs sacrées : par exemple, lorsque l'on demande aux patients d'échanger leurs convictions profondes basées sur des valeurs morales pour des récompenses matérielles (ex : financières), ils s'indignent moralement et deviennent encore moins susceptibles de s'engager dans le comportement souhaité.

Les normes sociales : le risque de parler d'un comportement problématique comme d'une vérité générale (ex : "les parents se méfient de plus en plus des vaccins"), amène à faire de ce comportement une "norme sociale", ce qui va conduire les personnes à le suivre. Au contraire, il vaut mieux utiliser positivement les normes sociales (ex : "malgré l'inquiétude grandissante des parents, les taux de vaccination sont encore élevés dans la plupart des communautés").

Les critiques envers un groupe de sujets : lorsque les personnes estiment qu'un groupe auquel ils s'identifient (ex : les parents refusant la vaccination) a été critiqué négativement, ceux qui y sont fortement engagés vont s'opposer plus fortement à ces critiques.

La menace par la peur : convaincre les patients, en les menaçant des risques des maladies prévenues par la vaccination, peut se retourner contre les professionnels de santé en déclenchant des réponses défensives. Cependant, utiliser la communication basée sur la peur est possible, mais en incorporant au message des composants qui induisent des émotions positives.

Sources

Reuves systématiques

1. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr.* 21 sept 2012;12:154. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
2. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Horey D, Leask J, Robinson P, et al. Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 08 2018;5:CD010038. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
3. Bisset KA, Paterson P. Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review. *Vaccine.* 11 2018;36(20):2751 Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○

4. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine.* 14 août 2015;33(34):4180-90. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
5. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2584-96. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
6. Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, et al. Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review. *Pediatrics.* juill 2016;138(1). Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

Reuves narratives

7. Hagood EA, Mintzer Herlihy S. Addressing heterogeneous parental concerns about vaccination with

a multiple-source model: a parent and educator perspective. *Hum Vaccin Immunother.* Août 2013;9(8):1790-4.

8. Rossen I, Hurlstone MJ, Lawrence C. Going with the Grain of Cognition: Applying Insights from Psychology to Build Support for Childhood Vaccination. *Front Psychol.* 2016;7:1483.

9. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann.* avr 2015;44(4):e71-75.

10. Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. *Hum Vaccin Immunother.* Déc 2013;9(12):2654-7.

11. Shelby A, Ernst K. Story and science: how providers and parents can utilize storytelling to combat anti-vaccine misinformation. *Hum Vaccin Immunother.* Août 2013;9(8):1795-801.

12. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother.* Août 2013;9(8):1755-62.

13. Jacobson RM, St Sauver JL, Finney Rutten LJ. Vaccine Hesitancy. *Mayo Clin Proc.* Nov 2015;90(11):1562-8.

Littérature grise

14. References for Provider Resources for Vaccine Conversations | CDC [Internet]. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html>

15. pdf [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/jp/cr/pdf/2011/session6/synthese.pdf>

« JE NE VOIS PAS L'UTILITE DE ME FAIRE VACCINER »

En Bref

Certains individus ne voient pas l'utilité de se faire vacciner. Leurs raisons sont multiples et variées :

“Les maladies ont disparu” : c'est faux. 3 millions de personnes décèdent chaque année dans le monde à cause d'une maladie à prévention vaccinale. La France n'est pas épargnée : les épidémies de rougeole et de grippe se poursuivent; l'hépatite B tue 1500 personnes par an ; les infections à méningocoques C persistent ; la coqueluche est la 1ère cause de mortalité bactérienne chez les enfants < 3 mois ; 3000 cancers du col de l'utérus surviennent chaque année suite à l'infection HPV.

“C'est l'amélioration des conditions d'hygiène qui est responsable de la diminution des infections” : Oui, mais pas seulement. L'impact majeur et rapide du vaccin contre l'Hib dans les années 1990 en est une preuve, tout comme le fait que des épidémies (coqueluche, rougeole, diphtérie) resurgissent dès lors d'une baisse de la couverture vaccinale.

“Mon enfant est en bonne santé” : justement, c'est l'occasion de préserver cet état et de le protéger contre des infections potentiellement graves qu'il pourrait rencontrer. Les risques liés aux infections sont bien plus importants que ceux liés aux vaccins.

“Un mode de vie sain et naturel suffit” : Non. L'éviction des garderies ne garantit pas la protection nécessaire contre de nombreuses infections, l'immunité naturelle présente de nombreuses limites, les vaccins ne surchargent pas le système immunitaire et l'homéopathie n'a pas prouvé son efficacité

“L'immunité de groupe suffit” : malheureusement, elle donne aux parents une illusion de sécurité mais présente des limites que seule la vaccination individuelle peut éviter.

“L'immunité transmise par la mère et l'allaitement est suffisante” : ce n'est pas exact. Cette immunité passive est très bénéfique pour protéger le nouveau-né, cependant elle reste transitoire (6 mois maximum) et incomplète puisqu'elle ne couvre que les infections pour lesquelles la mère est immunisée.

Les maladies ont disparu / sont bénignes

Grâce aux programmes de vaccination efficaces, de nombreux individus ne perçoivent plus les maladies à prévention vaccinale comme une menace. Certains pensent que ces maladies ont disparu ou ne sont plus graves, et estiment ainsi que la vaccination n'est pas utile. [1][4]

DES MALADIES BIEN PRESENTES ET MORTELLES

Des maladies présentes au niveau mondial

Selon les données de l’OMS, la vaccination sauve 2 à 3 millions de vies dans le monde chaque année et évite à des millions de personnes de souffrir de séquelles ou d’incapacité permanente.[4][5]

Cependant, encore aujourd’hui, les maladies infectieuses à prévention vaccinale sont présentes et mortelles à travers le monde (données OMS de 2009) : [4]

Chaque année, 3 millions de personnes (enfants et adultes confondus) décèdent d’une maladie à prévention vaccinale.

Chaque année, 10.6 millions d’enfants meurent avant l’âge de 5 ans dont 1.4 millions provoqués par des infections qui auraient pu être évitées par la vaccination :

- La rougeole représente 38% des décès (cependant, les décès ont diminué depuis grâce aux campagnes de vaccination et sont à environ 110 000 en 2017).
- L’Haemophilus influenzae b représente 27% des décès ;
- La coqueluche représente 20% des décès ;
- Le tétanos néonatal représente 13% des décès ;
- Le tétanos (autre que néonatal) représente 1% des décès ;
- Les autres (poliomyélite, diphtérie et fièvre jaune) représentent 1% des décès.

Lorsqu’elles ne sont pas mortelles, les maladies à prévention vaccinale peuvent entraîner également de sérieuses complications chez l’enfant comme chez l’adulte, à l’origine d’handicap et de séquelles permanentes. (Voir ci-dessous)

En France : parfois éliminées mais pas éradiquées

- 1) Même si le nombre de maladie a diminué, certains microbes persistent et peuvent être responsables d’épidémie en cas de diminution de la couverture vaccinale (*cf épidémiologie vaccinale - élimination et éradication*).
- 2) Si certaines infections ont été éliminées en France (ou devenues rares), beaucoup sont encore présentes dans d’autres parties du monde (par exemple, la poliomyélite ou la diphtérie dans certains pays d’Afrique et d’Asie). Le monde étant actuellement fortement interconnecté, les infections peuvent facilement franchir les frontières. Les voyageurs peuvent contracter la maladie et la transmettre à leur retour aux personnes non protégées par la vaccination. [6][7]
- 3) Pour le tétanos, la source de la bactérie (la terre) est inépuisable. La vaccination est indispensable car la bactérie ne peut pas disparaître (*cf tétanos*).

INCIDENCE ET GRAVITE DES INFECTIONS A PREVENTION VACCINALE AUJOURD'HUI

Les données présentées dans ce tableau sont issues des recherches effectuées pour chaque maladie infectieuse. Les sources et les données détaillées sont disponibles sur chaque article “maladie” :

Maladie	Prévalence / incidence actuelle	Gravité
Diphthérie	<i>France</i> : rares cas isolés / an depuis 1990 <i>Monde</i> : 8819 cas rapportés en 2017, et 1400 décès en 2011	- Paralysies voire asphyxie - Myocardites - Mortalité de 5-10%, jusqu'à 20% chez l'enfant < 5 ans
Tétanos	<i>France</i> : 4 cas en 2017 dont un décès <i>Monde</i> : 73.000 décès estimés en 2011, 12476 cas rapportés en 2017	- Mortalité de 30% - Atteinte neuromusculaire avec contractures parfois généralisées et convulsion.
Poliomyélite	<i>France</i> : Élimination de la maladie <i>Monde</i> : 96 cas déclarés en 2017	- Mortalité de 5-10% en cas de forme paralytique (1/1000 infections chez l'enfant, 1/75 chez l'adulte) - Principale cause de handicap chez l'enfant avant introduction vaccination.
Coqueluche	<i>France</i> : 128 cas déclarés chez les < 17 ans en 2015 (38% hospitalisés en réanimation) <i>Monde</i> : 40 à 60 millions cas estimés (143 963 déclarés) et 300.000 décès estimés en 2017	- 1ère cause de mortalité bactérienne chez les enfants < 3 mois en France - Pneumopathies - Affections neurologiques (encéphalites) - Coqueluche maligne (1/3 mortelle, 1/3 séquelles)
Infections invasives à Hib (chez les <5 ans)	<i>France</i> : 106 cas en 2017 (< 3 méningites /an) <i>Monde</i> : 200 000 décès en 2008 (soit 2% de la mortalité toute cause confondue chez les enfants < 5 ans)	- Méningites purulentes (létalité de 3%, 10 à 15% des séquelles neurologiques) - Épiglottites - Bactériémies - Pneumopathies, arthrites, ostéomyélites, péricardites purulentes, cellulites...
Hépatite B	<i>France</i> : 0.44 hépatites aiguës /100 000 hab - 280 000 porteurs chroniques - 1500 décès / an <i>Monde</i> : 257 millions de porteurs chroniques - 887 220 décès en 2015	- Hépatite fulminante (<1%, mais létalité > 80% en l'absence de greffe) - Hépatite B chronique (1 cas / 10) avec un risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire
Infections invasives à pneumocoque	<i>France</i> : 17.0 /100 000 enfants < 2 ans <i>Monde</i> : 500 000 décès /an chez les enfants < 2 ans	- Pneumopathies (5-15% mortalité) - Méningites (mortalité 10%, jusqu'à 50% dans les pays en développement et 30% séquelles neuro-psychiques)
Infections invasives à méningo C	<i>France</i> : 118 cas d'IIM en 2015, environ 25 décès par an.	- Méningites (létalité de 16% en France pour le sérogroupe C, séquelles neurologiques dans 10-20% des cas) - Méningococcémie (létalité de 20 à 30%)
Rougeole	<i>France</i> : 2805 cas déclarés dont 3 décès entre Nov 2017 et oct 2018. Épidémies successives depuis 2008. <i>Monde</i> : 173 330 cas déclarés, 110 000 décès estimés en 2017	- Encéphalites et cécité (0.5-1/1000) - Pan-encéphalites Subaiguës Sclérosantes - Pneumopathies - Mortalité 0.1-0.2% jusqu'à 5-15% dans les pays en développement

Oreillons	<i>France</i> : 9 / 100 000 en 2011, plusieurs foyers épidémiques dans des communautés d'adolescents et de jeunes adultes <i>Monde</i> : 554 513 cas déclarés en 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites (5%) - Encéphalites (0.02 à 0.3%) avec risque séquelles neurologiques - Décès (0.01%) - Surdité transitoire (4%) ou définitive (rare) - Pancréatite aiguë (4%) - Orchite (10% chez l'adulte) / Stérilité (rare)
Rubéole	<i>France</i> : < 2 cas de rubéole pdt la grossesse / 100 000 hab depuis 2006 (<3 cas de SRC/an) <i>Monde</i> : 830 cas de SRC déclarés en 2017 mais > 80 000 estimés /an.	<ul style="list-style-type: none"> - Avant la 11e SA : transmission foetale dans 90% des cas avec un risque de malformation dans 70-100% des cas (syndrome de rubéole congénitale). - Mort foetale
Papillomavirus	<i>France</i> : - 70% des hommes et femmes sexuellement actifs seront infectés par le HPV. - 3000 cas de cancer du col de l'utérus / an dont 1000 décès / an <i>Monde</i> : - Prévalence du portage de 11.7% - 500 000 cancers du col / an dont 250 000 à 300 000 décès /an	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du col de l'utérus - Cancer du vagin - Cancer de la vulve - Cancer du canal anal - Cancer sphère ORL
Zona	<i>France</i> : - 235 000 cas /an - 20% feront au moins un épisode de zona au cours de leur vie.	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs post zostériennes (12.5 � 30.5%) - Zona ophtalmique (5%) et risque de séquelles visuelles irréversibles et graves - Zona auriculaire : paralysie faciale - Zona genital : rétention aiguë d'urine
Grippe	<i>France</i> : pour la saison 2017-2018 : - 2.4 millions de consultations pour syndrome grippal - 75 500 passages aux urgences pour grippe - 2 922 cas graves signalés en réanimation - Excès de mortalité attribuable à la grippe : 12 980 décès. <i>Monde</i> : 3 à 5 millions de cas de maladies graves, 290 000 à 650 000 décès / an	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonies virales - Pneumopathies bactériennes - encéphalites, myocardites, péricardites - Décompensation de pathologies chroniques - Mortalité (3% des personnes âgées vivant en collectivité)

LES CONSEQUENCES DE CETTE PERCEPTION ERRONÉE

La vaccination est victime de son succès. Les vaccins ont permis de diminuer l'incidence de nombreuses maladies infectieuses et leur morbi-mortalité. Ainsi, la fréquence et la gravité initiale des maladies tend à être oubliées par le grand public. Les effets secondaires deviennent alors la préoccupation principale, et la balance bénéfice-risque du vaccin peut être remise en question. Cela peut susciter une perte de confiance envers le vaccin et une baisse de couverture vaccinale, à l'origine d'un risque de flambées épidémiques.[2][3] Pour exemple, au milieu des années 1970 en Angleterre, des groupes anti-vaccination ont semé le doute quant à l'utilité du vaccin anti-coquelucheux. Cela s'est traduit par une chute du taux de vaccination en quelques années, associée à deux épidémies de coqueluche et de nombreux enfants décédés. [3] L'insuffisance de couverture vaccinale a été responsable dans d'autres pays d'épidémies de rougeoles, diphtéries et rubéoles.[4]

[Figure 1 : Maturation d'un programme de vaccination]

Sources

Littérature grise

1. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
2. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>
3. MODULE 1 – Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur : <http://fr.vaccine-safety-training.org/secureite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>
4. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.
5. OMS | 10 faits sur la vaccination [Internet]. WHO. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/fr/>
6. Pourquoi se faire vacciner contre des maladies qui ont presque disparu de France ? [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Benefices-de-la-vaccination/Pourquoi-se-faire-vacciner-contre-des-maladies-qui-ont-presque-disparu-de-France>
7. OMS | Vaccination et sécurité des vaccins [Internet]. WHO. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/84/fr/>

L'amélioration des conditions d'hygiène est responsable de la diminution des infections, et non les vaccins

Une part d'individus estiment que l'amélioration des conditions d'hygiène (eau potable, alimentation, mesures d'assainissement : collecte, traitement et évacuation des eaux usées et des déchets) a été responsable de la diminution de l'incidence des maladies infectieuses, et non la vaccination. [4]

Selon le Haut Conseil de Santé Publique, la vaccination est probablement l'action de santé publique la plus efficace selon le Haut Conseil de Santé Publique ("*à l'exception de l'eau potable, aucune modalité d'intervention - y compris les antibiotiques - n'a eu autant d'impact sur la réduction de la mortalité et la croissance de la population. - Stanley plotkin*") [10]

L'IMPACT DES PROGRES EN MESURE D'HYGIENE

Il est indéniable que les conditions de vie moderne (meilleure alimentation, promiscuité moindre, meilleure hygiène) ont contribué à l'amélioration de santé de millions de personnes. [5]

Depuis le milieu du XVIII^e siècle, l'espérance de vie a progressé de façon spectaculaire. Elle est passée d'environ 27 ans (chez les hommes) et 28 ans (chez les femmes) en 1750 à respectivement 78 ans et 85 ans en 2010. Ceci est le résultat de progrès importants réalisés dans plusieurs domaines : économique, médical, social et culturel.[7]

Au cours du XXe siècle, les améliorations en matière d'hygiène individuelle et communautaire (eau potable, assainissement, installation d'égouts...) ont joué un rôle majeur dans la réduction de la morbidité et de la mortalité dues aux infections, notamment celles transmises par contact oro-fécal et par contact direct.[1]

L'exemple des Etats-Unis (données du CDC): [3]

Au XIXe siècle, des épidémies répétées de choléra, dysenterie, tuberculose, grippe, fièvre typhoïde sévissent, liées aux conditions insalubres générées par l'exode rural en pleine période d'industrialisation et d'immigration.

Au début du XXe siècle, de nombreux efforts de santé publique ont été fournis : création de départements de santé, progrès dans l'élimination des eaux usées et des déchets solides, traitement de l'eau (utilisation du chlore), mesures de sécurité sanitaire des aliments, diminution de la promiscuité et sensibilisation du public aux pratiques d'hygiène. Cette lutte contre les maladies infectieuses a contribué à une forte baisse de la mortalité infantile et juvénile :

En 1900, 30.4% des décès totaux survenaient chez des enfants de moins de 5 ans : un tiers des décès totaux étaient d'origine infectieuse (pneumopathies, tuberculose, diarrhées infectieuses et diphtérie étant les 4 principales causes infectieuses).

En 1997, seul 1.4% des décès totaux survenaient chez les enfants < 5 ans. Ce sont les maladies cardiaques et les cancers qui sont les causes les plus fréquentes de décès tout âge (54.7%).

D'autres mesures ont également eu un impact significatif, comme les programmes de vaccination des animaux et la lutte contre les moustiques et les rongeurs qui ont contribué à réduire les maladies d'origine animale et notamment la peste associée aux rats.

Ainsi, les mesures d'hygiène en général permettent en partie : [5]

La diminution de maladies à transmission oro-fécale (poliomyélite, hépatite A, typhoïde, choléra, rotavirus)

La diminution de maladies favorisées par un manque d'asepsie (tétanos néonatal)

La diminution de maladies favorisées par des conditions d'habitat précaire (tuberculose)

La diminution de maladies à transmission aérienne (ex: grippe) dans une moindre mesure.

[Figure 70 : taux brut de mortalité des maladies infectieuses aux Etats-Unis, 1900-1996]

L'utilisation des antibiotiques avec la découverte de la pénicilline, mise au point à usage médical dans les années 1940, a permis de diminuer la mortalité liée à certaines infections comme celles à streptocoques, staphylocoques, syphilis et autres. Cependant, l'émergence de résistances souligne l'importance de la prévention des maladies. [3]

Enfin, les campagnes de vaccination promues dans les années 1960 ont pratiquement éliminé les maladies qui étaient auparavant courantes aux Etats-Unis, notamment la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la variole, la rougeole, les oreillons, la rubéole et l'Hib. Le concept d'éradication de la maladie est alors né, avec le premier succès en 1977 concernant l'éradication de la variole à travers le monde.[3]

L'AMÉLIORATION DES CONDITIONS D'HYGIÈNE EST-ELLE SEULE RESPONSABLE ?

NON ! Selon l'OMS, les vaccins sont nécessaires. L'hygiène, l'assainissement, la qualité de l'eau et de la nutrition ne suffisent pas à eux seuls pour arrêter les maladies infectieuses, bien qu'ils contribuent à protéger les populations contre un certain nombre d'entre-elles. [8][11]

Plusieurs arguments ci-dessous permettent d'affirmer que l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène ne peuvent expliquer à elles seules la diminution d'incidence des maladies à prévention vaccinale.

Les changements de rythme de l'espérance de vie et la vaccination

Selon les travaux de l'INED (Institut National d'Études Démographiques), l'évolution de l'espérance de vie se décompose en 4 segments de pente variable. La première rupture date de 1790, marquant un changement de rythme avec une "pente de progression" de 12% de l'espérance de vie. Elle coïncide avec la diffusion du premier vaccin (vaccin de Jenner) ayant permis d'obtenir un recul significatif de la variole (mortelle chez l'enfant). D'autres facteurs sont probablement impliqués avec notamment le début de la lutte contre la famine et les maladies infectieuses (progrès dans la production agricole, dans la circulation des denrées, et dans le contrôle des épidémies). [7]

[Figure 71 : évolution de l'espérance de vie féminine de 1750 à 2005]

Un nouveau changement de rythme apparaît au milieu des années 1880 avec une nouvelle accélération. La rupture coïncide avec les découvertes de Pasteur (vaccins). D'autres progrès sanitaires ont également suivi (asepsie, antibiotiques) et les innovations sociales et culturelles ont permis de mieux les diffuser auprès de la population.[7]

Depuis les années 1970, la progression linéaire se poursuit mais à un rythme moins rapide principalement grâce à la lutte contre les maladies cardio-vasculaires et la lutte contre les maladies de société (accident de la route, alcoolisme, tabagisme). [7]

Une diminution des infections à prévention vaccinale sans progrès sanitaire

Prenons l'exemple du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b* (Hib), agent responsable d'infections invasives dont les méningites, particulièrement fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants (5% de létalité, 15% de séquelles neurologiques). Le vaccin a fait son apparition en France en 1992 dans le calendrier vaccinal, et son association au vaccin DTP-Ca a permis d'obtenir rapidement une couverture vaccinale très élevée. [12][13]

Avant l'introduction de la vaccination, l'incidence des méningites était de 11 cas /100 000 enfants de moins de 5 ans, soit environ 500 cas / an. [12]

[Figure 47 : Méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014]

Entre 1991 et 2009, l'incidence des méningites a été divisée par 10 (diminution de 96%). Depuis 1999, le centre national de référence des Haemophilus n'a identifié que 39 cas de méningite à Hib chez les enfants de moins de 5 ans. Aucun cas de méningite à Hib n'a été identifié chez les enfants ayant reçu la série vaccinale complète.[12][13]

Entre 1991 et le début des années 2000, il ne semble pas y avoir eu de révolution sanitaire qui semble pouvoir expliquer cet impact en dehors de l'introduction de la vaccination.

Selon l'OMS, 184 pays avaient inclus le vaccin anti-Hib dans leur programme de vaccination en 2013. Le vaccin a engendré une diminution de plus de 90% des infections invasives à Hib, indépendamment du niveau de développement et de la situation économique du pays en question.[14]

L'impact des différents taux de couverture vaccinale entre pays comparables

Prenons l'exemple du vaccin contre le méningocoque C, agent bactérien exclusivement humain responsable d'infections invasives graves (les méningites et les méningococcémies) notamment chez les nourrissons de moins de 1 an.[15]

Les Pays-Bas ont introduit en 2002 la vaccination systématique contre le méningocoque C du nourrisson à 14 mois associée à une campagne de rattrapage chez les 1-18 ans. Le pays a obtenu rapidement des taux de couvertures vaccinales élevés (94% sur l'ensemble des tranches d'âge). [16][19] La vaccin a permis une diminution des cas d'IIM C (Infections Invasives à Méningocoques C) de 99% dans les groupes d'âges vaccinés. Entre 2011 et 2016, seulement 3 à 8 cas sont rapportés par an contre 285 cas en 2001. [19][20]

[Figure 25 : Epidémiologie - incidence des infections à méningocoque en fonction du sérotype au Pays Bas de 1992 à 2016]

[Figure 72 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par an en Angleterre et aux Pays de Galles : 1998-2013]

Au Royaume-Uni, le schéma de vaccination a évolué à plusieurs reprises, mais la forte adhésion aux campagnes de vaccination depuis 1999 a permis de faire chuter de plus de 90% les IMM C confirmées dans tous les groupes d'âge ciblés par la vaccination, et de plus de deux tiers dans les autres groupes grâce à la réduction du portage et du risque d'exposition. [21]

En France, fort des données d'efficacité des pays voisins, le HCSP a recommandé en 2009 l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois, associée à une campagne de vaccination de rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. L'objectif était d'atteindre rapidement une immunité de groupe forte afin de protéger les nourrissons < 1 an non ciblés par la vaccination.

Cependant, les données de surveillance indiquent que la stratégie vaccinale introduite en 2010 n'a pas eu l'impact espéré. En effet, un nouveau cycle naturel du méningocoque C est survenu en 2010, à l'origine d'une augmentation de l'incidence des cas chez le nourrisson de moins de 1 an (0.88/100 000 en 2010 à 2.43/100 000 en 2014).[16] La principale raison est l'insuffisance de couverture vaccinale obtenue : fin 2011, elle n'était que de 48.0% chez les nourrissons < 24 mois, 29.2% chez les 3-9 ans, et inférieure à 15% chez les 10-25 ans.[17]

[Figure 26 : Epidémiologie - évolution du taux de notification des infections invasives à méningocoque par classe d'âge en France, 2006 à 2017]

L'incidence des infections invasives à méningocoques C a donc considérablement diminué au Royaume-Uni et aux Pays-Bas suite à l'introduction de la vaccination et à sa forte adhésion. En revanche, la faible couverture vaccinale obtenue en France n'a pas permis d'obtenir des résultats similaires. Pourtant, tous ces pays ont un niveau de développement médical, social et économique similaire. Si la vaccination n'avait pas d'impact, les différences de couverture vaccinale n'auraient pas influé sur ces variations épidémiologiques.

La survenue d'épidémies lors de baisses de couverture vaccinale

Plusieurs épidémies de maladies à prévention vaccinale sont survenues lors d'une baisse de couverture vaccinale, notamment suite à des polémiques vaccinales. Ceci est d'autant plus marqué pour des affections comme la rougeole et la coqueluche, maladies très contagieuses quelles que soient l'hygiène et les conditions de vie.[5]

Exemple de l'épidémie de coqueluche en Angleterre au milieu des années 1970 : [6]

Des groupes anti-vaccination ont semé le doute quant à l'utilité du vaccin anticoquelucheux au milieu des années 1970 en Angleterre et au Pays de Galles. La couverture vaccinale a alors chuté, passant de 81% à 31% en quelques années. Deux épidémies de coqueluche se sont alors succédées, et de nombreux enfants sont décédés. Le regain de couverture vaccinale suite aux épidémies s'est accompagné d'une nouvelle diminution de l'incidence.

Ainsi, l'épidémiologie varie indépendamment des conditions d'hygiène (stables pendant cette période) mais uniquement en fonction de la couverture vaccinale.

[Figure 73 : incidence de la coqueluche en Angleterre et au Pays de Galles (1965-1995)]

D'autres épidémies similaires sont survenues dans les suites de baisse de couverture vaccinale telles que la rougeole, la diphtérie et la rubéole. [24]

L'HYGIENE, EST-CE REELLEMENT SUFFISANT ?

L'importance de l'hygiène ...

Les agents pathogènes transmis par contact oro-fécal et par contact direct ont particulièrement vu leur morbi-mortalité décroître au cours du XXe siècle grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène.[1] L'UNICEF considère par exemple que, bien qu'il existe des vaccins contre le choléra, l'accès à l'eau potable et à l'assainissement reste la solution la plus efficace pour éviter la maladie.[9]

La revue systématique de Aiello et al., publiée en 2002, a cherché à évaluer l'impact des pratiques d'hygiène sur l'épidémiologie des infections.[1] 53 études (observationnelles et interventionnelles) ont été incluses. Les mesures évaluées sont multiples : l'éducation à l'hygiène, le lavage des mains, l'approvisionnement en eau potable, la construction de latrines, la lutte contre le péril fécal, l'élimination des ordures ménagères, les précautions de manipulation des aliments etc. Au total, les 53 études indiquent une forte tendance à la réduction des infections par la mise en oeuvre de mesures d'hygiène. Du fait des limites de ces études, il n'est pas possible d'estimer précisément l'impact d'une mesure d'hygiène sur une maladie. Cependant, la réduction du risque était supérieure à 20% pour la plupart, et les principales infections concernées sont les diarrhées infectieuses (la grande majorité), les infections respiratoires, les syndromes pseudo-grippaux, les infections ORL, les trachomes et les infections cutanées.

La revue narrative de Luby évoque également l'impact des progrès de distribution de l'eau potable, des mesures d'assainissement et de l'hygiène individuelle (lavage des mains, utilisation des toilettes, élimination des déchets) sur les infections à transmission oro-fécale. [2] Cependant ces mesures peuvent faire défaut dans les pays en développement. Les stratégies de vaccination (rotavirus et typhoïde), bien qu'ayant une efficacité partielle, sont complémentaires afin de lutter contre ces infections.

...et ses limites : des maladies qui se propagent indépendamment de l'état de propreté

Avoir une bonne alimentation et une bonne hygiène de vie rend-il les vaccins inutiles ? L'INPES et l'OMS rappellent tout deux que l'hygiène, l'assainissement, la qualité de l'eau et de la nutrition ne suffisent pas à eux seuls pour arrêter les maladies infectieuses. Nombre d'entre-elles peuvent se propager indépendamment de l'état de propreté. [5][8] C'est notamment le cas des maladies à transmission aérienne (rougeole, coqueluche, rubéole etc.), mais aussi des infections sexuellement transmissibles ou celles ayant d'autres mécanismes de transmission (tétanos).

De nombreuses infections à prévention vaccinale sont ainsi encore bien présentes, y compris en France, et pour lesquelles l'amélioration des conditions de vie n'a pas suffi :

La rougeole est une maladie extrêmement contagieuse (taux de reproduction $R_0 > 15$) transmise par les voies aériennes. L'impact de l'hygiène est donc limité. Une couverture vaccinale insuffisante explique les épidémies de rougeole actuelles (24 500 cas de rougeoles déclarés et 20 décès entre 2008 et 2017). [22][23]

La grippe reste présente et mortelle (excès de mortalité attribuable à la grippe = 12 980 décès entre 2017-2018).

L'impact des mesures d'hygiène individuelle est limitée, rendant nécessaire la vaccination des sujets à risque.[25]

L'hépatite B et le papillomavirus sont des infections sexuellement transmissibles et ne sont pas concernés par l'amélioration des conditions d'hygiène : plus de 70% des français sexuellement actifs rencontreront un papillomavirus au moins une fois dans leur vie. [25]

voir également l'incidence des autres maladies à prévention vaccinale en France dans le tableau de l'onglet : "les maladies ont disparus")

ATTENTION A L'INTERPRETATION DES COURBES DE MORTALITE

De nombreux sites à orientation anti-vaccinale présentent des courbes de la mortalité des maladies à prévention vaccinale, accompagnées de slogans comme *"la mortalité des maladies a décréu bien avant l'introduction des vaccins"*, *"la disparition des maladies infectieuses n'est pas due aux vaccins"*, *"la rougeole a disparu grâce à la vaccination, c'est faux !!"* etc.

Comme vu ci dessus avec l'exemple du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sur l'évolution sanitaire aux Etats-Unis, les nombreux progrès en santé publique et en hygiène (assainissement, traitement de l'eau, sécurité sanitaire des aliments, diminution de la promiscuité etc.) ont contribué à une forte baisse de la mortalité infantile et juvénile au cours du XXe siècle.[3] De toute évidence, les progrès de la médecine et l'introduction des antibiotiques ont également contribué à une meilleure prise en charge des infections.

La mortalité liée aux maladies infectieuses a donc fortement diminué avant le développement des campagnes de vaccination universelle, introduite progressivement dans l'après guerre. (voir la courbe de mortalité aux Etats-Unis ci-dessus) [3]

Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que "la mortalité" n'est pas le seul paramètre qui permette d'évaluer l'efficacité vaccinale. Ce paramètre est même peu pertinent pour un certain nombre d'infections à prévention vaccinale, dont l'objectif est principalement d'agir sur l'incidence et les comorbidités de la maladie.

A / Exemple de la rougeole

En France (pays développé) :

Avant la mise en oeuvre de la vaccination entre 1983, la mortalité de la rougeole en France n'était "que" de 15 à 30 décès. [22] Selon les archives de la Bibliothèque Nationale Française, le journal officiel de la République française publiait en 1912 que la rougeole était responsable de 3 717 décès pour l'année 1910, et un taux de décès pour 100 000 habitants encore 3 fois plus élevé dans la période 1886-1890. [26] Entre les données de 1910 et 1983, on peut calculer une baisse de mortalité de 99% liée à la rougeole, et ce probablement grâce aux progrès médicaux et sanitaires.

La mortalité suit la formule suivante :

$$\text{Nombre de décès} = \text{nombre de cas (incidence)} \times \text{létalité (probabilité de décès liés à la maladie)}$$

Ainsi, les progrès médicaux et sanitaires réalisés au cours du XXe siècle ont permis de diminuer la létalité liée à l'infection, diminuant ainsi le nombre de décès. Pour preuve avec la rougeole, on constate que la létalité est de 0.1% à 0.01% dans les pays développés, mais de 5 à 15% dans les pays en voie de développement. [27]

Les sites anti-vaccins s'empresment de présenter les courbes de mortalité, estimant ainsi que les maladies ont disparu avant l'introduction de la vaccination. Par exemple : [29]

[Figure 74 : Décès dus à la rougeole en France de 1906 à 1986]

Mais le critère "mortalité" de la rougeole en France n'est devenu qu'un paramètre secondaire grâce à la baisse de la létalité, et il n'est donc pas pertinent pour évaluer l'efficacité du vaccin.

Il faut s'intéresser plutôt à l'incidence des cas de rougeole et la morbidité associée. Au début des années 1980, l'incidence en France était de 500 000 cas en moyenne chaque année. En tenant compte des pourcentages de complications dans les pays industrialisés, on retrouvait avant vaccination : [22]

Otites : 7 à 9% soit 35 000 à 45 000 cas / an

Pneumopathies : 1 à 6% soit 5 000 à 30 000 cas / an

Complications neurologiques (encéphalite et cécité) : 0.5 à 1 / 1000 cas soit 250 à 500 cas / an

Pan encéphalite sclérosante subaiguë : 1 / 100 000 cas soit 5 cas environ.

Létalité : 0.01% à 0.1% soit potentiellement 50 à 500 décès (dans les pays en développement, la létalité se situe entre 5 et 15%). [27]

La mortalité ne constitue pas la seule complication de la rougeole. La mesure de l'incidence de la maladie est donc plus pertinente pour évaluer le programme de vaccination et son impact sur la morbi-mortalité.

[Figure 53 : évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la CV à 24 mois (1985-2005)]

Or, les données épidémiologiques objectivent une nette diminution d'incidence de la maladie depuis la fin des années 1980 en lien avec l'introduction et l'amélioration de la couverture vaccinale. [25]

En 2006 et 2007, une quarantaine de cas de rougeole chaque année a été dénombrée.

Les complications diminuent donc également : le nombre d'encéphalite est passé à moins de 5 cas en 1995-1996, et le nombre de décès est inférieur à 5 par an depuis les années 2000.

Les épidémies qui surviennent depuis 2008 ont été responsables de 24 500 cas et 20 décès, soit loin des 500 000 cas annuels d'avant vaccination. [28]

Dans les pays en voie de développement :

L'importance de la létalité de la rougeole dans les pays en voie de développement (5 à 15%) rend le critère "mortalité" plus pertinent. D'ailleurs, concernant les données mondiales sur la rougeole, l'incidence des cas et des décès liés à la rougeole a chuté d'environ 80% entre 2000 et 2015-16, soit 20.4 millions de décès évités sur cette période. (*voir efficacité du vaccin contre la rougeole*)

B/ Les autres infections

Ce raisonnement basé uniquement sur la mortalité ne s'applique pas également pour d'autres infections à prévention vaccinale. A titre d'exemple :

Les oreillons : les décès sont très rares (1 cas / 10 000). En revanche, les comorbidités liées aux complications possibles sont nombreuses : méningite ourlienne (5%), encéphalite ourlienne (0.02 à 0.3%), pancréatite aiguë (4%), orchite (3.3 à 10% des adultes), surdité transitoire (4%). (voir oreillons)

La rubéole : la gravité ne provient pas de l'infection contractée chez l'enfant, mais du risque de rubéole pendant la grossesse à l'origine de mort foetale ou de graves malformations cong nitaless (SRC) (risque > 70% de SRC si l'infection survient avant 11 SA). (voir rubéole)

Le zona : les principales complications sont les douleurs post zostériennes (22% des zonas chez les plus de 75 ans) et ses localisations à risque, mais pas la mortalité.

Sources

- Revue systématiques
1. Aiello AE, Larson EL. What is the evidence for a causal link between hygiene and infections? The Lancet Infectious Diseases. 1 févr 2002;2(2):103-10. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Revue narratives
2. Luby SP. Clean water, clean hands or new vaccines? J Infect. 2017;74 Suppl 1:S18-22.
- Littérature grise
3. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
 4. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
 5. Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. Planète vaccination - INPES. :68.
 6. MODULE 1 – Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur :<http://fr.vaccine-safety-training.org/secureite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>
 7. [pes473.fr.pdf](https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19141/pes473.fr.pdf) [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19141/pes473.fr.pdf
 8. OMS | Vaccination et sécurité des vaccins [Internet]. WHO. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/84/fr/>
 9. 08_VACCINATION_ET_MALADIES_EVITABLES(1).pdf [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.unicef.fr/sites/default/files/userfiles/08_VACCINATION_ET_MALADIES_EVITABLES\(1\).pdf](https://www.unicef.fr/sites/default/files/userfiles/08_VACCINATION_ET_MALADIES_EVITABLES(1).pdf)
 10. [hcspa20140306_poletobligvaccinalepopgene.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20140306_poletobligvaccinalepopgene.pdf) [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20140306_poletobligvaccinalepopgene.pdf
 11. Une bonne hygiène de vie ne suffit-elle pas à protéger contre les maladies ? [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Benefices-de-la-vaccination/Une-bonne-hygiene-de-vie-ne-suffit-elle-pas-a-protoger-contre-les-maladies>
 12. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf
 13. Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur:<http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>
 14. wer8839.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur:

- <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
15. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf
 16. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
 17. Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees>
 18. Bilan_IIM_2017 (1).pdf. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148831/541618/version/4/file/Bilan_IIM_2017.pdf
 19. Meningococcal disease in the Netherlands. :58. Disponible sur : <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
 20. The National Immunisation Programme in the Netherlands. :160. Disponible sur : <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>
 21. Green_Book_Chapter_22.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf
 22. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf
 23. Lévy-Bruhl D. Etats des lieux des principales maladies à prévention vaccinale en France. :44. Disponible sur : <http://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/J26-2-Etat-des-lieux-MPV.pdf>
 24. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.
 25. Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale>
 26. Journal officiel de la République française. Lois et décrets [Internet]. Gallica. 1912 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k64757944>
 27. wer7914measles_April2004_position_paper.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf
 28. Rougeole [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
- Référence non fiables utilisées pour exemple :
29. autreversion.info [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <http://autreversion.info/Rougeole.htm>

Mon enfant est en bonne santé

Certains parents estiment que les vaccins sont inutiles, prétextant que leur enfant est en bonne santé. [3]

LA VACCINATION EST UNE MESURE PREVENTIVE ET NON CURATIVE

La vaccination consiste à induire une immunité chez un individu contre un agent pathogène spécifique, de manière à le protéger en cas de rencontre ultérieure avec celui-ci. La vaccination est donc une mesure de prévention, et plus

précisément une “immunoprophylaxie active”. Cette prévention est à deux niveaux, puisque le vaccin assure protection individuelle mais aussi une protection de la collectivité (par le biais de l’immunité de groupe). [2]

Qu’il soit en bonne santé ou non, l’objectif du vaccin est donc justement de protéger l’enfant contre les infections futures pour éviter qu’il devienne en mauvaise santé.

POURQUOI PRENDRE LE RISQUE DE VACCINER MON ENFANT EN BONNE SANTE ?

Les vaccins sont parmi les outils les plus sûrs de la médecine moderne. Les risques des maladies à prévention vaccinale sont beaucoup plus importants que ceux liés à une réaction indésirable d’un vaccin. [1]

La sécurité des vaccins est évaluée à de multiples reprises avant l’obtention de son AMM et se poursuit après par une surveillance étroite via la pharmacovigilance passive et active. (voir l’article sur “l’innocuité et la sécurité vaccinale”).

Nous proposons ici un tableau comparant les risques liés à la maladie et les risques liés aux effets indésirables du vaccin correspondant. Les données proviennent des recherches effectuées dans les articles “maladie” et “les effets indésirables des vaccins” (notamment les données des fiches d’informations sur la sécurité des vaccins de l’OMS) :

Maladie	Gravité de la maladie	Effets indésirables graves du vaccin correspondant
Diphthérie	- Paralysies voire asphyxie - Myocardites - Mortalité de 5-10%, jusqu’à 20% chez l’enfant < 5 ans	- Anaphylaxie pour la valence tétanique (très rare : 1.6 / 1 000 000 de doses)
Tétanos	- Mortalité de 30% - Atteinte neuromusculaire avec contractures parfois généralisées et convulsions.	- Aucun EI grave en dehors de l’anaphylaxie
Poliomyélite (Vaccin anti-poliomyélite inactivé)	- Mortalité de 5-10% en cas de forme paralytique (1/1000 infections chez l’enfant, 1/75 chez l’adulte) - Principale cause de handicap chez l’enfant avant introduction vaccination.	- Aucune réaction grave associée
Coqueluche	- 1ère cause de mortalité bactérienne chez les enfants < 3 mois en France - Pneumopathies - Affections neurologiques (encéphalites) - Coqueluche maligne (1/3 mortelle, 1/3 ont des séquelles)	- Episode d’hypotonie-hyporéactivité : 14 à 62 /100 000 doses - Crise fébrile : 0.5/100 000 doses - Cris persistants : 0 à 0.2% - Oedème étendu du membre (2-6% au 4 et 5e dose)
Infections invasives à Hib (chez les <5 ans)	- Méningites purulentes (létalité de 3%, 10 à 15% des séquelles neurologiques) - Épiglottites	- Pas de manifestations graves post-vaccinales (Vaccin monovalent)

	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériémies - Pneumopathies, arthrites, ostéomyélites, péricardites purulentes, cellulites... 	
Hépatite B	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite fulminante (<1%, mais létalité > 80% en l'absence de greffe) - Hépatite B chronique (10%) avec risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire - Décès : 1500 / an en France 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie (levures) : 1.1 / 1 million de doses - Aucune relation de causalité n'a été retenue avec la SEP, SGB, diabète de type 1, syndrome de fatigue chronique, maladies auto-immunes.
Infections invasives à pneumocoque	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathies (5-15% mortalité) - Méningites (mortalité 10%, jusqu'à 50% dans les pays en développement et 30% séquelles neuro-psychiques) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune réaction grave notifiée à ce jour. - Fréquence plus élevée de certains EI bénins (sommolence, anorexie, hyperthermie)
Infections invasives à méningo C	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites (létalité de 16% en France pour le sérotype C, séquelles neurologiques dans 10-20% des cas) - Méningococcémie (létalité de 20 à 30%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie (1/500 000 doses)
Rougeole	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalites et cécité (0.5-1/1000) - Pan-encéphalites Subaiguës Sclérosantes - Pneumopathies - Mortalité 0.1-0.2% jusqu'à 5-15% dans les pays en développement 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions locales (17-30%) - Fièvre (5 à 15% à J7-J12) - Éruptions cutanées (2 -5% à J6-J10) - Convulsions fébriles (1/ 3 000 doses) - Thrombocytopénies (1/ 30 000 doses) - Anaphylaxies (1-3.5 / million de doses). - Pas d'association avec les maladies inflammatoires de l'intestin ni l'autisme.
Oreillons	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites (5%) - Encéphalites (0.02 à 0.3%) avec risque séquelles neurologiques - Décès (0.01%) - Surdité transitoire (4%) ou définitive (rare) - Pancréatite aiguë (4%) - Orchite (10% chez l'adulte) / Stérilité (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tuméfactions de la parotide (1-2% à J10-J14) - Orchites, surdités neurosensorielles, myosites, arthrites (cas isolés rapportés).
Rubéole	<ul style="list-style-type: none"> - Mort foetale - Syndrome de rubéole congénitale (graves malformations) : avant 11 SA, le risque de transmission et de 90% avec un risque de malformations congénitales de 70 à 100%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies aiguës et arthrites aiguës chez des filles pubères (respectivement 25% et 10%) pendant une durée de 1 jour à 3 semaines.
Papillomavirus	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du col de l'utérus (3000 / an dont 1000 décès en France) - Cancer du vagin - Cancer de la vulve - Cancer du canal anal - Cancer sphère ORL 	<ul style="list-style-type: none"> Pour le vaccin quadrivalent : - Anaphylaxies (1,7 à 2,6 cas /million de doses). - Pas de lien prouvé avec le SGB.
Zona	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs post zostériennes (12.5 à 30.5%) - Zona ophtalmique (5%) et risque de séquelles visuelles irréversibles et graves - Zona auriculaire : paralysie faciale - Zona genital : rétention aiguë d'urine 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun signal de sécurité
Grippe	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonies virales - Pneumopathies bactériennes - Encéphalites, myocardites, péricardites - Décompensation pathologie chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie (0.7 cas/ million de doses) - Cas de syndrome oculo-respiratoire pour 2 vaccins spécifiques non utilisés en France.

	- Décès. (Excès de mortalité attribuable à la grippe : 14 400 décès pour la saison 2016-2017 en France)	- Vaccin saisonnier : Pas d'association prouvée avec le SGB. - Vaccin pandémique : 1-2 cas de SGB pour 1 million de vaccination.
--	---	---

Il n'y a également pas de preuve d'association concernant les effets indésirables suivants :

Vaccin ROR et autisme

Diabète de type 1 et vaccination

Sclérose en Plaques et vaccin anti-hépatite B

Le Syndrome de Mort Subite du Nourrisson et le vaccin hexavalent

Le syndrome de guillain barré et le vaccin anti-HPV (pour le vaccin anti grippal saisonnier, la plupart des études ne retrouvent également pas d'augmentation ou très faible).

Sources

Littérature grise

1. Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. Planète vaccination - INPES. :68.
2. GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf
3. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.

Un mode de vie sain et naturel

Pour certains individus, adopter un “mode de vie sain” (une bonne alimentation, une bonne hygiène, l'éviction des modes de garde collectifs etc.) est aussi efficace que la vaccination. Ils craignent que les vaccins affaiblissent le système immunitaire, alors que l'infection naturelle le rend plus robuste.

EVITER LES MODES DE GARDE COLLECTIFS, UNE SOLUTION ?

Les enfants qui fréquentent les modes de garde collectifs (garderie, crèche etc.) ont plus d'infections que les enfants gardés à la maison. Selon la revue narrative de Brady, c'est le cas des infections des voies aériennes supérieures, otites moyennes, infections gastro-intestinales, infections à CMV et méningites bactériennes. Il a également déjà été rapporté des épidémies tels que l'hépatite A, la rougeole ou de germes responsables de diarrhées invasives (shigella, campylobacter, salmonella etc.).

En effet, les modes de garde collectifs (crèches, garderies etc.) présentent des risques accrues d'infections par transmission aérienne ou via la salive (partage des jouets et mise à la bouche, toux, éternuements), soit par

contamination oro-fécale (favorisée par l'absence d'acquisition de la propreté à cet âge), soit par contact direct (staphylocoque aureus).[1]

L'éviction des garderies n'élimine pas tous les risques

Parmi les maladies à prévention vaccinale, nombreuses sont celles pour lesquelles l'éviction d'un mode de garde collectif serait insuffisant, et ne peut suppléer la vaccination de par leur mode de transmission :

Le tétanos n'est pas contagieux et ne provient pas d'une contamination inter-humaine. La source est tellurique (s'attrape à partir de la terre).[3]

L'hépatite B et le papillomavirus sont des infections sexuellement transmissibles et donc non prévenues de cette manière. [5]

La poliomyélite peut avoir une transmission indirecte via l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (le virus résistant plusieurs semaines dans le milieu extérieur).[5]

Pour les pathologies à transmission aérienne de l'enfant, le risque persiste. Pour la coqueluche par exemple : les dernières études rapportent que les principales sources de contamination pour la coqueluche du nourrisson sont en réalité les adultes et l'entourage familial : les parents (55%), la fratrie (16%) et les oncles et tantes (10%).[4]

De même concernant le méningocoque, ce sont les adolescents et les jeunes adultes qui sont les classes d'âge où le portage est le plus fréquent, et donc les principaux responsables des transmissions.[6]

La vaccination est une solution pour limiter le risque infectieux

Plusieurs interventions sont utiles pour réduire la transmission infectieuse : former le personnel aux mesures préventives, assurer une bonne hygiène des mains du personnel et des enfants, nettoyer régulièrement les surfaces contaminées, nettoyer et jeter les couches de manière appropriée, exclure temporairement les enfants atteints de certaines infections etc.[1]

La vaccination fait partie des mesures pour limiter le risque infectieux. Elle concerne les enfants et doit être vérifiée à leur entrée en collectivité, mais également le personnel de garde qui est à risque de développer des infections plus sévères ou de les transmettre.[1]

En France, les vaccinations obligatoires sont désormais exigées pour l'entrée ou le maintien en collectivité (école, garderie, colonie de vacances ou autre) pour les enfants nés depuis janvier 2018.[2]

L'IMMUNITÉ NATURELLE EST-ELLE PRÉFÉRABLE ?

Si l'immunité induite naturellement semble avoir quelques avantages, elle fait face à de nombreuses limites que la vaccination a pour but d'éviter :

Elle se constitue au prix d'une infection et de ses complications parfois graves ;

Elle est partiellement déficiente chez le nourrisson (notamment contre le pneumocoque, méningocoque et haemophilus).

Elle n'est pas efficace contre certaines maladies (exemple du tétanos) ;

Elle n'est que partiellement efficace contre d'autres (papillomavirus, hépatite B).

De plus, il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque de maladie allergique, d'atopie ou d'asthme en lien avec la vaccination des nourrissons, contrairement à ce que pourrait laisser supposer "la théorie hygiéniste", actuellement encore débattue.

=> Voir l'article sur "Immunité naturelle versus vaccinale"

LES VACCINS SURCHARGENT LE SYSTEME IMMUNITAIRE

L'hypothèse de la surcharge immunitaire par les vaccinations multiples est une crainte parfois évoquée mais infondée:

Théoriquement, on estime que le système immunitaire du nouveau-né serait capable de répondre à 10 000 vaccins simultanés.

Si l'ensemble des vaccins recommandés chez le nourrisson était administré en une seule fois, ils n'utiliseraient que 0.1% des capacités du système immunitaire.

La stimulation immunitaire par les vaccins, dans les premiers mois de vie, ne constitue qu'une faible part de l'ensemble des antigènes environnementaux auxquels le nourrisson est exposé.

Bien que le nombre d'injections ait augmenté ces dernières années, le nombre d'antigènes total ne cesse de diminuer

Enfin, la susceptibilité aux autres infections, sous-entendue par la crainte de l'affaiblissement du système immunitaire, n'est pas retrouvée dans les études.

=> Voir l'article sur "Vaccinations multiples et surcharge du système immunitaire"

LA PREFERENCE DE METHODES ALTERNATIVES

Certains patients s'opposent à la vaccination en préférant des solutions considérées comme plus «naturelles». Les deux principales disciplines opposées à la vaccination sont l'homéopathie et la naturopathie. L'homéopathie est la plus répandue, en particulier pour la prévention de la grippe. Cependant, les preuves scientifiques de l'efficacité de l'homéopathie sont insuffisantes pour conclure à un effet clinique supérieur au placebo.

=> Voir l'article sur "les méthodes alternatives à la vaccination"

Sources

Revue narratives

1. Brady MT. Infectious disease in pediatric out-of-home child care. Am J Infect Control. juin 2005;33(5):276-85.

Littérature grise

2. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 49. 2017-1836 déc 30, 2017.
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf
4. 2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur:http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
5. INPES - Vaccination - Guide des vaccinations 2012 - Téléchargements [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/telechargements.asp>
6. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur:<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>

L'immunité de groupe suffit

Certains parents estiment que l'existence de l'immunité de groupe des vaccins rend inutile la vaccination de leurs enfants. Cependant, ceux-ci s'exposent à des risques car la protection collective a ses limites, et peut donner aux parents une illusion de sécurité :

Elle est limitée dans le temps : un individu non vacciné reste susceptible à la maladie et peut finir par être un jour en contact avec un individu malade ;

Elle est limitée dans l'espace : un individu non vacciné n'est plus protégé s'il quitte son environnement (ex : voyage) ;

L'individu non vacciné est plus à risque de contracter la maladie à l'âge adulte et plus à risque de complications en cas de phénomène de glissement épidémiologique.

Elle est inefficace pour certaines maladies, comme le tétanos.

Elle nécessite un nombre minimum d'individus pour exister : toute personne non vaccinée augmente donc le risque pour elle même, mais aussi pour les autres, de contracter la maladie.

=> Voir l'article sur "*immunité de groupe*"

L'immunité transmise par la mère suffit

Le nouveau-né présente un système immunitaire naïf et partiellement déficient, le rendant plus susceptible à certaines infections et aux formes sévères.[8] : voir l'article sur *les capacités du système immunitaire du nourrisson*.

Protéger les nourrissons dans les premiers mois de vie est donc nécessaire : 20% de la mortalité néonatale serait imputable à des causes infectieuses, et 1.5 millions de décès d'enfants (0 à 4 ans) dans le monde sont liés à des maladies évitables par la vaccination. [9][13]

Certains parents estiment que l'immunité transmise par la mère, et notamment l'allaitement, suffit à protéger les nourrissons.

LE TRANSFERT PASSIF DE L'IMMUNITE HUMORALE MATERNELLE

Passage trans-placentaire

Durant la grossesse, le fœtus bénéficie d'un transfert passif d'IgG via le placenta qui est corrélé au taux d'IgG circulant dans le sang maternel. Ce transfert débute dès la 13^e semaine gestationnelle et est maximal au cours du 3^e trimestre. Ces anticorps permettent de protéger le nourrisson contre les maladies correspondantes au cours des 6 premiers mois de vie. [1][8]

Allaitement

Après la naissance, le nouveau-né va également bénéficier d'un transfert passif d'IgA, d'IgM et d'IgG via le colostrum et l'allaitement maternel. Le colostrum contient des taux importants de leucocytes, notamment des macrophages et neutrophiles qui vont phagocyter les agents pathogènes microbiens.[7] Le lait maternel contient lui essentiellement des IgA sécrétoires, contribuant à assurer une protection des muqueuses.[8] Il contient également des facteurs bioactifs qui participent au développement du système immunitaire : protéines antimicrobiennes (lactoferrine et lysozyme), facteurs qui favorisent la croissance de bactéries entériques protectrices (oligosaccharides qui empêchent la fixation de certains pathogènes) et facteurs de croissance améliorant la fonction de barrière de l'organisme (EGF).[4][6][7]

Il est ainsi prouvé que l'allaitement joue un rôle dans la prévention des maladies infectieuses, telles que l'otite moyenne, les infections des voies aériennes supérieures et inférieures, les diarrhées, les infections des voies urinaires et la septicémie néonatale.[6] Dans les pays en développement, allaiter permettrait de réduire de plus de la moitié la mortalité attribuable aux infections communes.[4] De plus, il semblerait que l'enfant nourri au sein continue à être mieux protégé contre diverses infections pendant plusieurs années (par exemple contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*).[6]

L'impact de l'allaitement sur la réponse immunitaire aux futures vaccinations est controversé (améliorée ou inhibée selon les études). [6][7]

LES LIMITES DE CETTE IMMUNITE PASSIVE

Il existe deux principales limites à cette immunité passive, expliquant que le nourrisson reste susceptible à de multiples infections.

L'immunité passive est transitoire

L'immunité passive transmise lors de la grossesse diminue rapidement pour quasiment disparaître vers le 6e mois. Ce délai est de plus variable d'une maladie à une autre.[2][9]

L'immunité passive est partielle

L'immunité passive ne protège l'enfant que vis à vis de pathogènes contre lesquels la mère est elle-même immunisée, et peut être de faible niveau. [8][9] Elle est d'autant plus partielle chez les prématurés qui ont bénéficié d'un transfert moindre d'anticorps au cours du 3e trimestre.[8]

Par ailleurs, la revue systématique de Leuridan, publiée en 2007, fait état d'un certain nombre de facteurs responsables d'une baisse de protection passive du nourrisson.[2] Dans les pays développés, il s'agit de la diminution des rappels naturels de la maladie chez la femme en âge de procréer (par baisse de circulation de l'agent pathogène suite à la vaccination) et de l'augmentation de l'âge moyen de la procréation. Dans les pays en développement (notamment en Afrique), il s'agit de la malnutrition ou de l'existence de co-infections (VIH, paludisme).

LA VACCINATION : COMPLEMENT INDISPENSABLE

A la naissance, le système immunitaire du nourrisson est vierge. En dehors des anticorps maternels (transitoire et limité), il ne dispose pas de défense efficace pré-établie. Son système immunitaire va progressivement s'étoffer à chaque rencontre avec un agent infectieux, mais au prix de l'infection parfois sévère. Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent de constituer "artificiellement" un capital de mémoire immunitaire contre les maladies à prévention vaccinale.[10] La vaccination va également prendre le relai de la protection transmise par la mère qui est limitée dans le temps.[12]

Les vaccins efficaces pour protéger les nourrissons

L'efficacité des vaccins est documentée dans les pages suivantes :

Les articles évaluant l'efficacité des vaccins contre la rougeole, rubéole, oreillons, haemophilus influenzae b, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, méningocoque C.

Le tableau récapitulatif de l'efficacité des vaccins et de leur impact dans "*les avantages de la vaccination*".

La vaccination pour combler les failles du système immunitaire déficient

Le système immunitaire du nourrisson est incapable d'assurer les **réponses T-indépendantes** avant l'âge de 2 ans. Or elles sont nécessaires contre les antigènes polysaccharidiques composant la paroi des bactéries Gram négatifs (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et Hib).

Seuls les vaccins polysaccharidiques conjugués qui, en assemblant l'antigène polysaccharidique à une protéine porteuse, sont capables de produire une réponse immunitaire thymo-dépendante efficace chez le nourrisson. Cela a

mené à conjuguer les vaccins contre l’Hib, le pneumocoque et le méningocoque afin de protéger le nourrisson et suppléer les failles de l’immunité naturelle.[8][11]

La vaccination de la femme enceinte pour protéger le nourrisson

Les premiers mois du nourrisson sont une période de susceptibilité accrue aux infections : les vaccins ne sont pas réalisables (car inefficaces) avant 2 mois et le système immunitaire du nourrisson est immature.[1] Les infections à prévention vaccinale chez le nouveau-né sont plus graves, comme le montre la revue systématique de Faucette et al. (2015) : [1]

Grippe : augmentation du taux d’hospitalisation chez les < 6 mois ;

Rougeole : augmentation de la sévérité de la maladie et augmentation du risque de pan-encéphalite sclérosante subaiguë (PESS) ;

Méningocoque : augmentation de la morbi-mortalité ;

Coqueluche : augmentation de la sévérité de la maladie et des complications ;

Tétanos : risque de tétanos néonatal avec fort taux de mortalité (60%) ;

La vaccination maternelle est une stratégie envisagée pour lutter contre les infections néonatales.[5] Les vaccins produisent une immunité protectrice chez la femme enceinte. En utilisant le phénomène naturel du transfert d’anticorps (transplacentaire et par l’allaitement), cela va permettre de protéger le nourrisson précocement en attendant la possibilité de le vacciner. Cela permet d’étendre la protection du nouveau-né à des infections auxquelles la mère n’était pas immunisée avant la vaccination.[1] A noter que les études sur la vaccination des femmes enceintes (efficacité et sécurité) ont pris du retard car il s’agissait d’un groupe initialement exclu des essais.[5]

=> Voir les vaccins recommandés chez la femme enceinte sur la page “*fausses contre-indications*”

Des études ont démontré les avantages de la vaccination maternelle dans la réduction des infections du nouveau-né grâce à l’immunité passive transmise par la mère, notamment pour le tétanos, la grippe et la coqueluche.[5] Cependant, certaines données montrent que l’immunité transmise par la mère suite à une infection naturelle peut s’avérer plus efficace que suite à la vaccination. Cela semble être le cas pour la rougeole. Ainsi selon plusieurs études incluses dans la revue systématique de Leuridan et al.(2007), les femmes vaccinées par le vaccin anti-rougeoleux présentent une quantité d’anticorps plus faible et procurent une protection plus courte chez leurs nourrissons par rapport aux mères naturellement infectées.[2] (voir les détails dans “*immunité naturelle VS vaccinale*”).

Concernant l’allaitement, des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l’impact des IgA sécrétoires spécifiques du vaccin présents dans le lait maternel sur l’incidence ou la gravité des maladies.[5]

La revue systématique de Maertens et al., publiée en 2014, étudie la protection immunologique fournie par l’allaitement suite à la vaccination maternelle pendant la grossesse.[3] 11 articles ont été inclus (un sur la coqueluche, 7 sur le pneumocoque, 2 sur la grippe et un sur le méningocoque). Toutes les études (8) analysant le taux d’IgA spécifiques aux vaccins dans le lait maternel retrouvent une augmentation des taux suite à la vaccination (non étudié

pour la coqueluche). En revanche, seuls 3 articles ont étudié l'impact chez le nouveau-né : deux (issus d'une même étude au Bangladesh sur la vaccination anti-grippale) montrent un effet protecteur des IgA transmis par l'allaitement contre la grippe, et une (vaccination contre le pneumocoque 23 valents) n'a pas retrouvé d'impact. Les auteurs concluent qu'avec le manque de données disponibles, il est difficile de tirer des conclusions sur un effet protecteur.

LES LIMITES DE LA VACCINATION CHEZ LE NOUVEAU-NE

Deux mécanismes peuvent se conjuguer pour rendre la vaccination moins efficace chez le nourrisson.

1/ L'immaturation du système immunitaire du nouveau né :

Les réponses "T-dépendantes" sont immatures et ne permettent l'administration des vaccins protéiques qu'à partir de l'âge de 2 mois, la majorité n'induisant pas d'anticorps à un taux protecteur avant cet âge. [8]

Les réponses "T-indépendantes" n'apparaissent qu'après l'âge de 2 ans, nécessitant de conjuguer les vaccins polysaccharidiques et de renforcer leur action par les adjuvants.

2/ L'interaction entre les anticorps maternels transmis et la réponse immunitaire du nourrisson aux vaccins est débattue et en cours d'étude. Si l'hypothèse d'un risque d'inhibition de la réponse immunitaire est réelle, il semblerait que cela soit davantage dû à une interaction avec les lymphocytes B empêchant leur maturation plutôt que la neutralisation des antigènes vaccinaux.[9] Toutefois, ce risque d'interférence semble impacter essentiellement la primo-vaccination, mais pas les rappels ultérieurs avec des taux de séroconversions non modifiés après vaccination complète. [1][2]

Sources

Revue systématique

1. Faucette AN, Pawlitz MD, Pei B, Yao F, Chen K. Immunization of pregnant women: Future of early infant protection. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2549-55. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
2. Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine.* 21 août 2007;25(34):6296-304.(Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
3. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine.* 1 avr 2014;32(16):1786-92.(Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)

Revue narrative

4. Verhasselt V. Is infant immunization by breastfeeding possible? *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 19 juin 2015;370(1671).
5. Bergin N, Murtagh J, Philip RK. Maternal Vaccination as an Essential Component of Life-Course Immunization and Its Contribution to Preventive Neonatology. *Int J Environ Res Public Health.* 25 2018;15(5).
6. Hanson LA, Korotkova M, Lundin S, Håversen L, Silfverdal S-A, Mattsby-Baltzer I, et al. The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2003;987:199-206.
7. Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. *J Am Osteopath Assoc.* avr 2006;106(4):203-7.

Littérature grise

8. Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevailler A, Créteil E, Sterkers G. Développement du système immunitaire à la naissance. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/st>

- yled/files/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf
9. L'avancée des connaissances en immunologie pourrai... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>
 10. Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
 11. GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf
 12. INPES - La vaccination [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/index.asp#servernt>
 13. global_immunization_data.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.pdf

LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS

En Bref

Les contre-indications définitives à la vaccination sont rares. Les principales, valables pour tous, sont : une réaction allergique grave connue à l'un des composants du vaccin ou à une précédente injection du vaccin, et l'immunodépression (congénitale ou acquise) pour les vaccins vivants atténués.

Certaines conditions sont perçues à tort comme des contre-indications, représentant des occasions manquées de vacciner les individus :

- Un enfant malade lors de la consultation n'est une contre-indication qu'en cas d'infection modérée à grave, et celle-ci reste temporaire. Les infections mineures ne doivent pas entraîner le report de la vaccination
- La grossesse constitue une contre-indication temporaire aux vaccins vivants atténués. Le risque est essentiellement théorique et les données de pharmacovigilance pour ces vaccins sont rassurantes. La vaccination anti-grippale peut être faite en toute sécurité. La vaccination anti-coqueluche est recommandée dans certains pays. Les données de sécurité sont par ailleurs rassurantes pour les autres vaccins inactivés.
- La vaccination est rarement contre-indiquée chez les sujets allergiques (sauf en cas de réaction allergique grave au vaccin ou à l'un de ses composants). Il faut rappeler qu'une "personne allergique" n'est pas allergique à tout.

Les contre-indications aux vaccins

Les contre-indications médicales définitives à la vaccination sont rares, notamment chez le nourrisson. Les principales contre-indications définitives sont : [1]

Une allergie grave connue à l'un des composants du vaccin ;

Une réaction allergique grave lors d'une précédente injection du vaccin ;

Une immunodépression congénitale ou acquise pour les vaccins vivants atténués (ex : hémopathie maligne, chimiothérapie, VIH, corticothérapie, autres traitements immunosuppresseurs...)

Parmi les contre-indications temporaires, on retrouve :

Grossesse : contre-indication aux vaccins vivants (et éviter toute grossesse dans le mois suivant la vaccination). [4]

L'administration d'immunoglobulines dans les 3 mois précédents un vaccin vivant car il existe un risque d'inactivation (et donc que le vaccin ne soit pas efficace). [4]

Infection aiguë modérée à grave : pour l'ensemble des vaccins évoqués dans le tableau ci-dessous, il est indiqué que l'administration doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë modérée à

sévère. Pour certains, la précision est donnée qu'une infection mineure ou bénigne (ex : infection bénigne des voies respiratoires supérieures, comme une rhinopharyngite) n'est pas une contre-indication. Seul le M-M-RVaxPro nécessite que "la vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5°C)" selon la base de données publique.[2] Cependant, selon le calendrier vaccinal de 2018, la présence d'une infection avec fièvre au moment de la vaccination est une contre-indication provisoire nécessitant de différer l'administration des vaccins. [1]

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des contre-indications des principaux vaccins recommandés et utilisés en population générale. Ils sont tirés du guide des vaccination 2018 et de la base de données publiques des médicaments.[1][2] Les précautions d'emploi ne sont pas citées.

Ce tableau ne se soumet pas à la responsabilité du prescripteur. Les contre-indications pour chaque vaccin, régulièrement mis à jour, sont disponibles à partir des liens suivants :

Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM. [3]

Base de données publiques des médicaments. [2]

Vaccins	Contre-indications
Revaxis® (dTP)	- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, à la néomycine ou streptomycine ou polymyxine B (présents à l'état de traces). - Réaction d'hypersensibilité sévère ou désordres neurologiques survenus après une injection précédente d'un vaccin contenant une anatoxine diphtérique ou tétanique associée ou non à des poliovirus inactivés.
InfanrixTetra® Tetravac- acellulaire® (DTP-Ca)	- Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou un vaccin DTCaP - Encéphalopathie d'étiologie inconnue, dans les 7 jours suivant une précédente vaccination coquelucheuse - Encéphalopathies évolutives (pour Tetravac-acellulaire®)
Repevax® BoostrixTetra® (dTP-ca)	- Hypersensibilité connue aux vaccins DTP-C, à l'un des autres composants du vaccin, à l'un des résidus du processus de fabrication (formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et albumine de sérum bovin).. - Encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche. -Thrombocytopénie transitoire ou complication neurologique à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie ou tétanos (pour le BoostrixTetra)
InfanrixHexa® Hexyon® Vaxelis® (DTP-Ca-Hib Hep B)	- Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration du vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes composants ou constituants. - Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, ou aux résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine), ou à un vaccin DTP Ca Hib Hep B - Encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse - Troubles neurologiques non contrôlés ou épilepsie non contrôlée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que l'état du patient n'ait été stabilisé et que le bénéfice ne soit clairement supérieur au risque (pour Hexyon® et Vaxelis®).
Prevenar 13® (Pn conjugué 13 valences)	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.
Menjugate® Neivac®	Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, y compris l'anatoxine diphtérique (pour Menjugate®) ou tétanique (pour Neivac®) ou à un vaccin contenant des composants similaires

(Méningocoque C conjugué)	
M-M-RVaxPro® Priorix® (ROR)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au vaccin ROR, à l'un des excipients, ou à la néomycine - Tuberculose active non traitée - Dyscrasies sanguines, leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique - Traitement immunosuppresseur en cours (y compris fortes doses de corticostéroïdes) - Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis, exemples : déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie, VIH en fonction du taux de CD4) - Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire (sauf si immunocompétence du sujet démontrée) - Grossesse (et une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination).
Zostavax® (Zona)	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus à l'état de traces, comme la néomycine. - Immunodéficience primaire ou acquise (ex : leucémies aiguës et chroniques, lymphomes, VIH, déficits de l'immunité cellulaire). - Traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticoïdes) - Tuberculose active non traitée. - Grossesse. De plus, la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.
Vaxigrip tetra® Influvac Tetra® (Grippe)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), le formaldéhyde // la néomycine et l'octoxinol-9 (pour Vaxigrip) et le bromure de cétyleméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine (pour Influvac). - Maladie fébrile ou infection aiguë : différer le vaccin (Influvac Tetra)
Gardasil 9® Cervarix® (Papillomavirus)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin. - Hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9 ou du vaccin qHPV.

Une "check-list" est également proposée par "The immunization Action Coalition" pour repérer les contre-indications à la vaccination : <http://www.immunize.org/catg.d/p4060-10.pdf>

SOURCES

Littérature grise

1. calendrier_vaccinations_2018.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
2. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
3. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
4. ecn-2018-ue6-143-nb.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>
5. Paul S. Screening checklist for contraindications to vaccines for children and teens. :2. <http://www.immunize.org/catg.d/p4060-10.pdf>

Les fausses contre-indications

Un vaccin ne doit pas être administré en présence d'une contre-indication. Cependant, certaines conditions sont souvent perçues à tort comme des contre-indications. Cela constitue des occasions manquées de vacciner les individus. Il faut également distinguer les "précautions" des "contre-indications". Une précaution est une condition qui pourrait augmenter le risque d'effet indésirable grave ou compromettre la capacité du vaccin à produire une immunité. En général, les vaccins doivent être différés lorsqu'une précaution est présente. Cependant, si le bénéfice de protection l'emporte sur le risque, la vaccination pourrait toutefois être indiquée. [19]

L'ENFANT MALADE LORS DU RENDEZ VOUS

Certains parents craignent que les enfants atteints de maladies aiguës soient moins susceptibles de réagir aux vaccins ou plus susceptibles de développer des effets indésirables que l'enfant en bonne santé. [13]

L'avis des institutions

Selon le CDC (Centers for disease control and prevention), la présence d'une maladie aiguë modérée ou grave avec ou sans fièvre constitue une précaution à l'administration de tous les vaccins. La décision d'administrer ou de retarder la vaccination dépend de la gravité et de l'étiologie de la maladie : [19]

En cas de maladie bénigne, l'innocuité et l'efficacité de la vaccination sont conservées.

En cas de maladie aiguë modérée ou grave, la vaccination doit être différée afin d'éviter de confondre les symptômes de la maladie et les éventuels effets indésirables du vaccin, ou de cumuler les deux.

Selon Santé Publique France, les épisodes infectieux mineurs ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations.[20] Ainsi, "la présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination." [15]

Selon le calendrier de vaccination 2018 émis par le ministère de la Santé, la présence d'une infection avec fièvre au moment de la vaccination est une contre-indication provisoire, nécessitant de différer l'administration du vaccin. [13]

Les données de la littérature

Aucune revue systématique n'a été identifiée sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des vaccins lorsque l'enfant est malade le jour de l'administration vaccinale.

Les risques des maladies à prévention vaccinale pendant la grossesse [8]

Maladie	Infection pendant la grossesse		Infection après l'accouchement
	Conséquences chez la femme enceinte	Conséquences chez le fœtus	Conséquences chez le nouveau-né
<u>Grippe</u>	Augmentation du risque d'hospitalisation et de décès au cours du 2e et 3e trimestre	Augmentation possible du taux d'avortement Prématurité et diminution du poids de naissance [11]	Augmentation du taux d'hospitalisation chez le nouveau-né < 6 mois
<u>Rubéole</u>	idem que chez tout adulte	Avortement spontané Syndrome de rubéole congénital	
<u>Rougeole</u>	Augmentation de la sévérité de la maladie	Augmentation du risque d'avortement spontané et de prématurité.	Augmentation de la sévérité chez le nouveau-né Augmentation du risque de Pan-encéphalite sclérosante subaiguë (PESS) chez les enfants < 2 ans
<u>Oreillons</u>	idem que chez tout adulte	Augmentation du risque d'avortement spontané durant le 1er trimestre et de mort foetale	
<u>Infections invasives à méningocoque</u>	idem que chez tout adulte (grave)	Inconnu	Augmentation de la morbi-mortalité
<u>Coqueluche</u>	idem que chez tout adulte	Inconnu	Augmentation de la sévérité de la maladie et des complications
<u>Tétanos</u>	idem que chez tout adulte (grave)	Inconnu	Risque de tétanos néonatal avec fort taux de mortalité (60%)
<u>Varicelle [23]</u>	Risque majoré de formes sévères (viscérales)	Risque de varicelle congénitale	Infection néonatale sévère (mortalité jusque 30%)

Un transfert passif de l'immunité humorale maternelle

Durant la grossesse, le fœtus bénéficie d'un transfert passif d'Immunoglobulines G (IgG) via le placenta, corrélé au taux d'IgG circulant dans le sang maternel. Il débute dès la 13e semaine gestationnelle et est maximal au cours du 3e trimestre. Après la naissance, le nouveau-né bénéficie d'un 2e transfert d'IgA, d'IgM et d'IgG via le colostrum et l'allaitement maternel.[8]

Ainsi, la vaccination permet de produire une immunité protectrice chez la femme enceinte, qui pourra ensuite être transférée au nourrisson. Cette immunité passive est utile au nouveau-né car les premiers mois de vie sont une fenêtre de susceptibilité à certains germes du fait d'un système immunitaire partiellement déficient, et au cours de laquelle le nouveau-né ne peut être vacciné. Mais cette immunité peut aussi inhiber la réponse immunitaire vaccinale des

nourrissons par les anticorps transmis par la mère. Ce risque d'interférence semble impacter essentiellement la primo-vaccination (mais pas les rappels ultérieurs).[8]

(voir également : *surcharge du système immunitaire du nouveau-né et immunité naturelle*)

Les vaccins contre-indiqués

Les vaccins vivants atténués (ex: ROR, varicelle) sont contre-indiqués pendant la grossesse et la grossesse doit être évitée dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué. Pour le vaccin contre la fièvre jaune, celui-ci peut être justifié lors de séjour en zone d'endémie après évaluation du rapport bénéfice-risque. [13]

Cependant, une vaccination avec un vaccin vivant atténué réalisée par inadvertance au cours de la grossesse, bien qu'étant contre-indiquée, n'est pas une indication à interrompre la grossesse.[13] En effet, de nombreuses études ont montré l'absence de conséquences des vaccins vivants atténués pour le fœtus, notamment contre les vaccins antirubéoleux, le ROR et les vaccins antipoliomyélitiques oraux. Le risque est donc plus théorique que réel, et leur contre-indication est une mesure relevant purement de la précaution. [16][22] (voir ci-dessous)

Les vaccins recommandés

Non seulement vacciner pendant la grossesse n'est pas toujours une contre-indication, mais c'est également devenu une stratégie de santé publique. En effet, elle permet de protéger d'une part les femmes enceintes, et d'autre part les nourrissons contre les infections par transfert des anticorps à la naissance.[8] Ainsi, l'OMS et l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recommandent depuis 2013 la vaccination contre la coqueluche (chez la femme en âge de procréer, avant ou pendant la grossesse) ainsi que la vaccination antigrippale. L'OMS recommande également la vaccination contre le tétanos chez les femmes en âge de procréer, enceinte ou non, afin de prévenir le tétanos maternel et néonatal.[18][24]

En France : [3][13][18][21]

- Avant la grossesse : vérifier le statut vaccinal et vacciner si besoin contre le ROR, la varicelle et la coqueluche. Toute grossesse doit être évitée dans un délai de 1 à 2 mois après un vaccin vivant atténué. De plus, il convient de mettre à jour le reste des vaccinations selon le calendrier vaccinal.
- Pendant la grossesse : le vaccin anti-grippal injectable est actuellement recommandé quel que soit le stade de la grossesse. Il est motivé par le risque d'évolution grave de la grippe pendant la grossesse, et le souci de protéger les nourrissons contre la grippe pendant les premiers mois de vie (aucun vaccin anti-grippal n'étant homologué chez le nourrisson de moins de 6 mois).
- Après la grossesse : Mise à jour de l'ensemble des vaccinations, en particulier les vaccins ROR et contre la coqueluche.

La vaccination de la femme enceinte fait partie des compétences de la sage femme, voir la page *difficulté à avoir un rendez-vous*.

Le cas des autres vaccins

- Aucune toxicité sur le fœtus n'a été montrée avec les vaccins (quelque soit le type). Les vaccins inactivés sont inoffensifs pour le fœtus. Par précaution, on considère qu'il est préférable de reporter les vaccinations (non recommandées) après l'accouchement, sauf si elles sont nécessaires immédiatement.^[16]

- L'OMS a réalisé une revue systématique de la littérature (voir ci-dessous la revue systématique de Keller-Stanislawski et al.) concluant qu'il n'y avait pas de preuve d'une issue défavorable de la grossesse due à la vaccination des femmes enceintes par un vaccin inactivé. L'OMS estime donc que la grossesse ne doit pas priver les femmes des vaccins si ceux-ci sont médicalement indiqués.^[22]

- Ainsi, la vaccination doit être envisagée chez la femme enceinte en fonction du risque infectieux encouru : quel que soit le niveau de recommandation (possible, à éviter ou déconseillée), si la vaccination est justifiée (voyage en zone endémique, épidémies, contexte professionnel), elle doit être réalisée.^[17]

- En cas de voyage en zone endémique, les vaccins suivants semblent pouvoir être réalisés sans danger pendant la grossesse si nécessaire : [12][21]

Vaccin contre l'hépatite A

Vaccin contre l'hépatite B

Vaccin dTP : il est préférable de prescrire une valence réduite pour la diphtérie afin d'éviter les réactions fébriles.

Vaccin anti-méningococcique (conjugué ou polysaccharidique)

Vaccin contre la fièvre typhoïde inactivé (ou le vivant atténué par voie orale).

En revanche, La vaccination contre la rage n'est réalisée que dans le cadre d'une vaccination curative dans des centres agréés et la vaccination contre l'encéphalite à tiques qu'en cas d'urgence après évaluation médicale. [21]

- Il est préférable de prescrire les formes monovalentes des vaccins quand elles existent.^[17]

Allaitement et contre-indications

L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination à l'exception de la vaccination contre la fièvre jaune.

En cas de vaccination par la fièvre jaune, l'allaitement doit être interrompu pendant deux semaines.^[21]

La revue systématique de Succi et al., publiée en 2006, étudie les indications, contre-indications et efficacité des vaccins dans certaines situations (grossesse, prématurité, immunodépression...).[12] Concernant l'allaitement :

Aucun vaccin n'est contre-indiqué et le schéma habituel doit être utilisé chez le nourrisson.

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination chez la mère allaitante. La majorité des agents de la vaccination vivante ne sont pas excrétés dans le lait maternel. Toutefois, le virus atténué contenu dans le vaccin contre la rubéole peut être transmis au nourrisson allaité, mais il n'y a aucune de preuve d'un risque supplémentaire pour l'enfant.

Les données de sécurité chez la femme enceinte

Les données de sécurité semblent rassurantes et ne retrouvent pas d'impact négatif de la vaccination sur la grossesse ou sur le nouveau-né.

Cependant il reste important de réaliser des essais cliniques conçus spécifiquement pour évaluer la sécurité des vaccins chez les femmes enceintes, étant donné que ces dernières étaient auparavant exclues de nombreux essais sur les vaccins, ce qui a entraîné un manque de données sur l'innocuité à long terme.[8] De plus, une surveillance à long terme des nouveau-nés est indispensable pour écarter tout risque d'anomalies congénitales (notamment des anomalies mineures détectées à distance de la grossesse).[11]

A) Vaccins anti-grippaux

La revue systématique de Giles et al., publiée en 2018, évalue la sécurité des vaccins antigrippaux inactivés administrés pendant la grossesse. 40 études ont été incluses. Les principaux résultats après ajustement sont les suivants, concernant les femmes vaccinées par rapport aux non-vaccinées pendant la grossesse : [1]

Diminution significative de la prématurité OR = 0.87 [IC95%: 0.78-0.96] (24 études, 173 131 femmes, preuve modérée) ; du petit poids à la naissance OR = 0.82 [IC95%: 0.76-0.89] (10 études, 81 609 femmes, preuve élevée) ; de l'avortement spontanée OR brut = 0.27 [IC95%: 0.14-0.52] (8 études, 6 471 femmes, preuve faible)

Pas de différence significative pour les anomalies congénitales OR = 1.03 [IC95% : 0.99-1.07] (9 études, 157 601 femmes, preuve modérée sur la vaccin pandémique avec adjuvant uniquement) ; pour les petits poids par rapport à l'âge gestationnel OR = 0.99 [0.94-1.04] (19 études, 164 966 femmes, preuve faible) ; ni pour la mortalité foetale OR = 0.84 [IC95%: 0.65-1.08] (145 185 femmes, 3 études sur le vaccin pandémique avec adjuvants uniquement ; preuve élevée).

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2018, évalue l'impact et la tolérance des vaccins anti-grippaux chez l'adulte en bonne santé, y compris la femme enceinte.[2] Les auteurs concluent que sur la base des études observationnelles, l'administration du vaccin inactivé saisonnier ou pandémique (H1N1) au cours de la grossesse n'est pas associée à un risque d'avortement, de malformation congénitale, de prématurité ni de mortalité néonatale. Il n'y avait pas de risque non plus contre les maladies démyélinisantes chez la mère dans les 6 semaines.

La revue systématique de Blanchard-Rohner et al., publiée en 2017, étudie les vaccinations contre la coqueluche et contre la grippe chez la femme enceinte.[3] Concernant le vaccin anti-grippal, de nombreuses études ont montré que celui-ci était bien toléré et qu'aucun évènement indésirable inhabituel ou grave n'a été rapporté pour la mère ou le fœtus lors de la vaccination pendant la grossesse.

La revue systématique de Sakala et al., publiée en 2016, évalue les avantages du vaccin anti-grippal durant la grossesse chez la mère et son nourrisson.[6] Les données issues du système de surveillance des effets indésirables américains (VAERS : Vaccin Adverse Event Reporting System) et une revue systématique (McMillan ci-dessous) indiquent que les complications de santé liées aux vaccins inactivés actuels sont extrêmement rares (principalement

des réactions au site d'injection et systémiques telles que céphalées, hyperthermies et myalgies). En revanche, les données disponibles concernant la sécurité des vaccins à adjuvants squalènes sont insuffisants chez la femme enceinte pour conclure à l'absence de danger selon les auteurs.

La méta-analyse de Polyzos et al., publiée en 2015, évalue le risque de malformations congénitales chez les nourrissons après la vaccination anti-grippale inactivé (saisonnier ou pandémique H1N1) chez la mère.[10] 15 études ont été incluses (la majorité sur le vaccin contre le H1N1pdm09). Aucune association statistique n'a été trouvée entre les anomalies congénitales et la vaccination antigrippale à n'importe quel trimestre de la grossesse OR = 0.96 [IC95%: 0.86-1.07] (15 études) ni au premier trimestre OR = 1.03 [IC95%:0.91-1.18] (8 études). Aucune association statistique n'est également retrouvée dans l'analyse secondaire portant sur les anomalies congénitales majeurs, ou lors de l'analyse séparée des vaccins avec adjuvants et sans adjuvants.

La méta-analyse de Bratton et al., publiée en 2015, évalue la morti-natalité (définie comme une perte foetale > 20 à 22 SA) et les avortements spontanés (perte foetale avant 20 SA) après l'administration du vaccin contre la grippe pendant la grossesse.[7] 7 études ont été incluses, dont 6 sur le vaccin pandémique H1N1pdm09 et un seul sur le saisonnier. La méta-analyse après ajustement met en évidence une morti-natalité plus faible (RR= 0.73 [IC95%: 0.55-0.96] ; 7 études) chez les femmes vaccinées contre la grippe par rapport aux non-vaccinées. Concernant le risque d'avortement spontané, il n'y a pas d'association statistiquement significative (RR = 0.91 [IC95%: 0.68-1.22] ; 4 études). Les auteurs concluent que ces analyses sont des preuves de la sécurité de la vaccination anti-grippale pendant la grossesse.

La revue systématique de McMillan et al., publiée en 2015, étudie les données sur la sécurité du vaccin antigrippal inactivé pendant la grossesse sur le développement du fœtus.[9] 19 études ont été incluses dont 14 portent sur le vaccin monovalent contre la grippe pandémique (H1N1pdm09). Les résultats, trop hétérogènes, n'ont pas permis la réalisation d'une méta-analyse. Concernant la morti-natalité et les avortements spontanés, les résultats étaient non-significatifs ou retrouvaient une diminution du risque chez les vaccinées. Concernant les malformations congénitales, les résultats étaient non significatifs. Les auteurs concluent que les résultats n'indiquent pas que la vaccination maternelle anti-grippale soit associée à un risque accru de mort foetale, d'avortements spontanés précoces ou de malformations congénitales. Cependant, les études présentent de nombreux biais et sont hétérogènes. Elles ne permettent pas d'exclure totalement ces effets indésirables.

La revue systématique de l'OMS (Keller-Stanislawski et al.), publiée en 2014, évalue l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse.[11] Elle est réalisée par un groupe d'experts composé de membres du GACVS (Comité consultatif de la sécurité des vaccins de l'OMS). 112 articles ont été inclus, y compris les données des systèmes de surveillance. Concernant les vaccins antigrippaux inactivés (trivalents saisonniers et pandémiques, sans adjuvants), les auteurs concluent que les données d'innocuité sont excellentes et robustes.

B) Vaccins contenant la valence coqueluche

La revue systématique de Furuta et al., publiée en 2017, évalue l'efficacité et la sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes. 15 articles ont été inclus sur 203.835 couples mères-enfants. Il n'existe aucune preuve d'un risque accru de complications graves suite à la vaccination pendant la grossesse, telles que : [4]

La morti-natalité (preuves modérées) : le seul ECR de 103 participants ne retrouve aucun cas ; 2 études de cohortes (25 398 participants) ne retrouvent pas de différence de risque $RR = 0.82$ [IC95% : 0.44-1.54].

Une naissance prématurée (preuves modérées) : selon 2 ECR (151 participants) $RR = 0.86$ [IC95% : 0.14-5.21] ; et 2 études de cohortes (124 133 participants) retrouvent une diminution du risque $RR = 0.75$ [IC95% : 0.75-0.79]

La mortalité néonatale et petit poids pour l'âge : la différence est non significative (preuves faibles)

Seul un sur-risque de chorioamniotite a été observé dans une étude observationnelle ($RR = 1.29$ [IC95% : 1.13-1.26]) sans augmentation du risque de prématurité associée.

La revue systématique de McMillan et al., publiée en 2017, étudie la sécurité des vaccins monovalents ou combinés contenant les valences tétaniques, diphtériques, coqueluches acellulaires et la polio inactivée.[5] 21 études ont été incluses. Les valeurs ponctuelles des OR varient de 0.47 à 1.50 pour le risque de prématurité ; de 0.65 à 1.00 pour le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) ; de 0.36 à 0.85 pour la mortalité foetale (enfant mort-né) ; de 0.16 à 1.00 pour la mortalité néonatale ; de 0.76 à 1.20 pour le risque de petit poids de naissance (< 2500 g) ; de 0.20 à 0.91 pour les anomalies congénitales. Aucune étude ne retrouve un résultat en faveur d'une augmentation du risque (résultat soit non significatif, soit en faveur d'une réduction du risque). Chez la femme enceinte, il n'existe aucune preuve de complication en dehors d'une seule étude (sur 3 incluses) retrouvant une augmentation faible mais significative du risque de chorioamniotite. Les études étaient hétérogènes (ne permettant pas de méta-analyse) et le risque de biais global est considéré élevé. Les auteurs concluent que la vaccination DTca au cours du 2e et 3e trimestre de grossesse n'est pas significativement associée à des effets nocifs chez le fœtus (bien que les nombreuses limites de ces études ne permettent pas d'exclure tout risque).

La revue systématique de Blanchard-Rohner et al. ci-dessus, mentionne que de nombreuses études ont montré que la vaccination dT-Ca était sûre pendant la grossesse.[3]

C) Vaccins vivants atténués

La revue systématique de l'OMS (Keller-Stanislawski et al.), publiée en 2014, évalue l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse.[11] Elle est réalisée par un groupe d'experts composé de membres du GACVS (Comité consultatif de la sécurité des vaccins de l'OMS). 112 articles ont été inclus, y compris les données des systèmes de surveillance. Concernant les vaccins vivants atténués étudiés :

Le vaccin contre la rubéole seul ou combiné (ROR) : parmi plus de 3500 femmes vaccinées par inadvertance peu de temps avant ou pendant la grossesse, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été rapporté (même si une transmission mère-foetus du virus a été retrouvée chez certains).

Le vaccin contre la rougeole et les oreillons : parmi les cas rapportés d'exposition au ROR ou au vaccin rougeole-oreillon avant la conception ou pendant la grossesse, aucune augmentation des malformations congénitales ou d'avortement spontané n'a été retrouvé.

Le vaccin anti-polio par voie orale : un certain nombre d'études de grande envergure menées dans différents pays n'ont révélé aucun effet nocif chez les nourrissons ni sur l'issue de la grossesse suite à la vaccination pendant la grossesse.

Et le vaccin contre la fièvre jaune : les données sur plusieurs centaines de femmes enceintes ne retrouvent pas d'augmentation des événements défavorables au cours de la grossesse ou de l'accouchement.

Au total, pour les 5 vaccins vivants étudiés, malgré un "risque théorique", les données sont rassurantes. La contre-indication des vaccins, comme le ROR par exemple, peut être considérée comme une mesure purement préventive.

La revue systématique de Succi et al, publiée en 2016, aborde la vaccination pendant la grossesse.[12] Au cours d'une campagne de vaccination menée au Brésil en 2001-2002, 811 femmes enceintes ont été vaccinées par inadvertance contre la rubéole. 580 nouveau-nés ont bénéficié d'un bilan sanguin : 4.7% présentait une infection congénitale mais aucun n'a présenté de manifestations cliniques du syndrome de rubéole congénitale. Seule une augmentation du risque de prématurité et de faible poids de naissance a été retrouvée chez ces enfants infectés.

Selon les données des RCP des vaccins M-M-RVaxPro et Priorix : aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte d'un vaccin contre la rougeole, rubéole ou oreillons. Aucun cas de SRC n'a été signalé chez plus de 3500 femmes ayant reçu la vaccination en début de grossesse mais ne sachant pas être enceinte.[14]

Selon les données de Santé publique France : [17]

Concernant le vaccin contre la rubéole, l'évaluation de plus de mille grossesses exposées (dans les trois mois précédant ou suivant la conception) ne trouve aucun cas de rubéole congénitale lié à la vaccination. Chez quelques nourrissons, une séroconversion foetale est survenue constituant une infection infraclinique, mais aucun tableau malformatif ni aucune atteinte neurosensorielle n'est survenu, même à distance.

Concernant le vaccin contre la varicelle, le registre américain recensant les cas d'administration «par erreur» de ce vaccin au cours de la grossesse n'a pas mis en évidence d'atteinte foetale ni d'augmentation de l'incidence des malformations.

D) Autres vaccins inactivés

La revue systématique de l'OMS (Keller-Stanislawski et al.), publiée en 2014, évalue l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse.[11] Elle est réalisée par un groupe d'experts composé de membres du GACVS (Comité consultatif de la sécurité des vaccins de l'OMS). 112 articles ont été inclus, y compris les données des systèmes de surveillance. Les vaccins (autre que anti-grippaux et vivants atténués) étudiés dans la revue sont :

Les vaccins anti-méningococciques (polysaccharidique ou conjugué) : les données disponibles ne suggèrent aucun effet indésirable de la vaccination chez les femmes enceintes. Cependant, une surveillance active reste nécessaire car les études sont de faible puissance statistique.

Les vaccins anti-tétaniques (monovalent ou combiné dT, dTca et DTP-ca) : l'utilisation généralisée des vaccins anti-tétaniques et diphtérie-tétanos dans de nombreux pays n'a pas révélé de risque potentiel pour les femmes enceintes ou leur fœtus. Il existe des preuves de données solides que la vaccination dTca ou DTP-ca pendant la grossesse est sans danger.

Au total, aucun problème de sécurité au cours de la grossesse n'a été rapporté pour les vaccins inactivés.

L'INDIVIDU ALLERGIQUE

La vaccination est rarement contre-indiquée chez les sujets allergiques : seules de rares situations sont de réelles contre-indications (réaction allergique grave au vaccin ou à l'un de ses composants, voir l'onglet "contre-indications"). Il faut rappeler qu'une personne allergique n'est pas allergique à tout. De même, une allergie grave à un vaccin ne contre-indique pas toutes les vaccinations mais seulement le vaccin auquel le sujet a réagi ou ceux contenant le composant responsable de la réaction allergique.

Voir l'article "[Anaphylaxie et vaccination](#)".

AUTRES SITUATIONS

Selon Santé Publique France : l'asthme, l'eczéma, les dermatoses chroniques, les affections chroniques cardiaques, respiratoires, rénales, hépatiques, les séquelles neurologiques, le diabète, la malnutrition et la prématurité ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations.[20]

Selon le CDC, l'hospitalisation est également l'occasion de fournir les vaccins recommandés. L'anesthésie, la chirurgie, l'hospitalisation en cours, récente ou imminente ne sont pas des contre-indications à la vaccination. Le CDC dresse également un certain nombre de situations perçues comme des contre-indications ou des précautions à tort (ce qui signifie que l'on peut vacciner sous ces conditions) : [19]

Antibiothérapie en cours ;

Phase de convalescence d'une maladie ;

Prématurité (exception pour l'hépatite B à la naissance dans certaines situations) ;

Exposition récente à une infection ;

Un antécédent de syndrome de guillain-barré (excepté en cas de SGB survenue dans les 6 semaines suivant la grippe ou le tétanos, qui constitue une précaution pour la vaccination ultérieure par la grippe ou le tétanos respectivement).

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

1. Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 31 oct 2018;1-13. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
3. Blanchard-Rohner G, Eberhardt C. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14526.(Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
4. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 22 nov 2017;17(1):390. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
5. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):560-73. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
6. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3065-71. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
7. Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2015;60(5):e11-19. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
8. Faucette AN, Pawlitz MD, Pei B, Yao F, Chen K. Immunization of pregnant women: Future of early infant protection. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2549-55. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
9. McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine.* 27 avr 2015;33(18):2108-17. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
10. Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, Falagas ME. Maternal Influenza Vaccination and Risk for Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* nov 2015;126(5):1075-84.
11. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine.* 12 déc 2014;32(52):7057-64. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
12. Succi RC de M, Farhat CK. Vaccination in special situations. *J Pediatr (Rio J).* juill 2006;82(3

Suppl):S91-100. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

13. calendrier_vaccinations_2018.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
14. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
15. Précautions avant vaccination [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Precautions-avant-vaccination>
16. INPES - La vaccination [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/index.asp#grossesse>
17. GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf
18. MODULE 2 – Contre-indications - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/contre-indications.html>
19. ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization | Recommendations | CDC [Internet]. 2018 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
20. GuideVaccinations2012_Aspects_pratiques_des_vaccinations.pdf. Disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Aspects_pratiques_des_vaccinations.pdf
21. 1778.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1778.pdf>
22. OMS | Vaccination pendant la grossesse [Internet]. WHO. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur:https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/Jun_2013/fr/
23. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017
24. wer9035.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>

LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE

En Bref

La politique vaccinale en France est fixée par la ministre de la Santé qui révisé, après avis du Comité Technique de Vaccination (CTV) et du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), chaque année le calendrier vaccinal français. Ce calendrier définit les vaccinations obligatoires et recommandées pour la population générale en France, ainsi que le rythme des injections. Les vaccins combinés et la simplification du calendrier vaccinal ont été les deux méthodes utilisées ces dernières années pour améliorer la couverture vaccinale des nourrissons.

L'opposition des vaccinations obligatoires VS recommandées chez le nourrisson a été la source de nombreuses incompréhensions. La ministre de la Santé, après l'organisation d'une concertation citoyenne, a étendu l'obligation vaccinale à l'ensemble des vaccinations du nourrisson proposées en population générale, pour les enfants nés à partir de janvier 2018. Le non-respect de cette obligation ne permettra pas l'accès aux collectivités, après avoir laissé un délai de 3 mois aux parents pour remettre à jour les vaccinations de l'enfant. Cette décision a été la source de plusieurs débats, en opposant l'obligation vaccinale aux libertés individuelles du patient. La complexité de la décision est liée à la double composante de la vaccination qui apporte une protection individuelle mais aussi collective.

Nous avons exclu de la recherche les revues comparant plusieurs politiques vaccinales entre elles (ex: comparaison des stratégies vaccinales entre plusieurs pays), les revues étudiant l'aspect économique d'une politique vaccinale, les revues concernant les politiques de santé (sans étudier spécifiquement les vaccins) et les revues détaillant une politique vaccinale d'un pays en particulier (sauf si le pays concerné était la France).

Calendrier vaccinal

Le calendrier vaccinal décrit l'ensemble des vaccinations obligatoires et recommandées (à partir des recommandations de l'HCSP), en détaille les populations concernées et les modalités d'injection. Il est revu tous les ans. [10]

QUI ELABORE LE CALENDRIER VACCINAL ?

[Figure 30 : Structures impliquées dans l'élaboration du calendrier vaccinal en France]

Avant d'être inscrit dans le calendrier vaccinal, un vaccin doit obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par l'agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et la décision du Ministre de la santé après l'avis

du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Le Comité Technique des Vaccinations (CTV), qui est rattaché à la commission spécialisée en maladies transmissibles du HCSP, émet une proposition d'avis pour une vaccination (en fonction des données scientifiques transmises par l'industrie pharmaceutique et par la Direction Générale de Santé). Le HCSP valide ou modifie ensuite cette proposition d'avis et le transmet au ministère de la santé. [11], [12], [13], [15], [17]

Ainsi, le calendrier vaccinal est proposé et revu chaque année par le CTV et le HCSP. [16] Il est ensuite, conformément à l'article 11 décrit ci-dessous, validé par le ministre de la Santé avant d'être publié au bulletin officiel. [19]

Article 11 de la loi du 9 août 2004 : « La politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique. » [18]

Les missions du CTV (comité technique des vaccinations)

Elles sont fixées par l'arrêté du 18 septembre 2007 : [15], [16], [17]

- assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, des études bénéfiques/risques et des études médico-économiques ;
- proposer des adaptations du calendrier vaccinal.

Composition du CTV

Il est composé de 20 membres qualifiés assurant une expertise pluridisciplinaire et indépendante (représentants des professionnels de santé, des sciences économiques, humaines et sociales). Chaque membre est soumis à une déclaration publique de ses conflits d'intérêt dans le but d'exclure du vote tout membre présentant un conflit d'intérêt majeur. Ce comité bénéficie de l'aide de plusieurs institutions (sans droit de vote) pour l'expertise comme l'ANSM, Santé Publique France (regroupant désormais l'INPES et l'InVS), la DGS, etc. [13], [15], [17]

Le CTV sera prochainement rattaché à la HAS (Haute Autorité de Santé) notamment pour améliorer ses compétences en matière d'évaluation médico-économique. [15], [20]

Concernant la crainte de l'influence de l'industrie et des conflits d'intérêts des experts

Voir la page Conflits d'intérêts et Lobby Pharmaceutique

Le cadre décisionnel utilisé pour l'introduction d'une nouvelle vaccination

D'après les revues systématiques de González et al. [1] , de Piso et al. [2] et de Burchett et al. [3], l'introduction d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal dépend de : [17], [20]

1. L'importance de la maladie (le "fardeau") et son épidémiologie (la prévalence, la morbi-mortalité et l'impact sociétal; l'âge, la distribution de la maladie; les groupes à risques spécifiques; le potentiel épidémique; l'apparition de la maladie au fil du temps; les variations épidémiologiques dans le temps...).
2. Les caractéristiques du vaccin et l'impact du calendrier vaccinal : efficacité, effets indésirables, disponibilité, composants du vaccin, schéma vaccinal, interactions avec d'autres vaccins, etc.
3. L'acceptabilité du vaccin par la population et les professionnels de santé (importance accordée par la population à la maladie, aux bénéfices et aux effets indésirables du vaccin).
4. L'aspect socio-économique : impact économique de la maladie, évaluation des coûts directs et indirects liés à la vaccination, analyse "coût-efficacité" de la vaccination.
5. L'éthique et l'équité : faisabilité pour tous, distribution équitable des bénéfices, des risques et des coûts engendrés par le programme de vaccination.
6. La faisabilité : acceptation par la population et les professionnels de santé, disponibilité suffisante des vaccins, mise en place d'un système de surveillance (de la maladie, de la couverture vaccinale et des effets indésirables du vaccin), capacité à atteindre la population cible.
7. L'absence d'alternative plus efficace ou moins coûteuse.
8. Les avancées technologiques (nouveaux vaccins).
9. Le contexte et les recommandations internationales existantes.

C'est l'ensemble de ces facteurs qui est pris en compte et non chacun séparément. On ne peut pas, par exemple, juste décider de l'introduction d'un vaccin en fonction des économies qu'il fait réaliser à la société, si la maladie prévenue n'est pas un fardeau en santé publique. Ainsi, la vaccination ne doit pas cibler des maladies bénignes mais coûteuses, au détriment des maladies rares mais plus graves. Le principal objectif du vaccin doit rester la lutte contre la morbi-mortalité des maladies. [8]

Pourquoi les pays ont des calendriers de vaccination différents ?

Selon la revue narrative de Nohynek et al., les facteurs expliquant les divergences des programmes de vaccination entre les pays sont : [6]

- Les mécanismes de financement (gouvernement, assurances maladies, etc.) et l'importance du financement;
- Le rôle des autorités dans la prise de décision d'introduire un vaccin;
- Le manque de données permettant de privilégier un programme de vaccination par rapport à un autre;
- Les aspects organisationnels (ex : synchronisation des vaccinations avec d'autres consultations organisées);
- Le risque de la maladie qui diffère entre les pays;

Les facteurs culturels;

La disponibilité des vaccins.

LA SIMPLIFICATION DU CALENDRIER VACCINAL

Une des causes de refus vaccinal est le nombre important d'injections. Les vaccins combinés et la simplification du calendrier vaccinal apparaissent donc être des solutions pour augmenter les taux de vaccination. Cependant, certains ont des préoccupations concernant l'hypothèse d'une augmentation des effets indésirables, de la diminution de l'immunogénicité ou de la surcharge immunitaire.

Le vaccin combiné

La revue systématique de Maman et al. [4] et les revues narratives de Koslap et al. [5] et Hasley et al. [7] présentent les avantages et les inconvénients des vaccins combinés :

Les avantages du vaccin combiné sont :

Pour l'enfant : une meilleure compliance ; des vaccinations réalisées à temps; une diminution des effets secondaires locaux en diminuant le nombre d'injection ; une diminution de la douleur ; une diminution du stress de l'enfant. L'incidence des effets indésirables des vaccins combinés est similaire à celle des vaccins administrés séparément. L'incidence observée d'un effet pour un vaccin combiné reflète en général le profil de sécurité du composant le plus réactif (ex: l'incidence de la fièvre et des éruptions après le vaccin contre ROR est similaire à celle du vaccin anti-rougeoleux).

Pour les parents: la vaccination est mieux acceptée ; une diminution des coûts directs et indirects en diminuant le nombre de consultation (prix des consultations, perte de productivité pour l'entreprise employant les parents); et moins de temps passé chez le médecin.

Pour les professionnels de santé : moins de RDV nécessaires ; moins d'erreurs d'administration ; diminution du risque de blessure par l'aiguille des vaccins ; gain de temps.

Pour la santé publique : alléger les calendriers vaccinaux ; diminuer les coûts de santé (diminution des coûts directs de la vaccination et des coûts indirects dus aux maladies évitables en cas de refus); augmenter les taux de couverture vaccinale ; introduction plus facile de nouveaux vaccins (pas de nouvelle injection supplémentaire).

Ainsi, les parents doivent être rassurés concernant : l'efficacité et le profil de sécurité similaire entre les vaccins combinés et les vaccins séparés, l'absence d'augmentation des effets secondaires, l'absence de surcharge du système immunitaire. [5]

Les inconvénients du vaccin combiné : [4], [7]

La réalisation de vaccin combiné est complexe. Les laboratoires doivent s'assurer que l'immunogénicité est la même pour l'ensemble des antigènes associés que pour l'antigène seul ; que les adjuvants sont compatibles avec l'ensemble des antigènes ; etc. En effet, il existe des obstacles à la combinaison de certains vaccins, à prendre en compte lors de la fabrication, liés aux phénomènes d'incompatibilité chimique, de compétition antigénique ou de déviation immune,

pouvant réduire l'immunogénicité. Ainsi la fabrication est plus complexe, longue et coûteuse que les vaccins monovalents ; seuls quelques laboratoires savent donc les produire. Un des principaux risques est donc l'augmentation du risque de pénurie.

Concernant la crainte d'une surcharge du système immunitaire

Voir la page Vaccinations et Surcharge du Système Immunitaire

La simplification du calendrier

L'amélioration du calendrier vaccinal en France a été l'un des objectifs du "Programme national pour l'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017". En 2012, le calendrier vaccinal a été simplifié notamment pour les nourrissons. Cette simplification s'appuie sur : [19], [21]

- Les preuves de l'efficacité du schéma simplifié chez les nourrissons dans les pays européens le pratiquant ;
- Les données épidémiologiques françaises justifiant : le début de la vaccination dès 2 mois (pour diminuer la mortalité infantile liée à la coqueluche en partie) et le retrait d'une dose vaccinale sans augmentation du risque infectieux. Le retrait d'une dose entraîne un risque théorique d'augmentation de l'incidence des maladies auxquelles le nouveau-né est susceptible (haemophilus influenza type B, coqueluche). Cependant, l'immunité de groupe et l'avancement de la dose de rappel à 11 mois permet de supprimer ce risque ;
- Les données concernant la durée de protection de l'adulte et de l'enfant ;
- L'acceptation du nouveau calendrier par les médecins généralistes et les pédiatres.

LE SUIVI D'UNE POLITIQUE VACCINALE

4 paramètres sont surveillés dans la politique vaccinale : [9]

- L'efficacité de la politique et du vaccin (études épidémiologiques);
- La couverture vaccinale dans la population;
- La pharmacovigilance;
- La surveillance épidémiologique (mesure de l'incidence et de la mortalité, description des caractéristiques des sujets atteints, détection de phénomènes anormaux ou d'éventuelles modifications de l'épidémiologie de la maladie, etc.).

QUI FIXE LE PRIX ET LE REMBOURSEMENT D'UN VACCIN ?

Après l'avis du HCSP, la firme détentrice de l'AMM dépose un dossier à : [14], [17]

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui définit le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Cette évaluation permet à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) de définir le niveau des remboursements.

Puis le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui discute avec l'entreprise pharmaceutique du prix du vaccin (sur la base de l'ASMR, du prix des vaccins déjà existants, du volume de vente envisagé, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger).

La décision finale du remboursement relève du ministère de la santé.

Sources

Revue systématique

- González-Lorenzo M, Piatti A, Coppola L, Gramegna M, Demicheli V, Melegaro A, et al. Conceptual frameworks and key dimensions to support coverage decisions for vaccines. *Vaccine*. 25 févr 2015;33(9):1206-17. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
- Piso B, Wild C. Decision support in vaccination policies. *Vaccine*. 9 oct 2009;27(43):5923-8. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
- Burchett HED, Mounier-Jack S, Griffiths UK, Mills AJ. National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy Plan*. mai 2012;27 Suppl 2:ii62-76. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
- Maman K, Zöllner Y, Greco D, Duru G, Sendyona S, Remy V. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2132-41. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○

Revue narrative

- Koslap-Petraco MB, Parsons T. Communicating the benefits of combination vaccines to parents and health care providers. *J Pediatr Health Care*. avr 2003;17(2):53-7.
- Nohynek H, Wichmann O, D'Ancona F, VENICE National Gatekeepers. National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clin Microbiol Infect*. déc 2013;19(12):1096-105.
- Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2001;20(11 Suppl):S40-44.
- Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine*. 9 déc 2013;31(51):6046-9.

Littérature grise

- pdf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: http://medphar.univ-poitiers.fr/santepub/images/staff_2008/080521_politique_e_vaccinale.pdf
- Calendrier des vaccinations | service-public.fr [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F724>

- desc-mit-2016-specificites-enjeux-moteurs-et-freins-de-la-politique-vaccinale-en-france-may.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2016/desc-mit-2016-specificites-enjeux-moteurs-et-freins-de-la-politique-vaccinale-en-france-may.pdf>
- pdf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00436994/document>
- L'élaboration des recommandations vaccinales [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Elaboration-des-recommandations-vaccinales>
- La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Fixation-du-prix-et-du-taux-de-remboursement-des-vaccins>
- La politique vaccinale de la France / Archives / Actualités / Accueil / Cour des Comptes - Cour des comptes [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
- Le point sur Les vaccinations [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=1>
- Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>
- LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004.
- programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf
- pdf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://social->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf
 21. Simplification du calendrier vaccinal [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 déc.

Disponible sur:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320>

Vaccinations obligatoires VS recommandées

En 2010 en Europe, 15 pays n'ont aucune obligation vaccinale. Pour d'autres, l'obligation s'applique à la poliomyélite (12 pays), au tétanos et la diphtérie (11 pays) et à l'hépatite B (10 pays). [21] Jusque fin 2017, les vaccinations obligatoires chez les enfants concernaient la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite. En 2018, la ministre de la Santé a rendu obligatoire les 8 vaccins, auparavant recommandés, en plus de ces 3 vaccins pour les enfants nés à partir du 1er janvier 2018. [12]

Historique de la vaccination obligatoire

La vaccination contre la diphtérie est obligatoire depuis 1938, celle du tétanos depuis 1940 et celle de la poliomyélite depuis 1964. Le caractère obligatoire a été justifié devant la mortalité importante à cette époque, avec la volonté des pouvoirs publics d'atteindre rapidement une couverture vaccinale satisfaisante. Par la suite, les autres vaccinations ont été simplement recommandées, car cette recommandation suffisait pour obtenir une couverture vaccinale satisfaisante. [24], [26]

Selon la revue narrative de MacDonald et al., publiée en 2018, il existe historiquement 3 raisons principales ayant motivé les pays à adopter une politique vaccinale obligatoire : [6]

- L'obtention d'une couverture vaccinale insuffisante avec des mesures moins coercitives ;
- La survenue d'épidémies de maladies normalement prévenues par la vaccination (ex : rougeole) ;
- Pour atteindre l'objectif mondial de l'élimination d'une maladie (ex : poliomyélite).

Il n'existe pas de cadre consensuel définissant l'obligation vaccinale. Il peut s'agir d'une exigence légale sans pénalité en cas de refus ; d'une exigence légale avec possibilité d'en être exemptée suite à une objection personnelle, une raison médicale ou philosophique ; d'une exigence légale avec sanction financière ou restrictions sociales en cas de refus.

LA REMISE EN CAUSE DE L'OPPOSITION DES VACCINS OBLIGATOIRES VS RECOMMANDÉS

La situation avant 2018 était source de nombreuses incompréhensions. Les obligations vaccinales n'étaient plus adaptées à la société actuelle : les vaccins obligatoires étaient les moins bénéfiques pour le nourrisson (les cas résiduels de ces maladies touchent essentiellement des adultes pour lesquels le rappel n'était pas obligatoire) ; alors que les vaccins recommandés étaient les plus efficaces pour réduire la morbi-mortalité des nourrissons. [24]

De plus, l'opposition du caractère obligatoire et recommandée entraînait une confusion dans la population. Les vaccins recommandés étaient dévalués, perçus comme moins importants, voire facultatifs, par rapport aux vaccins obligatoires. Selon une enquête de l'INPES, 53% des sujets interrogés estimaient les vaccins recommandés moins importants que les vaccins obligatoires. [24]

A cela s'ajoute la décision du conseil d'état sur la vaccination obligatoire DTP. Le Conseil d'État a souligné l'inadéquation entre le cadre législatif de 2017 (avec les 3 vaccinations obligatoires) et l'absence de vaccin disponible comportant uniquement ces 3 vaccinations. Il a demandé au ministre de la santé de mettre à disposition un vaccin correspondant à la législation, c'est à dire : soit la mise à disposition d'un vaccin DTP dans les 6 mois ou l'extension des obligations aux vaccins utilisés chez le nourrisson. [27]

3 solutions étaient alors possibles

- Une politique vaccinale volontaire (arrêt de l'obligation vaccinale);
- Une politique vaccinale volontaire avec incitations (financières : sanction ou récompense);
- Un élargissement des vaccinations obligatoires.

Aucune de ces solutions n'est parfaite :

Le risque de la politique vaccinale volontaire est la chute du taux de couverture vaccinale dans un pays doutant des bienfaits de la vaccination (se questionnant sur la réelle efficacité des vaccins s'ils ne sont plus obligatoires).

Le risque de la politique vaccinale obligatoire est le renforcement de la défiance et des freins à la vaccination, ainsi que les questionnements éthiques concernant la privation des libertés individuelles. [20]

L'obligation permet d'augmenter le taux de couverture dans un pays réticent à la vaccination, mais dans certains pays la vaccination volontaire est tout aussi satisfaisante que la vaccination obligatoire. Les facteurs socio-culturels sont responsables en grande partie de la réussite d'une politique vaccinale, ainsi que d'autres facteurs comme les campagnes d'information et de promotion, la combinaison des vaccins, la gratuité, etc. [21]

En 2017, les avis des autorités compétentes étaient parfois divergents

Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) promeut une politique vaccinale cohérente, mais redoute que l'obligation vaccinale renforce la défiance de la population et préfère une politique vaccinale basée sur une décision médicale partagée. [20]

L'Académie de Médecine s'oppose au passage à une politique vaccinale volontaire et conseille d'établir une liste des "vaccinations exigibles" en fonction des données épidémiologiques et scientifiques. [23]

L'enquête de l'INPES « Nicolle » de 2007 montre que 56.5% de la population est favorable à l'obligation vaccinale ; dans l'hypothèse de la suppression de l'obligation, 21.3% s'interrogeraient sur le bien-fondé de

ces vaccins. Chez les médecins, 42% sont en faveur de l'obligation vaccinale ; en cas de suspension de l'obligation, seuls 83% des généralistes insisteraient sur l'importance de faire vacciner les enfants. [7]

Pour le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et la Société Française de Pédiatrie, le maintien ou non de l'obligation vaccinale est un choix sociétal ; en cas de maintien, la liste des vaccinations obligatoires doit être révisée ; toute modification devra s'accompagner d'une communication forte de la part des autorités de santé pour expliquer que ces changements sont adaptés aux changements épidémiologiques et sociétaux. [23]

Une réflexion éthique ...

Selon la revue narrative de Opel et al., le cas où les autorités sont légitimes d'imposer un acte contre la volonté d'un sujet est de prévenir les préjudices faits à autrui. Cette privation de la liberté individuelle doit être efficace pour prévenir un dommage, sans qu'aucune autre option moins intrusive ne soit aussi efficace. [2]

Est-il éthique de refuser de se faire vacciner ?

Le patient est acteur de sa santé, comme le défend la loi du 4 mars 2002. Son consentement doit être recherché et son refus des soins doit être respecté. Le respect de la liberté individuelle est promu dans ce texte. Dans le cadre de la vaccination, son refus de soins peut avoir des conséquences graves à long terme pour lui mais aussi pour son entourage. [26] Ce droit n'est pas absolu et le législateur peut l'outrepasser avec la vaccination obligatoire. [11]

Selon la société de bioéthique de Belgique, le refus de la vaccination anti-tétanique serait le seul refus éthique. En effet, le bénéfice de la vaccination tétanique est individuel, n'engendre aucune immunité de groupe et la contamination n'est pas inter-humaine. Le refus de la vaccination anti-tétanique est donc éthiquement recevable : il sera le seul à en subir les potentielles conséquences. [8]

Est-ce éthique d'imposer à la population générale la vaccination obligatoire ?

Selon la revue narrative de MacDonald et al., publiée en 2018, les gouvernements ont la responsabilité morale et juridique de protéger la population, à la fois individuellement et collectivement, tout en privilégiant autant que possible la liberté des individus. [6]

L'obligation vaccinale peut ainsi se justifier du fait que les sujets non vaccinés sont des vecteurs de propagation de la maladie dans une communauté, représentant notamment une menace pour les sujets qui ne peuvent bénéficier de la vaccination (par exemple, du fait de leur état de santé).

En cas d'obligation, il est nécessaire d'assurer la disponibilité suffisante des vaccins et de lever les obstacles concernant l'accès à la vaccination. De plus, un système d'indemnisation des manifestations post-vaccinales indésirables doit être mis en place.

Les sanctions en cas de refus sont dans certains cas éthiquement discutables. La mise en place de sanctions financières peut aggraver la situation des familles défavorisées qui rencontrent parfois des obstacles pour accéder à la vaccination (au-delà de l'hésitation vaccinale). De même, les restrictions sociales en cas de refus atteignent les enfants alors qu'il s'agit d'une décision parentale.

La société de bioéthique de Belgique [8] a jugé éthique d'imposer la vaccination obligatoire à la population dans deux cas de figure : un risque épidémique grave ou un recul de la couverture vaccinale par la vaccination volontaire. Elle considère cette obligation être un devoir éthique visant à protéger ses concitoyens. Elle juge éthique, la restriction d'accès aux collectivités (ex : crèche) pour les enfants non vaccinés en cas de risque de santé publique.

Le comité consultatif national d'éthique en France souligne qu'une politique de vaccination a une double composante : la protection individuelle et collective. « A priori, nouveau paradoxe, la santé publique est concernée au premier chef par la santé du groupe, au moment où il y a une revendication de prise en charge individualisée. La société veut en même temps protéger l'ensemble mais chaque personne veut se protéger en ignorant la contradiction potentielle entre les deux situations. En effet, protéger le groupe signifie nécessairement limiter la liberté de la personne ». [24]

L'indemnisation en cas d'effets secondaires pour les vaccins obligatoires

La survenue d'un effet secondaire grave suite à une vaccination obligatoire est réparée au titre de la solidarité nationale via une indemnisation par l'ONIAM (Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Médicaux). [16], [19] Pour les vaccinations recommandées, la réparation se fait après saisine de la Commission de conciliation et d'indemnisation (CCI).

L'OBJECTIF DE LA CONCERTATION CITOYENNE

Devant la défiance en France pour la vaccination et la couverture vaccinale insuffisante pour certains vaccins, la ministre de la santé a demandé au comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination d'analyser les facteurs en cause et de proposer des recommandations pour y remédier.

Les étapes de la concertation citoyenne

Deux enquêtes d'opinion, auprès du grand public et des professionnels de santé, ont été réalisées pour évaluer les perceptions, les attentes et les réticences actuelles envers la vaccination. [18]

Deux jurys (un de citoyens et un de professionnels de santé) ont débattu en bénéficiant de séquences de formations adaptées. [9], [10]

Un espace participatif a été créé sur internet, pour que chacun puisse exprimer son opinion sur la vaccination [17]

Rapport final des 3 précédentes étapes avec les recommandations finales du comité d'orientation pour améliorer la confiance envers les vaccins.

LES RECOMMANDATIONS ISSUES DE LA CONCERTATION CITOYENNE

Les recommandations sont : [25]

Une mobilisation résolue et durable des autorités de l'Etat avec un plan d'action en faveur de la politique vaccinale.

Ce plan doit comprendre une série de mesures permettant de rétablir la confiance : écoute de la population, transparence et accès à l'information, diffusion de l'information via un site internet unique, formation des professionnels de santé, simplification du parcours vaccinal, campagnes de sensibilisation dans les médias, amélioration du suivi par un carnet de vaccination électronique, une meilleure gestion de la disponibilité des vaccins.

La prise en charge intégrale par la collectivité du coût des vaccins.

Dans l'attente de l'efficacité de ces mesures, le comité recommande l'élargissement temporaire des obligations vaccinales de l'enfant avec la possibilité d'invoquer une clause d'exemption, jusqu'à ce que les conditions soient réunies pour une levée de l'obligation. Cette solution apparaît comme le meilleur compromis entre les impératifs de santé publique et l'acceptabilité par la population.

4 conditions indispensables doivent accompagner cette mesure :

- La prise en charge intégrale par la collectivité du coût des vaccins;
- L'existence d'un régime d'indemnisation des effets indésirables pour les vaccins obligatoires (l'ONIAM);
- S'assurer de la disponibilité des vaccins concernés;
- La mise en œuvre de programmes d'intervention spécialement adaptés dans chaque région.

2 scénarios ont été testés

La levée à court terme de l'obligation vaccinale avec un suivi rapproché de l'évolution de la couverture vaccinale.

Cette hypothèse est privilégiée par le jury professionnel. Cependant, étant donné le contexte actuel et les enquêtes d'opinion (enquête "Nicolle" de 2007), une baisse rapide de la couverture vaccinale est crainte, suivie de la résurgence des maladies prévenues par la vaccination. Un retour à l'obligation en cas d'échec pourrait s'avérer politiquement très difficile.

L'élargissement temporaire de l'obligation vaccinale avec la perspective de la levée de l'obligation. Cette mesure pourrait convaincre les personnes hésitantes de l'importance de ces vaccinations. Une fois la confiance retrouvée, une levée de l'obligation serait envisageable.

3 variantes sont possibles :

Sans clause d'exemption, jugée difficilement acceptable par la population et difficile à faire respecter par les autorités

Avec clause d'exemption : les parents ne souhaitant pas faire vacciner leur enfant pourront invoquer une clause d'exemption, pour un ou plusieurs de ces vaccins, motivée par leurs convictions. Après entretien avec le professionnel de santé exposant les conséquences d'une telle décision, les parents s'engageront par écrit à assumer les responsabilités civiles de leur refus incluant un risque de non-admission de l'enfant en collectivité. Le refus sera porté sur le carnet de vaccination. À tout moment, les parents pourront revenir sur cette décision.

L'exigibilité des vaccins pour l'accueil en collectivité des enfants. Cependant l'accueil en collectivité est généralement trop tardif par rapport aux vaccinations du nourrisson.

ARGUMENTAIRE AUTOUR DE L'OBLIGATION VACCINALE

Argumentaire pour l'extension des vaccinations obligatoires de l'enfant

Argumentaire pour l'exigibilité des vaccinations pour l'entrée en collectivité

Le «immunization advisory committee» a établi 10 critères justifiant la vaccination obligatoire pour l'entrée à l'école. Certaines de ces conditions se justifient par le fait que : [2]

Les vaccins sont inclus dans le calendrier vaccinal de l'enfant.

Le vaccin est efficace avec une réduction du fardeau en santé publique et de la morbi-mortalité, sûr avec des effets secondaires acceptables, rentable pour la société.

La vaccination permet d'augmenter la sécurité de l'environnement scolaire vis à vis des maladies prévenues, en réduisant le risque de transmission.

Le vaccin est acceptable pour les parents et les professionnels de santé.

Argumentaire pour l'efficacité de l'obligation vaccinale chez l'enfant

La revue narrative de MacDonald et al., publiée en 2018, résume les données disponibles sur l'obligation vaccinale des nourrissons et des enfants. Concernant l'efficacité des politiques vaccinales obligatoires, les auteurs n'ont trouvé que peu de données permettant de juger de leur efficacité. Certaines données suggèrent une augmentation de la couverture vaccinale, d'autres ne retrouvent pas de franche différence avec les pays qui recommandent simplement les vaccins. Ainsi, les auteurs concluent que l'obligation vaccinale ne permet pas de résoudre systématiquement le problème d'une couverture vaccinale insuffisante, qui est un problème beaucoup plus complexe. [6]

La revue systématique de Wigham et al., publiée en 2014, étudie l'efficacité, l'acceptabilité et le coût des mesures de vaccination « quasi » obligatoires et des incitations financières sur la vaccination des enfants d'âge préscolaire dans les pays développés. 11 études ont été incluses (4 sur l'efficacité, 6 sur l'acceptabilité et une sur le coût). Les études citées pour l'efficacité de ces mesures ont toutes retrouvé une augmentation de la vaccination. Cependant, étant donné l'hétérogénéité du type d'intervention et de la méthode, les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuve pour conclure à l'efficacité de ces méthodes. [1]

- Argumentaire pour une vaccination obligatoire des professionnels de santé (PDS)

Selon les revues narratives de Galanakis et al. [3], Maltezou et al. [4] et Dubov et al. [5], les arguments pour et contre la vaccination obligatoire des professionnels de santé (PDS) sont :

	Pour le caractère obligatoire	Contre le caractère obligatoire
--	-------------------------------	---------------------------------

Efficacité et bénéfice	Preuves de certaines études d'un bénéfice en morbi-mortalité pour le patient. Bénéfices communs pour les patients et les PS. L'obligation permet d'obtenir une meilleure couverture vaccinale.	Absence de preuves solides d'un bénéfice pour le patient par la vaccination des PS. L'efficacité du vaccin anti grippal n'est pas toujours garantie.
Nécessité	Seule la vaccination obligatoire permet d'atteindre des taux de couverture satisfaisants et permettre une immunité de groupe. Les PS sont plus à risque de transmettre les maladies de part leur exposition plus importante. Les PS sont dans certaines études la principale source de contamination.	- L'obligation est parfois source d'échec. - D'autres mesures sont efficaces pour améliorer la couverture. - L'exposition d'un patient à un pathogène n'est pas toujours amélioré par la vaccination des PS.
Sentiment de sécurité	La vaccination fait partie d'un ensemble de mesures préventives.	Risque de ne pas respecter les autres mesures préventives à cause d'un faux sentiment de sécurité donné par la vaccination.
Coûts	Diminution des coûts en comparaison aux programmes promouvant la vaccination. Et diminution des coûts indirects (absentéisme, permanence des soins, etc.).	Les ressources nécessaires pour convaincre de la nécessité de l'obligation seraient plus utiles pour éduquer les PS sur l'intérêt de la vaccination.
Coercition		Altération de la confiance des PS. Effets délétères au long terme des mesures punitives.
Autonomie et libertés individuelles	Restriction de l'autonomie justifiée par l'obligation morale envers les patients d'être vacciné.	Respect des libertés individuelles.
Principe de non-malfaisance	« <i>Primum non nocere</i> »: principe moral d'éviter toute perte de chance aux patients ; toute contamination d'un patient par un PS est inacceptable.	Les bénéfices pour les patients sont discutables et le risque d'exposition persiste même en cas de vaccination des PS.
Equité et justice	Tous les patients ne peuvent pas bénéficier de la vaccination (nourrisson, immunodéprimé, femme enceinte) ou d'une immunogénéité suffisante (sujet âgé) ou plus à risque (pathologies chroniques). Leur seule protection possible est la stratégie du cocooning via la vaccination des PS.	Principe de subsidiarité : la responsabilité d'une action publique revient aux personnes les plus proches de l'action concernée.
Ethique / Potentiels effets secondaires	Ethique professionnelle : les PS doivent faire passer la santé de leurs patients devant leur principe d'autonomie.	Caractère immoral des politiques de vaccination de promouvoir la santé des patients en exposant les PS à de potentiels effets secondaires.

3 types d'éthique sont en faveur de la vaccination obligatoire des PDS : [3]

Ethique professionnelle : les PDS doivent guider leurs patients en se vaccinant : c'est un devoir ; les PDS ont choisi leur métier et c'est leur responsabilité d'être immunisé.

Ethique institutionnelle c'est à dire limiter le risque de transmission et être capable d'assurer l'offre de soins en période d'épidémie.

Ethique de santé publique en limitant l'importance de l'épidémie : le droit d'une protection de la communauté peut l'emporter sur le droit des PDS à la liberté de décision de se faire vacciner.

Concernant l'efficacité de la vaccination obligatoire des professionnels de santé

Pour le vaccin antigrippal, voir la page Efficacité des Vaccins antigrippaux

Réglementation des vaccinations obligatoires en milieu professionnel

Le milieu professionnel est régi par 2 réglementations :

Code de santé publique : avec les vaccinations obligatoires pour les travailleurs particulièrement exposés à un risque. [13], [14]

Code du travail : avec les recommandations d'une vaccination pour réduire un risque professionnel [15]

Sources

Revue systématique

1. Wigham S, Ternent L, Bryant A, Robalino S, Sniehotta FF, Adams J. Parental financial incentives for increasing preschool vaccination uptake: systematic review. *Pediatrics*. oct 2014;134(4):e1117-1128. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

Revue narratives

2. Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics*. août 2008;122(2):e504-510.

3. Galanakis E, Jansen A, Lopalco PL, Giesecke J. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Euro Surveill*. 7 nov 2013;18(45):20627.

4. Maltezos HC, Poland GA. Immunization of Health-Care Providers: Necessity and Public Health Policies. *Healthcare (Basel)*. 1 août 2016;4(3).

5. Dubov A, Phung C. Nudges or mandates? The ethics of mandatory flu vaccination. *Vaccine*. 21 mai 2015;33(22):2530

6. MacDonald NE, Harmon S, Dube E, Steenbeek A, Crowcroft N, Opel DJ, et al. Mandatory infant & childhood immunization: Rationales, issues and knowledge gaps. *Vaccine*. 18 2018;36(39):5811

Littérature grise

7. pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur:

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1152.pdf>

8. pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur:

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_64_obligation_de_vacc_1.pdf

9. avis-citoyen-vaccination.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/avis-citoyen-vaccination.pdf>

10. avis-professionnels-vaccination.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: [http://concertation-](http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/avis-professionnels-vaccination.pdf)

[vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/avis-professionnels-vaccination.pdf](http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/avis-professionnels-vaccination.pdf)

11. pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur:

<http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis087.pdf>

12. Code de la santé publique - Article L3111-2. Code de la santé publique.

13. Code de la santé publique - Article L3111-4. Code de la santé publique.

14. Code de la santé publique - Article L3112-1. Code de la santé publique.

15. Code du travail - Article R231-65-1. Code du travail.

16. Définition de l'obligation vaccinale dans un cadre indemnitare [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 déc. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=242>

17. Espace-participatif-Vaccination_rapport.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur:

http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Espace-participatif-Vaccination_rapport.pdf

18. Etudes-qualitatives.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Etudes-qualitatives.pdf>

19. La réglementation des vaccins [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Reglementation-des-vaccins>

20. Le CNGE pour une politique vaccinale cohérente et efficace - Décembre 2016 [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/le_cnge_pour_une_politique_vaccinale_cohérente_et/

21. team EC for DP and C (ECDC)-HCU-E editorial. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE

2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes [Internet]. 2012 [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20183>

22. Obligation vaccinale: protéger sans contraindre, c'est possible | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/obligation-vaccinale-protoger-sans-contraindre-cest-possible/>

23. Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>

24. pdf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf

25. Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/04/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>

26. pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/refusdesoins.pdf>

27. Vaccination obligatoire [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.conseil-etat.fr/Actualites/Communiqués/Vaccination-obligatoire>

L'extension de l'obligation vaccinale

L'EXTENSION DES VACCINATIONS OBLIGATOIRES EN 2018

Selon l'article 49 de la loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017, les vaccinations suivantes sont devenues obligatoires (sauf contre-indication médicale reconnue, dans des conditions d'âge déterminées par décret en Conseil d'État) : anti-diphtérique, anti-tétanique, anti-poliomyélitique, contre la coqueluche, contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, contre le virus de l'hépatite B, contre les infections invasives à pneumocoque, contre le méningocoque de séro groupe C, contre la rougeole, contre les oreillons, contre la rubéole. [5]

Ainsi, depuis le 1er janvier 2018, les huit vaccinations qui étaient auparavant recommandées dans le calendrier vaccinal du nourrisson sont devenues obligatoires en plus des trois déjà obligatoires. [6]

Qui est concerné par cette extension ?

Les enfants concernés sont les enfants nés depuis le 1er janvier 2018. Les vaccinations obligatoires sont exigées pour l'entrée ou le maintien en collectivité (école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants). [5] Pour les enfants nés avant le 1er janvier 2018, seules les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont exigées pour leur entrée en collectivité.

Les documents qui attestent que les vaccinations obligatoires ont bien été effectuées sont le carnet de santé ou, à défaut, tout document produit par un professionnel habilité certifiant que l'enfant est à jour de ses vaccinations obligatoires.

Si l'enfant n'est pas à jour de ses vaccinations obligatoires, seule une admission provisoire est possible. Les parents ont alors trois mois pour régulariser la situation. Dans le cas contraire, l'enfant ne pourra pas être maintenu en collectivité. [4], [6], [7]

Les conséquences en cas de refus

Pour l'enfant : le refus d'admission ou le non-maintien en collectivité. [6]

Pour les parents la sanction spécifique au refus de faire vacciner son enfant a été finalement supprimée. Cependant, selon l'article 227-17 du code pénal [1] : « Le fait, par le père ou la mère, de se soustraire, sans motif légitime, à ses obligations légales au point de compromettre la santé, la sécurité, la moralité ou l'éducation de son enfant mineur est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende.» Le Conseil constitutionnel a jugé, en mars 2015 que la vaccination obligatoire des enfants était conforme à l'exigence constitutionnelle de protection de la santé. [3]

Concernant le professionnel de santé, la rédaction d'un faux certificat par le professionnel de santé est punie de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. [2]

Sources

Littérature grise

1. Code pénal - Article 227-17. Code pénal.
2. Code pénal - Article 441-1. Code pénal.
3. La réglementation des vaccins [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Reglementation-des-vaccins>
4. Haute Autorité de santé. Nécessité des rappels vaccinaux chez l'enfant - Exigibilité des vaccinations en collectivité [Internet]. 2017 p. 26. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/reco_vaccinale_necessite_des_rappels_vaccinaux_chez_l'enfant_exigibilite_des_vaccinations_en_collectiv_2017-12-26_18-37-41_83.pdf
5. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 49. 2017-1836 déc 30, 2017.
6. OBLIGATIONS VACCINALES CHEZ LE NOURRISSON [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1836.pdf>
7. Vaccins obligatoires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/>

LA DIFFICULTE A AVOIR UN RENDEZ-VOUS

En Bref

Le problème du rendez-vous peut constituer un frein à la vaccination. Plusieurs mesures ont été mises en place (ou sont en cours) pour pallier à cette difficulté : l'implication de l'ensemble des professionnels de santé dans la vaccination (médecin, infirmier, sage-femme, pharmacien) ; la simplification du calendrier vaccinal, notamment avec les vaccins combinés ; la meilleure connaissance du statut vaccinal du patient (avec le carnet de vaccination électronique) ; éviter les opportunités manquées de vacciner (les pathologies bénignes chez le nourrisson, la vaccination de la femme enceinte ou du sujet allergique).

D'autres mesures ont été proposées et étudiées : la disponibilité des vaccins directement au cabinet du médecin et les programmes de vaccination en milieu scolaire pour les enfants et adolescents, mais ne sont actuellement pas réalisées en France.

Cet article présente les différentes mesures appliquées ou proposées pour pallier aux difficultés des patients à obtenir un rendez-vous pour se faire vacciner.

Nous avons exclu de la recherche les revues portant sur les difficultés d'accès à la vaccination dans les pays en voie de développement, ainsi que les revues n'évaluant pas l'impact des mesures proposées pour faciliter les occasions de vacciner.

FAVORISER L'ACCÈS À LA VACCINATION

Impliquer les différents professionnels de santé dans la vaccination

Les infirmiers

Articles R4311-3 et R4311-5-1 (précisés par l'arrêté du 19 juin 2011), récemment modifiés par le décret n°2018-805 du 25 septembre 2018 [11], [13], [19] : les infirmiers sont autorisés à vacciner contre la grippe les groupes à risque (sans prescription médicale), même s'il s'agit d'une primo-vaccination (dans les conditions précisées par arrêté du ministre chargé de la santé).

De plus, ils sont autorisés à pratiquer les autres vaccinations sur prescription médicale selon les conditions définies par l'article R4311-7 du code de santé publique. [21]

La revue systématique et méta-analyse de Thomas et al., mise à jour en 2018, étudie les interventions visant à augmenter les taux de vaccination anti-grippale chez les sujets de plus de 60 ans. 61 essais cliniques randomisés ont été inclus avec 1 055 337 participants de pays à revenus élevés. Concernant la vaccination par les infirmiers : l'éducation par les infirmiers ou les pharmaciens puis la vaccination par les infirmiers (comparées à l'absence d'intervention) permettent d'augmenter le nombre de sujets vaccinés : OR = 3.29 [IC 95% : 1.91 à 5.66], selon 2 essais sur 614 participants, avec un niveau de preuve très faible. Le taux de vaccination est significativement plus élevé quand les infirmiers vaccinent après avoir éduqué le patient en comparaison à l'éducation du patient non suivie de la vaccination : OR = 152.95 [IC 95% : 9.39 à 2490.67], selon 1 étude sur 485 participants. [5]

Les sages-femmes

Article L4151-2 du code de la santé publique (précisé par l'arrêté du 8 août 2016 et du 10 octobre 2016) : la sage-femme peut prescrire et pratiquer les vaccinations de la femme, du nouveau né et l'entourage de l'enfant ou de la femme enceinte, dès la grossesse de la mère et pendant la période de huit semaines qui suit l'accouchement : [8], [10], [12], [14]

Vaccination de la femme contre : la rubéole, la rougeole et les oreillons; le tétanos; la diphtérie; la poliomyélite; la coqueluche; l'hépatite B; la grippe; le papillomavirus humain; le méningocoque C et la varicelle.

Vaccination du nouveau-né : vaccination par le BCG, vaccination contre l'hépatite B en association avec des immunoglobulines spécifiques anti-HBs chez le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs

Vaccination de l'entourage de l'enfant ou de la femme contre : la rubéole, la rougeole et les oreillons; le tétanos; la diphtérie; la poliomyélite; la coqueluche; l'hépatite B; la grippe; Haemophilus influenzae de type B; le méningocoque C.

La revue systématique de Bisset et al., publiée en 2018, évalue les stratégies efficaces pour augmenter le taux de vaccination des femmes enceintes dans les pays développés. 22 études ont été incluses (13 études observationnelles et 9 essais randomisés). D'après 3 études, les auteurs concluent que dans les pays où les institutions de santé ont autorisé les sages-femmes à vacciner contre la grippe et la coqueluche (sans avoir à demander d'autorisation préalable à un médecin), les taux de couverture vaccinale ont augmenté chez les femmes enceintes pour ces vaccinations. [7]

Les pharmaciens

Loi 2016-1827 de financement de la sécurité sociale pour 2017, article 66 : [9]

« Le directeur général de l'agence régionale de santé peut autoriser, à titre expérimental et pour une durée de trois ans, l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière aux personnes adultes.»

Une expérimentation dans 2 régions (Auvergne Rhône Alpes et Nouvelle Aquitaine) a été votée en mai 2017, puis élargie aux régions Hauts-de-France et Occitanie pour 2018. Elle s'adresse à des pharmaciens volontaires, ayant réalisé une formation préalable et disposant de locaux adaptés. Depuis septembre 2018, les pharmaciens sont ainsi autorisés à vacciner les personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur (sauf en cas d'antécédent de réactions allergiques sévères à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure). Les primo-vaccinés,

les femmes enceintes, les personnes immuno-déprimées ou présentant des troubles de la coagulation peuvent dorénavant être vaccinés par les pharmaciens. [18], [20]

La revue « parapluie » de San-Juan-Roriguez et al., publiée en 2018, résume les données sur l'impact des services de santé préventifs délivrés par les pharmaciens de ville aux Etats-Unis. Les auteurs ont inclus 13 revues dont 9 revues systématiques et 4 méta-analyses. 2 revues de qualité moyenne concernent la vaccination (dont la revue de Burson et al., citée ci-dessous), incluant un total de 23 études. [2]

La vaccination par les pharmaciens a engendré une augmentation de la couverture vaccinale : 3 études retrouvent une augmentation de la couverture vaccinale pour le zona, 1 étude pour le pneumocoque, 4 pour la grippe, 1 pour les vaccinations en général et 1 pour les sujets à risque. 1 seule étude ne retrouve pas d'augmentation significative.

Les pharmaciens offrent une facilité d'accès pour la vaccination (emplacement, heures d'ouverture).

Les résultats d'une des deux revues incluses semblent indiquer que la vaccination par les pharmaciens est rentable sur le plan économique.

Les auteurs concluent que la vaccination dans les pharmacies communautaires américaines est efficace pour augmenter les taux de vaccination.

La méta-analyse de Isenor et al., publiée en 2016, évalue l'impact des pharmaciens à travers différents rôles dans la vaccination (éduquer à la vaccination, faciliter l'accès pour se faire vacciner, administrer un vaccin) sur la couverture vaccinale. 36 études ont été incluses dont 6 essais randomisés inclus dans la méta-analyse. [3]

L'ensemble des études retrouve une augmentation de la couverture vaccinale quelque soit le rôle du pharmacien (éducateur, facilitateur ou vaccinateur) et quelque soit le vaccin, par rapport aux études sans l'intervention du pharmacien dans la vaccination ;

La méta-analyse retrouve que :

- En tant qu'éducateur ou facilitateur, l'implication du pharmacien augmente significativement le nombre de sujets vaccinés : RR = 2.96 [IC 95% : 1.02 à 8.59], selon 4 essais randomisés.
- En tant que vaccinateur, le pharmacien augmente significativement le nombre de sujets vaccinés : RR = 2.64 [IC 95% : 1.81 à 3.86], selon 2 essais randomisés.
- L'implication du pharmacien quelque soit son rôle, augmente significativement le nombre de sujets vaccinés : RR = 2.74 [IC 95% : 1.58 à 4.74], selon 6 essais randomisés.

Les auteurs concluent que cette revue de la littérature indique un effet bénéfique de l'implication des pharmaciens dans la vaccination sur la couverture vaccinale.

La revue systématique de Burson et al., publiée en 2016, évalue la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité de la vaccination des adultes dans les pharmacies communautaires des Etats-Unis. 47 articles ont été inclus. [1]

La faisabilité a été facilitée en inscrivant la vaccination dans leur champ d'activité (au niveau législatif), par la mise en place d'une formation et d'une certification pour l'acte vaccinal. Les pharmaciens ont globalement un avis positif sur la mesure (même s'il existe quelques freins) et les patients y voient une alternative pratique et accessible par rapport aux autres services de vaccination.

L'efficacité de la vaccination par le pharmacien est rapportée dans 20 études. Certaines études rapportent un impact positif de la vaccination dans les pharmacies (sur le taux de vaccination, le nombre de vaccins délivrés, etc.). Parmi elles, certaines retrouvent un impact positif sur la vaccination anti-grippale chez des sujets non vaccinés l'année précédente ou qui n'auraient pas été vaccinés par un autre moyen. De plus, pour la vaccination anti-grippale et contre le zona, certaines études rapportent que la vaccination par les pharmaciens permettrait de faciliter la vaccination des sujets à risque.

Les études coût-efficacité seraient en faveur d'un coût moindre de la vaccination (pour le patient et le système de santé) quand celle-ci est administrée par le pharmacien.

Les preuves d'un impact positif sur les disparités géographiques et socio-économiques en matière d'accès à la vaccination sont insuffisantes.

Le rapport « Le rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination » de l'Académie de pharmacie, publié en 2011, présente les avantages de la vaccination par le pharmacien : [15]

Le pharmacien, comme potentiel vaccinateur, présente plusieurs avantages liés à son positionnement sur l'ensemble du territoire, sa maîtrise de la logistique des vaccins (approvisionnement, contrôle de la correspondance du vaccin au profil et statut vaccinal du patient, conseils et pharmacovigilance), ses systèmes d'informations performants (avec le dossier pharmaceutique qui enregistre la délivrance d'un vaccin), etc.

Elle conclue qu' « au côté des médecins et infirmiers, et en coordination avec eux, il peut devenir un pivot informationnel de cette couverture, comme un acteur opérationnel de la vaccination proprement dite ».

Le « Rapport sur la politique vaccinale » de S. Hurel, publié en 2016, énonce que : « Sans débattre de son rôle comme effecteur de la vaccination [...], le pharmacien apparaît comme un acteur essentiel compte tenu de ses obligations générales de conseil, d'orientation vers un praticien qualifié et de pharmacovigilance. Son rôle de professionnel de premier recours explique qu'il soit un interlocuteur majeur des patients, notamment dans le domaine de la prévention y compris de la vaccination ». De nombreux pays ont déjà mis en place la vaccination par les pharmaciens : Etats-Unis, Grande Bretagne, Canada, etc. [17]

Rendre disponible les vaccins au cabinet du médecin

Le « Rapport sur la politique vaccinale » de S. Hurel, publié en 2016, étudie la possibilité de simplifier le parcours vaccinal. [17] Une des propositions est de disposer de vaccins au sein du cabinet médical. Cependant, cette mesure présente des limites financières et organisationnelles.

L'évaluation médico-économique conclue à un surcoût pour ce dispositif :

Surcoût de 34 à 70 millions d'euros pour disposer des vaccins au cabinet auquel s'ajoute un surcoût de 18 à 20 millions d'euros pour la conservation de ces derniers ;

Économie inférieure à 45 millions d'euros grâce aux consultations évitées grâce à la disponibilité des vaccins. Certains pays ont opté pour la disponibilité de vaccins au cabinet, cependant les différences d'organisation de ces systèmes de santé, par rapport au nôtre, empêchent de transposer leur dispositif à la France.

Les programmes de vaccination en milieu scolaire

Les programmes de vaccination en milieu scolaire permettent d'augmenter la couverture vaccinale. En effet, la commodité du mode de vaccination pour les familles ainsi que la large population d'enfants accessibles via le milieu scolaire expliquent la réussite de ces programmes de vaccination. Ces programmes ont été notamment étudiés pour la vaccination des adolescents contre le papillomavirus aux Etats-Unis.

La revue systématique de Walling et al., publiée en 2016, a pour objectif d'identifier les stratégies efficaces pour améliorer la prise du vaccin contre le papillomavirus humain (HPV). 51 études ont été incluses dont 5 études étudiant les programmes de vaccination en milieu scolaire. Les auteurs concluent que les études indiquent que la vaccination en milieu scolaire permet d'augmenter la couverture vaccinale pour le vaccin anti-HPV. La vaccination en milieu scolaire présente deux avantages majeurs : un accès facilité à la vaccination contre le HPV et la capacité d'atteindre une population nombreuse et diversifiée (indépendamment de leur accès individuel au système de soins). La plupart de ces programmes est largement acceptée par le personnel de l'école et les parents. [4]

La revue systématique de Briss et al., publiée en 2000, étudie l'efficacité, la faisabilité, le coût et les barrières des interventions basées sur la population pour augmenter la couverture vaccinale. 4 études ont été identifiées concernant la vaccination en milieu scolaire, mais une seule a été retenue (les 3 autres études présentant des limites méthodologiques). Les auteurs concluent que les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité des programmes de vaccination à l'école. [6]

Simplifier le calendrier vaccinal

Les vaccins combinés présentent de multiples avantages : meilleur compliance, diminution du nombre de rendez-vous nécessaires chez le médecin, allègement du calendrier vaccinal, augmentation de la couverture vaccinale, simplification pour l'introduction de nouveaux vaccins.

La simplification du calendrier vaccinal en 2012 constitue une mesure complémentaire permettant la diminution du nombre de rendez-vous.

Cf. page sur La politique vaccinale

Les autres mesures augmentant l'accès à la vaccination

La revue systématique et méta-analyse de Thomas et al., mise à jour en 2018, étudie les interventions visant à augmenter les taux de vaccination anti-grippale chez les sujets de plus de 60 ans. [5] 61 essais cliniques randomisés

ont été inclus avec 1 055 337 participants de pays à revenus élevés. Concernant l'accès à la vaccination, les interventions ayant un impact significativement positif sur la couverture vaccinale sont :

Les visites à domicile comparativement à la vaccination au cabinet : OR = 1.30 [IC 95% : 1.05 à 1.61]; 2 essais avec 2112 participants.

La vaccination gratuite : OR = 2.36 [IC 95% : 1.98 à 2.82] ; 2 essais avec 2250 participants.

La visite groupée de patients ayant des maladies chroniques en consultation avec un médecin et une infirmière (comparé au soin habituel chez le médecin) : OR = 27.19 [IC 95% : 1.60 à 463.25] ; 1 essai avec 321 participants.

ÉVITER LES OPPORTUNITÉS MANQUÉES DE VACCINER

Connaître le statut vaccinal du patient

Le « Rapport sur la politique vaccinale » de S. Hurel, publié en 2016, stipule que la non-connaissance du statut vaccinal du patient peut constituer un frein à la vaccination. Une des propositions du rapport est la création d'un carnet de vaccination électronique, dont les informations seraient validées par un professionnel de santé, intégré dans les logiciels métiers. Ce carnet de vaccination électronique pourrait également s'inscrire dans le cadre du dossier médical partagé. [17]

Un carnet de vaccination électronique a été diffusé via le site mesvaccins.net. Il permet pour le patient d'enregistrer les vaccinations réalisées, d'obtenir des conseils personnalisés (ex : voyage) et une aide à la gestion des échéances vaccinales (système de rappel). Il possède également un volet pour les professionnels de santé, leur permettant de valider les vaccins administrés et d'avoir une aide pour la décision vaccinale (recommandations, rattrapage, etc.). Un code de partage permet également au patient de partager ses informations avec les professionnels de santé de leur choix. Ce carnet de vaccination électronique est actuellement testé dans plusieurs régions (projet piloté par la DGS). [16]

Les fausses contre-indications

Les pathologies bénignes du nourrisson

Cf. page les fausses contre-indications (en cours)

La vaccination de la femme enceinte

Cf. page les fausses contre-indications (en cours)

La vaccination d'un sujet allergique

La vaccination est rarement contre-indiquée chez un sujet allergique et ne doit pas constituer un frein à la vaccination. Elle est contre-indiquée chez tout sujet ayant présenté une réaction allergique grave suite à l'administration antérieure du même vaccin ou en cas d'antécédent d'anaphylaxie à un de ses composants : antibiotiques (streptomycine, polymyxine et néomycine), latex, levures ou l'œuf (essentiellement, pour les vaccins anti-grippal et fièvre jaune).

En cas de réaction allergique évocatrice d'une hypersensibilité immédiate sans anaphylaxie, la vaccination peut se faire sous certaines précautions, avec notamment une surveillance médicale renforcée.

Cf. page sur Anaphylaxie et Vaccination

Sources

Revue systématique et méta-analyse

1. Burson RC, Bottenheim AM, Armstrong A, Feemster KA. Community pharmacies as sites of adult vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3146-59. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)
2. San-Juan-Rodriguez A, Newman TV, Hernandez I, Swart ECS, Klein-Fedyshin M, Shrank WH, et al. Impact of community pharmacist-provided preventive services on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. *Prev Med.* oct 2018;115:145-55. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
3. Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, et al. Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 11 nov 2016;34(47):5708-23. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
4. Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, et al. Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review. *Pediatrics.* juill 2016;138(1). (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
5. Thomas RE, Lorenzetti DL. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* may 2018;(7):CD005188. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
6. Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, Shefer AM, Strikas RA, Bernier RR, et al. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med.* janv 2000;18(1 Suppl):97-140. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)
7. Bisset KA, Paterson P. Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review. *Vaccine.* 11 2018;36(20):2751-9. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

8. Arrêté du 8 août 2016 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 modifié fixant la liste des vaccinations que les

sages-femmes sont autorisées à pratiquer | Legifrance [Internet]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/8/8/AFS-P1613264A/jo/texte>

9. 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 | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/10/AFSS1713194A/jo#JORFARTI000034677449>

10. Arrêté-du-10-octobre-2016-fixant-la-liste-des-vaccinations-que-les-sages-femmes-sont-autorisées-à-pratiquer.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ordre-sages-femmes.fr/wp-content/uploads/2016/10/Arr%C3%AAt%C3%A9-du-10-octobre-2016-fixant-la-liste-des-vaccinations-que-les-sages-femmes-sont-autoris%C3%A9es-%C3%A0-pratiquer.pdf>

11. Arrêté du 19 juin 2011 fixant la liste des personnes pouvant bénéficier de l'injection du vaccin antigrippal saisonnier pratiquée par un infirmier ou une infirmière | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/6/19/ETS-P1116585A/jo#JORFARTI000024267411>

12. Code de la santé publique - Article L4151-2 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIA-RTI000006688928&dateTexte=&categorieLien=cid>

13. Décret n° 2008-877 du 29 août 2008 relatif aux conditions de réalisation de certains actes professionnels par les infirmiers ou infirmières [Internet]. 2008-877 août 29, 2008. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019414847>

14. Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en

matière de vaccination | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/6/2/AFSP1608429D/jo/texte>

15. Académie nationale de Pharmacie. « Le rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination » [Internet]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_FINAL_Role_des_pharmaciens_vaccination_ver_6_2011.02.07_VF_JPC_2.pdf

16. Poster-Koeck.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/jp/cr/pdf/2011/session6/Poster-Koeck.pdf>

17. Sandrine HUREL. rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf

18. Expérimentation de la vaccination à l'officine - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>

19. Décret n° 2018-805 du 25 septembre 2018 relatif aux conditions de réalisation de la vaccination antigrippale par un infirmier ou une infirmière. 2018-805 sept 25, 2018.

20. 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.

LE PROBLEME DES RUPTURES DE STOCK

En Bref

Les ruptures de stock sont de plus en plus fréquentes depuis une dizaine d'années. Ce phénomène est multifactoriel et notamment lié à la mondialisation et la complexification de la production des vaccins. Les principales causes sont : un déficit de l'outil de production, un défaut d'approvisionnement en matières premières et un défaut de qualité du produit.

L'ANSM joue un rôle central dans l'anticipation, la gestion et l'évaluation des ruptures de stock. Devant l'augmentation des ruptures d'approvisionnement, la législation française a renforcé la responsabilité de l'ensemble des intervenants dans la chaîne de fabrication et de distribution du médicament. Le fabricant a notamment l'obligation de communiquer à l'ANSM les situations à risque de pénurie et de mettre en place un plan de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

LES RUPTURES DE STOCK

"La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine [...] de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures". [2] Un défaut d'approvisionnement peut provenir : [5]

soit d'une rupture de stock, qui se définit comme « l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament » ;
soit un défaut dans la chaîne de distribution du médicament (alors que celui-ci est fabriqué).

La disponibilité des vaccins, une nécessité pour le respect du calendrier vaccinal

L'indisponibilité de certaines valences seules peut devenir un facteur de défiance, avec l'impression que les laboratoires imposent des vaccins combinés plus coûteux (comme par exemple pour les 3 anciennes valences pédiatriques DTP obligatoires qui ne sont pas disponibles seules). Cette défiance peut parfois se traduire par un retard vaccinal voire un refus de se faire vacciner.

Pour pouvoir respecter la politique vaccinale, le HCSP doit émettre des recommandations pour modifier transitoirement les schémas de vaccination, étant donné les ruptures d'approvisionnement (exemple : cas du Meningitec* en 2014 ou des vaccins contre la coqueluche en 2015).

De plus, la condition première, pour que l'obligation vaccinale puisse être respectée, est la disponibilité des vaccins.
[10]

Un phénomène de plus en plus fréquent

L'indisponibilité de certains médicaments est devenue de plus en plus fréquente. Pour l'ensemble des médicaments, le nombre de signalements de ruptures de stock déclarés à l'ANSM a été multiplié par 10 entre 2008 et 2014 en passant de 44 signalements à 438 signalements de ruptures de stock. [5]

[Figure 31 : Classification des ruptures de stock - Enquête du LEEM menée sur les signalements à l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013]

La durée moyenne des ruptures d'approvisionnement était de 94 jours en 2013. [8] L'enquête du LEEM, menée entre septembre 2012 et octobre 2013 sur les signalements effectués à l'ANSM, montre que 19% de ces signalements concernent des médicaments indispensables et que 57% concernent des médicaments moins indispensables. Les principales classes thérapeutiques concernées comprennent les anti-infectieux dont les vaccins. [4], [8]

Ces ruptures d'approvisionnement sont responsables d'inquiétude pour le patient. En 2015, 29% des français déclaraient avoir peur de ne pas pouvoir acheter leurs médicaments en raison des ruptures de stock. [8]

La chaîne de fabrication et de distribution

Les acteurs du circuit de fabrication et de distribution sont : [7]

Les fabricants des substances actives ou du produit fini ;

Les exploitants (activités de distribution en gros, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots ; et opérations de stockage) et les dépositaires (qui assurent pour le compte d'un exploitant ou d'un fabricant les opérations de stockage et la logistique de distribution en gros) ;

Les grossistes-répartiteurs qui achètent les médicaments auprès des exploitants ou de leurs dépositaires pour les revendre sur leur territoire de répartition, aux officines principalement ;

Les centrales d'achats pharmaceutiques qui achètent et stockent des médicaments non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie ;

Les officines qui s'approvisionnent soit auprès des grossistes-répartiteurs (dans 80 % des cas), soit directement auprès des laboratoires ou de leurs dépositaires.

Les causes des ruptures d'approvisionnement

Les ruptures de stock

Selon l'ANSM, les ruptures de stock sont principalement liées à : [5], [8]

Un défaut de fabrication lié à l'outil de production dans 44% des cas (retard de fabrication, perte de savoir-faire, incident de production, rappel des lots, capacité de production insuffisante avec un nombre restreint d'entreprise fabricant le même médicament, recontrôle à l'importation). [11]

Des difficultés d'approvisionnement en matières premières dans 17% des cas (diminution des réserves, production défaillante, difficultés politiques ou climatiques, augmentation des commandes). En effet, on estime qu'aujourd'hui, 60 à 80% des matières premières sont fabriquées hors de l'union européenne, alors

que cela ne concernait que 20% il y a 30 ans. La Chine produirait 52.9% des principes actifs, et l'Inde 22.2%, selon l'EMA. [4]

Des défauts de qualité du produit fini dans 13% ou des matières premières dans 5%

Des modifications d'AMM dans 8% des cas.

L'enquête du LEEM menée sur les signalements effectués à l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013 retrouve les mêmes proportions de causes de rupture. [4]

[Figure 32 : Causes de rupture des médicaments - enquête du LEEM menée sur les signalements effectués à l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013]

Les défauts de la chaîne de distribution

A ces causes, il faut ajouter les difficultés liées à la distribution (limitation des stocks avec une gestion en flux tendu, la création de réserve de précaution à l'annonce d'un risque de rupture ou d'une augmentation des prix, la distribution privilégiée vers des sites où l'achat est plus avantageux financièrement, etc.). [4], [15]

[Figure 33 : Les risques de rupture par défaut de la chaîne de distribution]

Pourquoi sont-elles en augmentation ?

La mondialisation de la production a une responsabilité importante dans ces causes de ruptures d'approvisionnement avec la complexification de la production : l'essor de la sous-traitance, la multiplication des intermédiaires, la spécialisation et la concentration des sites de production, la délocalisation des sites de fabrication de substances actives et des matières premières. [5] La chaîne de production, plus complexe, a donc plus de risque d'être paralysée en cas de défaillance momentanée d'un des sites. [4] Par ailleurs, les nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production conduisent les laboratoires à produire en flux tendu. [8] Enfin, l'accroissement de la demande mondiale de certains principes actifs/médicaments, lié au développement des pays émergents, augmente les tensions au niveau des stocks des fournisseurs. [15]

LA PRÉVENTION DES RUPTURES

Le rôle central de l'ANSM

L'ANSM a un rôle d'anticipation, de gestion et d'évaluation des ruptures de stock (durée, circuit touché, cause). Une communication est effectuée pour chaque rupture de stock pour en expliquer les raisons, avec si besoin des recommandations pour gérer cette pénurie. L'ANSM ne gère que les ruptures d'approvisionnement liées à un problème de production. Les ruptures d'approvisionnement liées à un défaut dans la distribution sont gérées par les industriels et les acteurs responsables de la distribution au niveau local. L'ANSM communique également avec la DGS qui est en lien avec les ARS et le HCSP (ex : dans le cadre d'un avis pour l'adaptation de la politique vaccinale en cas de tension d'approvisionnement). [5], [6], [8], [13], [14]

En cas de rupture de stock, l'ANSM peut décider de : [5]

- Augmenter la capacité de production en sollicitant d'autres titulaires d'AMM ou importer des médicaments équivalents disponibles à l'étranger ;
- Mettre à disposition en ville des spécialités réservées aux établissements de santé ;
- Contingenter avec la mise en place de restrictions d'utilisation, la constitution d'un stock de sécurité, le suivi rapproché des stocks restants, etc. ;
- Améliorer la flexibilité réglementaire pour accélérer les demandes de modification d'AMM pour les sites de fabrication ou de conditionnement ;
- Communiquer avec les professionnels de santé sur ces ruptures et avec les patients (ex: association d'usagers).

La législation pour les industriels

L'article 151 du projet de loi de modernisation du système de santé [9] prévoit que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national afin de couvrir les besoins des patients. Ils sont également tenus de mettre en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, des plans de gestion des pénuries dont l'objet est de prévenir et pallier toute rupture de stock.

L'article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé définit les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, dont font partie les vaccins [16]. Ce sont les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique (mise en jeu du pronostic vital, perte de chance importante pour les patients). [5]

Selon le décret relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement des médicaments [3] : « ces plans de gestion des pénuries peuvent notamment prévoir la constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique, d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique, d'autres sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques, ainsi que, le cas échéant, l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité pharmaceutique en défaut ». Ces plans de gestion sont à la disposition de l'ANSM.

De plus, le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain [2] prévoit que les industriels ont l'obligation d'informer l'ANSM en cas de situation de rupture potentielle ou réelle. Ils doivent préciser à l'ANSM les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification de spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante.

Les exploitants sont tenus également de mettre en place un centre d'appel d'urgence accessible aux pharmaciens et aux grossistes-répartiteurs, pour le signalement des ruptures en médicaments, dans le but de permettre la dispensation effective de la spécialité manquante par des approvisionnements en urgence des pharmaciens. [2], [12]

La législation pour les grossistes-répartiteurs

Selon l'article R5124-59 du Code de la santé publique [1], les grossistes-répartiteurs sont tenus de disposer d'un stock d'au moins deux semaines de consommation habituelle, et ce pour neuf dixièmes des spécialités effectivement commercialisées en France

La législation pour les pharmaciens

Les pharmaciens doivent signaler les ruptures en médicament dont ils n'ont pas encore été informés par l'exploitant ou par l'ANSM via les centres d'appel d'urgence. [2], [12]

Les autres pistes de réflexion

Le rapport de la politique vaccinale de S. Hurel, publié en 2016, présente plusieurs autres options pour améliorer la prévention des ruptures de stock. [10]

Le développement de stock pour certains vaccins pour faire face à d'éventuelles ruptures d'approvisionnement, uniquement sur le court terme (réalisé par le CDC aux Etats-Unis en 2002) ;

Améliorer la communication entre l'ANSM et les industriels pour anticiper ces situations à risque ;

Prévoir une clause relative à un volume minimal de doses à fournir par le laboratoire lors des négociations avec le CEPS, en deçà duquel le laboratoire devra s'acquitter d'une indemnité compensatoire ;

La maîtrise de l'achat des vaccins par les autorités sanitaires n'est pas recommandée dans ce rapport. En effet, les Etats-Unis ont utilisé ce modèle en réalisant des achats groupés de vaccins par le CDC. Cependant, cela n'a pas empêché la survenue de nombreuses pénuries en 2012.

Sources

Littérature grise

- Code de la santé publique - Article R5124-59. Code de la santé publique.
- Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012.
- Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill 20, 2016.
- Dossier de presse - RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT - 20-mai-2014.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
- Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf
- Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#vac>
- Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 31 déc 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
- Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens - RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/2473>

33/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27a ppro_def.pdf

9. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.

10. Rapport sur la politique vaccinale - HUREL - janvier 2016.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf

11. RECOMMANDATIONS « Médicaments : ruptures de stock, ruptures d’approvisionnement » - 2013 [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf

12. Rupture d’approvisionnement d’un médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 31 déc 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament>

13. Ordre Pharmaciens. Ruptures d’approvisionnement et DP-Ruptures [Internet].

Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

14. Ruptures de stock et tensions d’approvisionnement des vaccins [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Gestion-des-stocks/Ruptures-de-stock-et-tensions-d-approvisionnement-des-vaccins>

15. THESE L’indisponibilité des médicaments sur le marché en France : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346831/document>

16. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d’intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l’article L. 5121-31 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/7/27/AF-SP1621467A/jo/texte>

LE COÛTS DES VACCINS ET DE LA POLITIQUE VACCINALE

En Bref

En France, il semblerait que le problème du coût de la vaccination ne constitue pas réellement une limite. Cela provient probablement des modalités du système de soins :

- La majorité des vaccins et notamment ceux obligatoires chez le nourrisson sont pris en charge par l'assurance maladie à 65% (voire 100% pour le ROR et la grippe pour les populations ciblées) ; le montant restant (part complémentaire) est pris en charge par les organismes complémentaires (mutuelles). Seuls 5% des Français ne sont pas couverts par une complémentaire santé (données de 2012).
- De même, l'administration du vaccin est pris en charge par l'Assurance Maladie et les complémentaires santé selon les conditions habituelles.
- Les bénéficiaires de la CMUC-C et de l'AME bénéficient d'une prise en charge de la vaccination et de l'injection à 100% sans avance de frais.
- Il existe des établissements publiques permettant d'obtenir et de se faire vacciner gratuitement, comme notamment les PMI (protection Maternelles et Infantiles), les centres de vaccination et les CeGIDD (Centre gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections).

En 2016, l'assurance maladie a déboursé 310 millions d'euros pour les vaccins (tous régimes confondus), hors actes de vaccination. Cela représente environ 1% de la consommation en médicament. Cependant, ces frais sont faibles par rapport aux économies réalisées sur les coûts directs (les traitements) et indirects (la perte de productivité) liés aux maladies. La vaccination est l'une des interventions de santé publique les plus rentables sur le plan économique. Selon des données américaines, chaque dollar investi dans le programme de vaccination systématique des enfants entraîne une économie de 9 dollars au total.

Coût des vaccins

Le coût de la vaccination fait partie des freins recensés lors de l'étude de l'hésitation vaccinale. Cependant, parmi les études incluses dans le travail de thèse sur lequel nous nous appuyons, aucune de celles réalisées en France n'a évoqué cette limite. Le principal pays cité sur ce sujet sont les Etats-Unis, notamment dû à une insuffisance de couverture par les mutuelles. [1]

LE PRIX DES VACCINS

En 2017, le coût total dépensé dans les vaccins (tous confondus) en France était de 500 millions d'euros.[15]

Voici une liste non exhaustive du prix des principaux vaccins utilisés en pratique : [8]

Maladies	Vaccins	Prix (TTC)
Diphtérie Tétanos Poliomyélite (dTP)	REVAXIS	9.92€
DTP-Ca	INFANRIX TETRA	14.88€
dTP-ca	TETRAVAC ACELLULAIRE	14.88€
	BOOSTRIX TETRA	24.87€
	REPEVAX	27.62€
DTP-Ca- haemophilus influenzae b - hépatite B	INFANRIX HEXA	39.78€
	HEXYON	38.51€
	VAXELIS	39.47€
Grippe saisonnière	FLUARIX TETRA	11.18€
	VAXIGRIP TETRA	11.18€
Hépatite B	ENGERIX B20 / B10	18.03€ / 10.36€
	HBVAXPRO 10 / 5	16.91€ / 9.85€
Méningocoque C	NEISVAC / MENJUGATE	23.47€
Rougeole-oreillons-Rubéole	M-M-RVAXPRO	14.67€
	PRIORIX	14.50€
Papillomavirus	CERVARIX	110.34€
	GARDASIL	121.41€
	GARDASIL 9	136.70€
Pneumocoque 13 valent	PREVENAR 13	56.24€
Zona	ZOSTAVAX	127.98€

LA PRISE EN CHARGE DE LA VACCINATION EN FRANCE

Il faut distinguer d'une part la prise en charge du produit vaccinal et d'autre part l'administration du vaccin, car elles ne sont pas forcément les mêmes [4] : par exemple, le vaccin contre la grippe est pris en charge à 100% (si recommandé) alors que son injection est pris en charge dans les conditions habituelles de remboursement (70% par un médecin en libéral par exemple).

Le remboursement du vaccin

La liste des vaccins pris en charge par l'assurance maladie est fixée par arrêté ministériel. Globalement, tous les vaccins recommandés ou obligatoires en population générale inscrits au calendrier vaccinal en vigueur sont concernés [7]. Sauf cas particulier (voir ci-dessous), ils sont remboursés à 65% sur prescription médicale. On retrouve donc : [14]

Les vaccins obligatoires du nourrisson et les vaccins du calendrier vaccinal général : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, hépatite B, haemophilus influenzae b, infections invasives à méningocoque C, infections à pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole.

Les vaccins recommandés sous certaines conditions : hépatite A, grippe saisonnière, HPV, tuberculose et varicelle.

Le montant restant est généralement remboursé par les complémentaires santé (mutuelles)[4] :

Selon les données de la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) en 2012, 89% des personnes bénéficient d'un contrat de complémentaire santé privé et 6% de la CMU-C. Cela signifie que seul 5.0% des individus ne sont pas couverts par une complémentaire santé (le manque de moyen est évoqué comme première raison à 53%).[5]

Les bénéficiaires de la CMU-C et de l'AME (Aide Médical d'Etat) bénéficient d'une prise en charge du vaccin et de l'injection à 100% sans avance de frais. [4]

Cas particuliers :

Certains vaccins sont pris en charge à 65% uniquement sous certaines conditions :

Le vaccin contre l'hépatite A chez l'adulte (>16 ans) n'est remboursé qu'en cas de mucoviscidose ou de la maladie hépatique chronique active. [4]

Le vaccin contre la varicelle dans les populations recommandées (cf calendrier vaccinal).[8][16]

Le vaccin anti-HPV (Gardasil 9) est remboursé à 65% selon les recommandations générales et particulières du calendrier vaccinal (jeunes femmes de 11 à 19 ans, hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes jusqu'à 26 ans et personnes immunodéprimées).[6]

Certains vaccins sont au contraire pris en charge à 100%, le ticket modérateur étant alors complété par le FNPEIS (Fond National de prévention, d'éducation et d'information en santé) : [7][14]

Le ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole) pour les enfants et les jeunes de 12 mois à 17 ans révolus.

Le vaccin contre la grippe saisonnière pour les populations à risque pour lesquelles le vaccin est recommandé (maladies chroniques, plus de 65 ans, professionnels de santé ...) mais il n'est pas remboursé pour les autres personnes.

Le vaccin contre le Zona (ZOSTAVAX) n'est remboursé qu'à hauteur de 30% en raison de son service médical rendu modéré selon l'avis de la HAS. [12]

Enfin, certains vaccins sont recommandés (voire obligatoire) pour partir dans certains pays étrangers (fièvre jaune, choléra, typhoïde...), toutefois ils ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Certaines mutuelles prennent en charge ces vaccins à hauteur variable selon le contrat souscrit. [7]

Le remboursement de l'injection

Le système libéral effectue 85% de toutes les vaccinations.[7] L'administration du vaccin est prise en charge par l'assurance maladie selon les conditions habituelles: [2][14]

Lorsque la vaccination est réalisée par un médecin ou une sage femme en libéral ou en centre de santé, la consultation est prise en charge par l'assurance maladie à 70%.

Lorsque la vaccination est réalisée par un infirmier sur prescription médicale, la prise en charge de l'acte est de 60%

La part restante est prise en charge par les complémentaires santé (mutuelles). [4]

Certaines conditions spécifiques permettent la gratuité ou la prise en charge à 100% :

Pour les patients en ALD (pour les vaccins indiqués) ainsi que les femmes enceintes (à partir du 6e mois de grossesse), la vaccination est prise en charge à 100%.

Les vaccins fournis et leur administration réalisée dans les établissements et organismes habilités selon décret sont gratuits. Ces centres sont : [2][3][4]

- Les PMI pour les enfants de moins de 6 ans et femmes enceintes,
- Les centres de vaccination
- Les CeGIDD : Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des infections)
- Certains centres ayant une activité de prévention (services communaux d'hygiène et de santé, médecine universitaire, etc.)

Selon l'article L3111-4 du code santé publique, les vaccins obligatoires et recommandés en fonction de la profession doivent être pris en charge par l'établissement ou l'organisme employeur. [3] Pour les professionnels de santé exerçant en libéral, les vaccins et leur injection sont pris en charge dans les mêmes conditions que pour la population générale (sauf pour le vaccin anti-grippal qui est pris en charge à 100 % pour les professionnels libéraux en contact étroit avec des sujets à risque de grippe sévère).[2]

Des progrès encore réalisables ?

Selon le rapport du HCSP (Haut Conseil en Santé Publique) de 2014, le dispositif public de vaccination actuel est complexe et inégalitaire : [7]

Complexe du fait de la multiplicité des structures de vaccination (libéral, centres de vaccination, PMI, CeGIDD, services universitaires...) avec des statuts et des modes de financement différents ne leur permettant pas, bien souvent, d'assumer correctement leurs missions en termes de vaccination.

Inégalitaire car l'offre gratuite de vaccins est variable d'un département à l'autre, d'une population à un autre et d'un vaccin à un autre.

Plusieurs recommandations ont été émises par le HCSP, avec notamment : [7]

La gratuité : tous les vaccins obligatoires et recommandés inscrits au calendrier vaccinal en vigueur devraient être sans reste à charge pour les personnes concernées ou leur famille.

Une cohérence dans l'offre de la vaccination à travers le territoire, sur la base d'un statut unique des centres de vaccination publiques et d'une offre gratuite de vaccination.

La promotion des centres publics de vaccination par une campagne d'information active.

Favoriser le principe de gratuité en promouvant le tiers payant et en orientant les patients sans complémentaire santé vers les structures publiques de vaccination.

La gratuité est-elle une solution pour améliorer l'adhésion à la vaccination ?

Selon le rapport sur la politique vaccinal établi en 2016, le reste à charge des patients (pour les vaccins non remboursés à 100%) n'est pas apparu comme un frein à la vaccination lors des auditions effectuées.[9] Par exemple, le taux de couverture vaccinal n'est pas meilleur pour les vaccins remboursés à 100% par l'assurance maladie (grippe pour les populations ciblées et ROR) que ceux remboursés à 65%. La gratuité n'apparaît pas comme un vecteur d'adhésion supplémentaire à la vaccination, alors que cela coûterait 170 millions d'euros de plus à l'assurance maladie.

Mais ce constat est fait dans un système actuel où des alternatives existent déjà :

Le reste à charge est actuellement remboursé par les complémentaires (dont bénéficient 95% des Français) [5]

Les bénéficiaires de la CMU-C et de l'AME (Aide Médical d'Etat) bénéficient d'une prise en charge du vaccin et de l'injection à 100% sans avance de frais. [4]

Des dispositifs permettant la gratuité de la vaccination existent déjà, avec notamment les PMI et les centres de vaccination par exemple.[9]

A noter que pour les vaccins particulièrement coûteux (par exemple le vaccin anti-HPV), l'aspect financier a parfois été cité, mais il reste un frein secondaire et d'autres raisons (comme l'inquiétude des effets secondaires) sont mis en avant. Il faut rester vigilant toutefois au coût que cela nécessite pour les patients devant avancer le ticket modérateur.[9]

Ainsi, selon ce rapport : "L'absence de reste à charge pour les patients doit constituer l'objectif prioritaire et non la gratuité."

QUI FIXE LE PRIX ET LE REMBOURSEMENT DES VACCINS ?

Après avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (par l'ANSM), l'entreprise pharmaceutique qui souhaite que son produit soit remboursable doit déposer une demande à la HAS : [9][10][11]

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) va définir le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements disponibles.

Cette évaluation permet à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) de définir le niveau des remboursements (remboursement à 65% pour un SMR jugé important par exemple, ou décision de non-remboursement pour un SMR insuffisant).

Puis le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) discute avec l'entreprise pharmaceutique afin de fixer le prix fabricant hors taxe du vaccin (sur la base de l'ASMR, du prix des vaccins déjà existants, du volume de vente envisagé, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger). A ce montant s'ajoute la marge liée aux différents intermédiaires pour aboutir au prix de vente en officine.

La décision finale du remboursement relève du ministère de la santé : un arrêté inscrit le vaccin sur la liste des spécialités médicales admises au remboursement, et un autre arrêté fixe son prix.

Il existe donc plusieurs prix des vaccins :

Le prix fabricant hors taxe (PFHT) fixé par le CEPS.

Le prix de vente en officine qui correspond au PFHT auquel s'ajoute une marge liée aux intermédiaires (grossistes, répartiteurs, officine) qui interviennent dans la distribution. Il est fixé par décret et sert de base au remboursement de la sécurité sociale.

Le prix payé par les centres de vaccination et de PMI après négociation avec le laboratoire pharmaceutique en fonction de la quantité d'achat.

Sources

- Littérature grise
1. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
 2. Remboursement des vaccins [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Remboursement-des-vaccins>
 3. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
 4. Prise en charge financière des vaccinations [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Prise-en-charge-financiere-des-vaccinations>
 5. oc2016.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/oc2016.pdf>
 6. Le vaccin Gardasil 9 dans les pharmacies dès le mo... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/12680-le-vaccin-gardasil-9-dans-les-pharmacies-des-le-mois-d-aout-2018>
 7. HCSP. Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
 8. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
 9. Hurel MS. Rapport sur la politique vaccinale. :122. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf
 10. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Fixation-du-prix-et-du-taux-de-remboursement-des-vaccins>
 11. Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>
 12. CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT->

- 13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf
13. 20121016_Politique_vaccinale.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
14. Prise en charge de la vaccination [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/r>
- embourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/vaccination
15. cns18.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
16. calendrier_vaccinations_2018.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

Coût de la politique vaccinale

COUT DE LA VACCINATION POUR LA SOCIETE

Le coût des vaccins

Le coût total dépensé dans la vaccination est de 500 millions d'euros en 2017. [9]

Pour l'assurance maladie, le coût des vaccins (tous régimes confondus) s'élève à 310 millions d'euros en 2016, hors consultations et actes de la vaccination. Cela représente environ 1% de la consommation en médicaments (données de 2016) [3], et environ 1 millième du budget de l'assurance maladie (selon les données de 2011).[1]

L'extension de l'obligation vaccinale de 3 à 11 vaccins ne représente qu'un coût modeste pour l'assurance maladie, estimé à 12 millions d'euros pour 2018.[3]

La prise en charge (sous conditions) pour le ROR et la grippe par le FNPEIS (Fond National de prévention, d'éducation et d'information en santé) s'élève à 20 millions d'euros.[1]

Il faut également tenir compte des coûts des vaccins fournis gratuitement par les structures publiques de vaccination (PMI, centres de vaccination, hôpitaux, CeGIDD) et les centres de médecine préventive universitaires qui bénéficient d'un budget spécifique.[1]

Si le coût a augmenté entre 2004 et 2011 de près de 40%, essentiellement lié à l'évolution des recommandations concernant la vaccination contre le pneumocoque et le papillomavirus, il a eu tendance à diminuer de 2012 à 2016. La principale raison est la réduction du nombre d'injections liée à la simplification du calendrier vaccinal (baisse de 12.4% du nombre d'unités vendues entre 2012 et 2016 selon l'ANSM).[1][3]

Selon les données de 2011, les vaccins représentant les coûts les plus élevés sont par ordre décroissant : les vaccins combinés DTP-Ca-hib, le vaccin antipneumococcique, le vaccin anti-HPV, le vaccin anti-méningococcique, le vaccin anti-hépatite B, le vaccin anti-grippal et le vaccin ROR. Cependant, le coût par personne vaccinée est nettement plus conséquent pour les vaccins anti-HPV et anti-pneumocoque.[8]

Les autres coûts associés

D'autres coûts sont également à prendre en compte, comme : [7]

Le coût du suivi des programmes vaccinaux au sein de l'organisme Santé Publique France, estimé à 1.5 millions € annuels ;

Le coût des campagnes de communication sur la vaccination financées par le FNPEIS (Fond National de prévention, d'éducation et d'information en santé) et le CNAMTS (Caisse nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), estimé entre 7 et 8 millions € par an ;

Les indemnités suite à un accident médical lié à une vaccination obligatoire représentent 700 000€ par an (à l'époque des 3 vaccins obligatoires) pour environ 20 dossiers par an.

LA VACCINATION, UNE INTERVENTION RENTABLE POUR LA SOCIÉTÉ ?

Selon l'OMS, la vaccination est l'une des interventions de santé publique les plus économiquement rentables des temps modernes. Son coût est faible mais améliore considérablement la santé des populations. [4]

Comment le vaccin peut-il être rentable ?

Pour comprendre l'impact de la vaccination, deux types de coûts liés à la maladie sont à différencier : [7][11]

Les coûts directs, liés à la prise en charge de la maladie et à son traitement (traitement des cas, complications, séquelles ; soins ambulatoires, hospitalisations suivies ou non de décès ; frais de transport...).

et les coûts indirects, liés à la perte de productivité d'un point de vue économique et social (absence de l'employé par la maladie, par le handicap ou le décès ; absence professionnel de l'aidant, de la famille etc.)

La maladie à prévention vaccinale coûte cher à la société et à l'Assurance Maladie. En effet, celle-ci rembourse une partie des honoraires médicaux et des médicaments, et paie les indemnités journalières liées aux arrêts de travail : par exemple, selon les données du GROG, chaque million de cas de grippe coûte environ 100 millions d'euros, soit en moyenne 400 à 500 millions d'euros par épidémie en France .[7]

L'avantage de la vaccination est de prévenir les deux types de coûts. Pour reprendre l'exemple de la grippe, une étude américaine dans les années 1990 a montré l'impact économique de la vaccination (calcul basé pour un groupe de 100 sujets) : [7]

Sur les coûts directs : la vaccination coûte 1000\$ à laquelle s'ajoute 70\$ pour les visites à cause d'un effet secondaire. Les visites évitées pour maladie permettent d'économiser 1680\$. Le bénéfice direct est de 610\$.

Sur les coûts indirects : le temps perdu par la vaccination et les effets secondaires du vaccin coûte 800\$, mais le temps de travail sauvé (52 jours) permet d'économiser 5000\$. Le bénéfice indirect est de 4200\$.

Au total, le bénéfice total pour 100 individus vaccinés est de 4810\$.

Ainsi, non seulement la vaccination permet de réaliser des économies importantes concernant le coût des traitements, mais ses répercussions sont encore plus larges d'un point de vue économique. En évitant les séquelles physiques et psychiques des infections à prévention vaccinale, elle diminue le risque d'invalidité et permet aux individus de pouvoir exercer une activité professionnelle et être actif dans la société. [4]

L'évaluation médico-économique

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation médico-économique : [13]

Les études de minimisation des coûts : leur but est de déterminer la stratégie qui optimise les coûts parmi plusieurs stratégies ayant une efficacité clinique comparable.

Les études "coût-bénéfice" : elles comparent les coûts de stratégies médicales avec leurs bénéfices sanitaires mesurés en quantités monétaires. Elles sont donc purement économiques.

Les études "coût-efficacité" : elles permettent de déterminer la stratégie à adopter pour atteindre un objectif d'efficacité médicale (ex : gain en survie) pour un coût minimum, ou atteindre l'efficacité maximale pour un budget fixé. Ce sont les études les plus fréquentes concernant la vaccination.

Les analyses dites "coût-utilité" : Elles sont similaires aux études coût-efficacité mais intègre la dimension de "qualité de vie" dans l'indicateur d'efficacité médicale. Elles utilisent le critère QALY (Quality Adjusted Life Year), correspondant au nombre d'années de vie de bonne qualité gagnées. Cela permet de ne pas avoir un critère économique pure, mais médico-économique. La plupart des études utilisent désormais ce critère.[8]

En France, l'évaluation médico-économique des produits de santé innovants et coûteux n'a été introduite que tardivement (2012). Mais la vaccination est pionnière dans ce domaine, puisque les vaccins bénéficient d'une évaluation médico-économique depuis 1997. C'est au CTV (Comité Technique de la Vaccination, désormais rattaché à la HAS) qu'incombe la tâche de réaliser et d'étudier les études médico-économiques afin d'établir les stratégies vaccinales des nouveaux vaccins. [14] Cet avis est ensuite pris en compte par la HAS afin de déterminer si un vaccin doit bénéficier d'un remboursement ou non et à quel taux. [2]

L'impact médico-économique des programmes de vaccination et donc un élément majeur intervenant dans la prise de décision de la stratégie vaccinale et du remboursement du vaccin.

Les données dans les pays développés

De nombreuses évaluations "coût-efficacités" (cost-effectiveness en anglais) sont réalisées afin d'évaluer la rentabilité des vaccins. Celles-ci n'ont pas fait l'objet d'une recherche systématique de la littérature, car elles ne constituent pas un frein à la vaccination.

Un rapport intitulé "Benefits from Immunization During the Vaccines for Children Program Era — United States, 1994–2013" [12], a été publié en 2014 par le CDC. [12] Celui-ci évalue l'impact de la vaccination systématique des

cohortes de naissances aux Etats-Unis entre 1994 et 2013, correspondant à la date de lancement du programme VFC (“Vaccine For Children”).[11]

Les vaccins concernés sont : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, Hib, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, pneumocoque (7 puis 13 valents) et rotavirus. L’analyse prend en compte d’une part les bénéfices en termes de coûts directs (médicaux ou non) et d’autre part les coût indirects (perte de productivité). Parallèlement sont comparés les coûts de la vaccination (les vaccins, leurs administrations, les déplacements des parents, le temps de travail perdu et les effets indésirables associés aux vaccins).[11]

Selon les données de la modélisation, parmi les enfants nés entre 1994 et 2013, la vaccination préviendrait environ au cours de leur vie : [12]

322 millions de maladies (variant de 3000 pour le tétanos à 70 millions pour la rougeole) ;

21 millions d’hospitalisations (dont le maximum pour la rougeole avec 8.9 millions) ;

et 732 000 décès prématurés (dont 507 000 décès uniquement pour la diphtérie).

Sur le plan économique, la vaccination systématique des enfants :

permet d’éviter 402 milliards de dollars de coûts directs pour un prix direct de la vaccination de 107 milliards.

permet d’économiser 1 500 milliards de dollars en coûts indirects (sociétaux) pour un prix de 121 milliards de dollars.

Cela représente donc, au total, une économie nette de 295 milliards de dollars en coûts directs et 1 380 milliards de dollars en coûts sociétaux. Autrement dit, chaque dollar investi dans la vaccination entraîne une économie de 9 dollars au total.

Un rapport Français, réalisée par l’INSERM, a passé en revue la littérature concernant l’analyse médico-économique de plusieurs vaccins. Les auteurs concluent que la plupart des évaluations économiques sont très en faveur des programmes de vaccination. Cependant, le rapport date de 1999, ce qui limite le nombre d’analyses et ne permet pas d’obtenir des informations sur les derniers vaccins introduits. De nombreuses analyses de pays développés sont présentées mais les données françaises sont peu nombreuses. Il ressort dans l’ensemble un impact médico-économique favorable concernant la vaccination contre l’Hib, le ROR, la coqueluche, le rotavirus (étude nord-américaine) et la grippe chez le sujet âgé. En revanche, l’impact économique est plus incertain concernant le tétanos et la poliomyélite, essentiellement par manque d’études. [13]

Les données dans le Monde

Les données mondiales relatives au rapport coût-efficacité de la vaccination permettent d’affirmer la rentabilité économique de la vaccination. Pour exemple :

L’éradication de la variole dans le monde a coûté 100 millions de Dollars sur dix ans jusqu’en 1977, mais elle a permis d’économiser depuis cette époque 1,3 milliards de Dollars par an en frais de prévention et de traitement. [6]

Depuis le lancement de l'initiative pour l'éradication mondiale de la poliomyélite en 1988, 5 millions d'individus sains aujourd'hui seraient, sans la vaccination, paralysés par le virus de la poliomyélite. Ceci serait à l'origine de coûts sociétaux importants.[4]

La vaccination des enfants dans les pays en développement, permet la régression des invalidités de longue durée et des économies en frais de visites et d'hospitalisation, comme par exemple le vaccin anti-pneumococcique (réduction de 39% des hospitalisations pour pneumopathies) et le vaccin anti-rotavirus (réduction de 95% des consultations et hospitalisations pour diarrhées à rotavirus).[6]

Le constat va même plus loin. Selon une étude effectuée par l'Ecole de santé publique de l'Université Harvard, la vaccination, en participant à maintenir les enfants scolarisés et en bonne santé, contribue à augmenter l'espérance de vie et le temps consacré à des activités productives, ce qui contribue à faire régresser la pauvreté. [6]

En 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a établi "le Plan d'action mondial pour les vaccins" (visant à favoriser un accès universel à la vaccination à travers le monde), estimant la possibilité d'éviter des millions de décès et de générer un bénéfice économique représentant des milliards de dollars sur la décennie 2012-2020. [5]

En 2017, une étude présentée par l'OMS a estimé l'impact économique de 10 vaccinations dans 73 pays à revenu faible et intermédiaire entre 2001 et 2020. Les vaccins concernés sont : Haemophilus influenzae b, l'hépatite B, le papillomavirus, l'encéphalite japonaise, la rougeole, le méningocoque A, le rotavirus, la rubéole, le pneumocoque et la fièvre jaune. Les bénéfices ont été calculés sur les traitements évités, les coûts de transport, la perte de productivité des soignants non professionnels et la perte de productivité pour cause d'invalidité ou de décès. Selon les estimations, si le taux de couverture vaccinale souhaité était atteint, les bénéfices sur cette période de 20 ans seraient les suivants : [10]

Eviction de plus de 20 millions de décès, 500 millions de cas de maladies, 70 millions d'hospitalisations, 9 millions de handicap soit une économie de 347 milliards de dollars (US) en coût de santé, répartie de la manière suivante :

- 332 milliards en évitant la perte de productivité lié aux décès ;
- 9.4 milliards en évitant la perte de productivité lié au handicap ;
- 4,5 milliards en coût de traitement évité
- 886 millions en évitant la perte de productivité de l'aidant
- 490 millions en coût de transport

Les coûts en termes de traitement chez les cohortes d'individus vaccinés seraient réduits de 5 millions de dollars (US) par an en moyenne pour chaque pays étudié ;

Au total, le gain économique et social au sens large est estimé à 820 milliards de Dollars (US) en 20 ans.

Selon les auteurs, "L'impact de la vaccination dépasse donc le domaine de la santé, car il permet d'éviter d'importants coûts et une augmentation potentielle de la productivité économique de certains pays les plus pauvres du monde."

ÉCONOMIE DES INDUSTRIES VACCINALES

Voir l'article : "Lobby pharmaceutique et les conflits d'intérêts des experts"

Sources

Littérature grise

1. HCSP. Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo maine?clefr=455>
2. Hurel MS. Rapport sur la politique vaccinale. :122. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politiqu e_vaccinale_janvier_2016_.pdf
3. 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/201 8-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
4. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.
5. Plan_daction_mondial_pour_les_vaccins.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665 /79315/9789242504989_fre.pdf;jsessionid=25 9DA8EF548245384898C9BB6D3F402B?sequ ence=1
6. WHO_IVB_09.10_fre.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/1066 5/70115/WHO_IVB_09.10_fre.pdf?sequence= 1
7. Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06- 476/r06-476_mono.html#toc171
8. 20121016_Politique_vaccinale.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzP ublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
9. cns18.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
10. OMS | Estimation de l'impact économique de la vaccination dans 73 pays à revenu faible et intermédiaire entre 2001 et 2020 [Internet]. WHO. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/9/16- 178475-ab/fr/>
11. VFC | Publication sur les coûts-avantages | Les vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/pu bs/methods/index.html>
12. Avantages de la vaccination pendant l'ère du programme de vaccins pour les enfants - États-Unis, 1994-2013 [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrht ml/mm6316a4.htm>
13. expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/1 0608/197/expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf ?sequence=13
14. 2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014- 066R_-_Rapport_DEF.pdf

LES CONFLITS D'INTERETS ET LE LOBBYING

En Bref

Les liens d'intérêts sont nombreux dans la recherche biomédicale. Auparavant, peu d'entre-eux étaient déclarés. Les principaux liens d'intérêts sont de type financier. On parle de conflit d'intérêts lorsqu'un lien d'intérêts influence le jugement professionnel.

La participation de l'industrie pharmaceutique à la recherche biomédicale a fortement augmenté lors des dernières décennies et finance à ce jour la majorité des essais. La qualité des études financées par l'industrie semble égale voire supérieure à celle des études avec d'autres sources de financement. Cependant, les études financées par l'industrie ont plus souvent des résultats en faveur du produit sponsorisé et les conclusions des auteurs sont plus souvent favorables. Il existe en plus un biais de publication : avec une publication moindre ou sélective parmi les études sponsorisées par l'industrie.

Les activités promotionnelles de l'industrie représentaient environ 12% de leur chiffre d'affaires dans les années 2000. Cette influence est présente dès le début de la formation médicale des étudiants en médecine. La visite des représentants médicaux est une source importante d'influence. Même si celle-ci est parfois jugée comme une source fiable et pratique, elle est associée à une augmentation des taux de prescription ou à une prescription de moins bonne qualité.

Pour garantir l'indépendance et l'impartialité des décisions en santé publique, de nombreuses mesures ont été mises en place : la base Transparence Santé, l'obligation de déclarer les liens d'intérêts, la loi "anti-cadeau", la politique commune de gestion des conflits d'intérêts par les journaux médicaux, l'enregistrement prospectif des essais cliniques, etc.

Le marché des vaccins a connu une croissance économique importante, de 14% par an environ depuis les années 2000. La production vaccinale est actuellement dominée par quatre groupes pharmaceutiques. Le chiffre d'affaires estimé de l'industrie du vaccin dans le monde est de 42.3 milliards en 2016.

Nous avons exclu de la recherche les revues sur l'impact des conflits d'intérêts et du lobbying sur les professions paramédicales, les revues sur le point de vue des patients sur les liens et conflits d'intérêts, ainsi que les revues portant sur le lobbying ou les conflits d'intérêts dans un domaine médicale précis (sauf si cela concernait la vaccination).

- Les conflits d'intérêts

LES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Un conflit d'intérêts est une situation dans laquelle le jugement professionnel concernant un intérêt principal (comme le bien-être du patient ou la validité d'une recherche) est susceptible d'être influencé par un intérêt secondaire (comme un gain financier). [7]

Ce sujet d'actualité témoigne d'une perte de confiance de la société envers les médecins et en particulier envers les agences sanitaires. [3] Plusieurs affaires ont mis à mal cette confiance, dont l'affaire du sang contaminé [5], l'affaire du médiateur (avec une suspicion de conflit d'intérêts entre des membres de la commission d'AMM de l'Afssaps et l'industrie) [6], la gestion de la pandémie grippale (où seuls deux des 17 experts du comité de lutte contre la grippe A H1N1 n'avaient pas de relation avec les industries), etc. [3]

Pourtant, en santé publique, les enjeux humains et économiques sont tels, que cela suppose une exigence d'indépendance et d'impartialité de la part de l'ensemble des personnes participant aux processus de décision, d'avis ou de recommandation. [3], [4]

Les différents conflits d'intérêts

Il existe deux principaux types de conflits d'intérêts : [4]

Les conflits d'intérêts financiers : principale source de conflits d'intérêts (rémunération ou gratification pour un emploi, une activité de consultant ou une expertise, etc.) ;

Les conflits d'intérêts moraux : besoin de reconnaissance par les pairs, soutien des intérêts d'un groupe de pensée, etc.

Ils peuvent être directs (bénéfice touchant directement l'intéressé : rémunération, gratification, etc.) ou indirects (quand le bénéfice concerne une personne ou une institution avec qui l'intéressé est en relation).

Tous les liens d'intérêts ne sont pas équivalents et tous liens d'intérêt ne constituent pas un conflit d'intérêts. [7] La HAS, par exemple, distingue les liens d'intérêts majeurs (à haut risque de conflits d'intérêts) des autres liens d'intérêts, en fonction de plusieurs critères (fréquence des relations avec l'industrie, montant des rémunérations, ancienneté et permanence des liens, etc.). De même, un lien d'intérêts n'aura pas le même impact (c'est à dire, le même risque de conflit d'intérêts) selon la personne et le travail sollicité. Pour évaluer cet impact, il faut tenir compte, en plus de l'ampleur de la collaboration, du type de travail demandé, du domaine d'expertise, de l'implication de l'expert dans ce domaine et du type d'expertise (individuelle ou collective, la collégialité pouvant atténuer le risque de conflit d'intérêts). [4]

L'importance des conflits d'intérêts

Selon la revue narrative de Gasparyan et al., publiée en 2013, la plupart des auteurs de guides de recommandations cliniques ont des liens avec l'industrie pharmaceutique. Ainsi, selon une enquête publiée dans le JAMA en 2002 en Amérique du Nord et en Europe, 60% des auteurs avaient des liens d'intérêts financiers avec les firmes produisant les médicaments ciblés par les recommandations. A titre d'exemple, les déclarations de conflits d'intérêts ne sont présentées que dans 33.3% des recommandations de rhumatologie approuvées par l'EULAR entre 2000 et 2013. [2]

Selon la revue systématique de Bekelman et al., publiée en 2003, un quart des chercheurs universitaires reçoivent des subventions de l'industrie (selon 2 études); et deux tiers des établissements d'enseignement universitaire aux Etats-Unis et au Canada ont des parts dans des entreprises qui financent des recherches effectuées dans ces mêmes établissements (selon 1 étude). [1]

Une déclaration des conflits d'intérêts variable

Selon la revue narrative de Gasparyan et al., publiée en 2013, une politique claire de déclaration des conflits d'intérêts n'est pas systématiquement retrouvée dans l'ensemble des journaux. Parmi les articles publiés dans la base de données des revues systématiques de Cochrane pour l'année 2010, seuls 30% ont fourni des déclarations sur leurs sources de financement et 11% sur le lien entre l'auteur et l'industrie pharmaceutique. De même, sur les 43 revues de rhumatologie, seules 7 revues (soit 6.3%) ont adopté une politique de divulgation complète des conflits d'intérêts. [2]

Sources

Revue systématique

1. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA. 22 janv 2003;289(4):454-65. Prisma ●●●○; Amstar ●●○

Revue narrative

2. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Akazhanov NA, Kitas GD. Conflicts of interest in biomedical publications: considerations for authors, peer reviewers, and editors. Croat Med J. déc 2013;54(6):600-8.

Littérature grise

3. conflits_interets_avril_2011.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/conflits_interets_avril_2011.pdf

4. guide_dpi.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: [https://webzine.has-](https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf](https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

5. Smadja PF & C. Les dessous de l'affaire du sang contaminé [Internet]. Le Monde diplomatique. 1999 [cité 27 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/1999/02/FROGUEL/2747>

6. Médiateur® et accompagnement des personnes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 déc 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediateur-R/Mediateur-R-et-accompagnement-des-personnes/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediateur-R/Mediateur-R-et-accompagnement-des-personnes/(offset)/0)

7. ICMJE Recommandations pour la conduite, la présentation, la rédaction et la publication des travaux de recherche soumis à des revues médicales [Internet]. Disponible sur: <http://www.icmje.org/recommendations/translations/french2013.pdf>

L'influence de l'industrie pharmaceutique

L'INFLUENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS LA RECHERCHE

Le parrainage par l'industrie est une source majeure de biais qui peut affecter la recherche à plusieurs étapes.

L'évolution du financement des essais par l'industrie

La participation financière de l'industrie à la recherche biomédicale a fortement augmenté, comme le souligne la revue narrative de Okike et al., publiée en 2008. Selon les auteurs, elle représentait 26% des essais publiés dans des journaux médicaux prestigieux dans les années 1980 contre 62% à la fin des années 90. L'industrie finançait la plupart des études les plus influentes : selon l'étude citée, 84% des essais randomisés les plus fréquemment cités entre 1994 à 2003 ont été financés par l'industrie. De plus, les articles financés par l'industrie sont significativement associés à des taux de citation plus élevés. [15]

L'influence de l'industrie dans l'élaboration des programmes de recherche

La revue systématique de Fabri et al., publiée en 2018, évalue l'influence du financement de l'industrie sur l'élaboration des programmes de recherche (c'est-à-dire la première étape de la recherche, au cours de laquelle les questions de recherche sont choisies). 36 études ont été incluses. Les auteurs concluent qu'en règle générale, les études montrent que : [13]

Le financement par l'industrie influence les axes de recherche vers ceux ayant des fins commerciales (ex : les interventions impliquant des médicaments ou des dispositifs médicaux sont favorisées par rapport aux études comportementales ou de santé publique). L'industrie aurait tendance à financer préférentiellement des recherches dans des domaines garantissant une part de marché importante (ex : en se focalisant sur les problématiques des pays à haut revenus).

Certaines industries mettent en place des stratégies pour prioriser les programmes de recherche dont l'issue serait favorable aux positions juridiques et politiques de leur industrie (en détournant l'attention de la recherche qui pourrait lui être défavorable). Les auteurs citent l'exemple des firmes alimentaires du sucre, qui ont créé un programme de recherche afin de lutter contre les caries par des méthodes efficaces, autres que la réduction des glucides.

Les auteurs concluent que les résultats suggèrent que les intérêts des entreprises peuvent influencer les agendas de recherche et ainsi détourner les programmes de recherche des questions les plus pertinentes pour la santé publique.

La qualité des études financées par l'industrie

De nombreux biais sont possibles tout au long de l'étude : de la conception de l'étude (choix du comparateur, choix du critère de jugement principal, ...), du mode de financement, de l'interprétation des résultats, etc. Concernant la conception des études financées par l'industrie, la qualité des études semble comparable avec les autres études ayant

d'autres sources de financement. Cependant les études financées par l'industrie ont une utilisation de contrôle inactif (ex: placebo) significativement plus élevée.

La revue systématique de Lundh et al., publiée en 2017, étudie si les études sur les médicaments ou les dispositifs médicaux sponsorisées par l'industrie ont des résultats plus favorables que celles sponsorisées par d'autres sources de parrainage. La revue a inclus 75 articles. Elle ne retrouve aucune différence concernant la méthodologie pour le risque de biais de sélection, de confusion, d'attrition, de suivi et de déclaration sélective des résultats, sauf pour le risque de biais lié à l'aveugle. Les études financées par l'industrie ont plus souvent un faible biais lié à l'aveugle que les études avec d'autres sources de financement : RR = 1.25 [IC 95% : 1.05 à 1.50]. [2]

La revue systématique de Lexchin et al., publiée en 2003, recherche si le financement des études par l'industrie est associé à des résultats favorables au produit de l'industrie et si la méthodologie des études sponsorisées par l'industrie diffère de celles avec d'autres sources de financement. 30 études ont été incluses. Aucune des 13 études incluses examinant l'association entre le financement par l'industrie et la qualité méthodologique de l'étude ne retrouve de preuve d'une qualité plus faible pour les études financées par l'industrie. 4 de ces études retrouvent même un score de qualité plus élevé en cas de financement par l'industrie. Cependant, selon 1 étude, les études sponsorisées par l'industrie comparent plus fréquemment le nouveau traitement à un placebo ou à aucun médicament, par rapport aux études avec d'autres sources de financement (60% VS 21%, $p < 0.001$). [9]

La revue systématique de Bekelman et al., publiée en 2003, a inclus 4 études sur le lien entre le financement industriel et la conception de l'étude. Ces 4 études ont mis en évidence l'utilisation plus fréquente de contrôle inactif (placebo), des contrôles avec une posologie plus faible ou de moins bonne qualité (ex: contrôles moins bien absorbés), augmentant la probabilité d'obtenir des résultats positifs. [11]

Le risque de biais ne concerne pas uniquement les essais cliniques prouvant l'efficacité d'un traitement. Il peut aussi concerner les études pharmaco-économiques, qui sont indispensables pour choisir ou non d'introduire un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal d'un pays. La revue narrative de Beutels et al., publiée en 2004, énumère les différentes sources de biais possibles dans les études pharmaco-économiques : la formulation de la question de recherche et le design de l'étude ; l'estimation de l'efficacité clinique (efficacité à court terme encore incertaine car basée sur quelques études uniquement et efficacité à long terme estimée par des comités d'experts) ; le choix des sources pour l'évaluation des coûts qu'entraîne la maladie dans la société (qui sont parfois estimés uniquement par un comité d'experts) ; le report des résultats concernant les estimations et les scénarios étudiés dans ces analyses (présentation des résultats favorables aux objectifs de l'industrie). [16]

La corrélation entre la source de financement et les résultats de l'étude

Les revues systématiques incluses retrouvent que les études financées par l'industrie ont plus souvent des résultats en faveur du produit sponsorisé par l'industrie.

Selon la revue systématique de Bekelman et al., publiée en 2003, le résultat de la méta-analyse, sur un sous-ensemble de 8 études rassemblant 1140 essais, retrouve une association statistiquement significative entre le financement par l'industrie et les conclusions pro-industrie : odds ratio groupé = 3.60 [IC 95% : 2.63 à 4.91], par rapport aux études non financées par l'industrie. Les résultats sont similaires en incluant uniquement les essais randomisés (OR = 4.14 [IC95%: 2.72 à 6.32]). Les conclusions des auteurs sont donc significativement plus favorables pour les études financées par l'industrie. [11]

La revue systématique de Lundh et al., publiée en 2017, étudie si les études sur les médicaments ou les dispositifs médicaux sponsorisées par l'industrie ont des résultats plus favorables que celles sponsorisées par d'autres sources de parrainage. La revue a inclus 75 articles. Selon la revue, les études sponsorisées par l'industrie ont : [2]

plus souvent des résultats d'efficacité favorables pour le produit sponsorisé : RR = 1.27 [IC 95% : 1.17 à 1.37], avec un niveau de preuve modéré ; et des conclusions favorables pour le produit sponsorisé : RR= 1.34 [IC 95% : 1.19 à 1.51], avec un niveau de preuve faible ;

autant de résultats favorables concernant les effets indésirables que les études avec d'autres sources de financement : RR = 1.37 [IC 95% : 0.64 à 2.93], avec un niveau de preuve très faible ;

des résultats et des conclusions moins concordants que dans les autres études RR = 0.83 [IC 95% : 0.70 à 0.98].

Les auteurs concluent que les essais sponsorisés par l'industrie semblent avoir plus fréquemment des résultats et des conclusions favorables pour le produit sponsorisé que les essais non financés par l'industrie. Ce facteur devrait être pris en compte systématiquement lors de l'interprétation des résultats, même s'il ne constitue pas en lui-même un biais.

La revue systématique de Golder et al., publiée en 2008, étudie si les données sur les effets secondaires des médicaments sponsorisés sont présentés plus favorablement dans les études financées par l'industrie que dans les études ayant d'autres sources de financement. Les auteurs sont préoccupés concernant le potentiel biais pour l'interprétation et les conclusions des essais financés par l'industrie. En effet, les auteurs d'études financées par l'industrie concluent plus fréquemment à la sécurité du médicament, même dans les études retrouvant une augmentation significative des effets indésirables avec le produit sponsorisé. [6]

Selon la revue systématique de Lexchin et al., publiée en 2003, les études financées par l'industrie étaient plus susceptibles d'avoir des résultats favorables pour le produit du sponsor, que les études avec d'autres sources de financement : rapport de côte = 4.05 [IC 95% : 2.98 à 5.51] (selon 15 études). [9]

La revue systématique de Schott et al., publiée en 2003, a inclus 57 études. Leur conclusion est similaire : les essais financés par l'industrie ont des résultats plus favorables concernant le médicament que ceux financés de manière indépendante. [12]

Les explications possibles à ce plus grand nombre d'études ayant un résultat favorable parmi celles financées par l'industrie sont :

le choix d'un comparateur faible (placebo, traitement comparateur moins efficace que le traitement de référence ou traitement utilisé à des posologies faibles) ; [2], [12], [13], [15]

le choix d'un critère de jugement non pertinent mais plus susceptible de prouver un effet positif pour le traitement testé ; [2], [15]

les biais de publication avec la non-publication des études défavorables ou la publication des résultats favorables plusieurs fois (Cf. ci-dessous) ; [2], [9], [15]

le financement sélectif par les industriels avec le financement des études ayant le plus de chance d'obtenir un résultat positif ; [15]

l'interprétation biaisée des résultats par les investigateurs. [15]

La déclaration des effets secondaires

La revue systématique de Golder et al., publiée en 2008, étudie si les données sur les effets secondaires des médicaments sponsorisés sont présentés plus favorablement dans les études financées par l'industrie que dans les études ayant d'autres sources de financement. 6 évaluations méthodologiques évaluant la déclaration des effets indésirables ont été incluses. Une étude (incluant 370 essais) conclue à un meilleur signalement des effets secondaires dans les études financées par l'industrie pharmaceutique ; tandis que la seconde étude (basée sur 504 essais sur les corticoïdes inhalés) conclue à l'absence de différence de signalement. A l'inverse, deux analyses en sous-groupe retrouvent un taux de signalement des effets indésirables plus faible pour les études financées par l'industrie. Par ailleurs, d'après 4 des évaluations méthodologiques, les auteurs d'études financées par l'industrie concluent plus fréquemment à la sécurité du médicament, même dans les études retrouvant une augmentation des effets indésirables avec le produit sponsorisé.

Les auteurs concluent que le financement des études par l'industrie ne semble pas être un biais majeur dans le report des données concernant les effets secondaires, mais qu'il pourrait y avoir des biais potentiels dans l'interprétation et les conclusions des auteurs des études financées par l'industrie. [6]

Un biais de publication

Les études financées par l'industrie sont moins publiées que les études avec d'autres sources de financement et il peut exister un biais de publication avec une publication préférentielle des études avec un résultat positif [14]. Selon la revue systématique de Lexchin et al., publiée en 2003, la recherche effectuée par les industries était moins susceptible d'être publiée que la recherche financée par d'autres sources (selon 5 études). [9] La revue systématique de Schott et al., publiée en 2010, analyse le financement des études par l'industrie et ses conséquences. 57 études ont été incluses. Les auteurs rapportent moins de publication parmi les études financées par l'industrie : 25 à 50% des essais ne sont pas publiés ; ou seule une partie des données était publiée (publication préférentielle des résultats positifs). A contrario, des résultats positifs sont parfois publiés plusieurs fois. Enfin, des études ont montré que les industries n'enregistrent pas toutes leurs études, comme il leur est recommandé. [12]

La relecture des articles par les pairs ("peer-review") constitue normalement une garantie de la qualité des études publiées. Pourtant, en cas de conflits d'intérêts des auteurs, celle-ci est affaiblie, comme le suggère la revue systématique de Bekelman et al., publiée en 2003, qui met en évidence une qualité inférieure des essais publiés dans des suppléments de journaux scientifiques financés par l'industrie, par rapport aux autres essais publiés dans ces journaux parents non financés par l'industrie. [11]

Une stratégie adoptée par les compagnies pharmaceutiques pour influencer le processus de publication est d'utiliser des « ghost writers », comme le citent la revue systématique de Schott et al. [12] et la revue narrative d'Albersheim et al. [14], c'est à dire des auteurs d'articles dont le nom n'apparaît pas sur la publication. Ces « ghost writers » sont des employés d'une industrie ou sont payés par l'industrie pour écrire un article. Ces articles sont ensuite parfois signés par des médecins reconnus pour légitimer scientifiquement l'article, sans que le lien avec l'industrie ne soit évident.

L'INFLUENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS L'EXERCICE MÉDICAL

Coût des activités de promotion des industries pharmaceutiques

Selon le rapport de l'IGAS intitulé « Information des médecins généralistes sur le médicament », publié en 2007, les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique sont estimées à environ 12% du chiffre d'affaires entre 1999 et 2004 (en 2004, elles représentaient 2.8 milliards). En 2004, les ¾ des dépenses étaient consacrées aux visites médicales (13.4% aux publicités, 8.6% aux congrès, 2.2% aux échantillons, ...).[33]

En 2012, aux Etats-Unis, la promotion des médicaments coûtait 27 milliards de dollars dont 15 milliards étaient utilisés pour le démarchage et 5.7 milliards pour des échantillons. La publicité directement auprès du consommateur représentait 3.1 milliards de dollars. [37]

Les différentes voies d'influence des industries

L'industrie communique avec le médecin via différentes voies : la visite de représentants pharmaceutiques, les publicités dans les revues, le financement de réunions ou de congrès, l'envoi de publicités (courrier, e-mail, etc.).

La revue systématique de Lexchin et al., publiée en 1993, analyse l'effet de 3 types d'interaction entre l'industrie pharmaceutique et les médecins : les essais cliniques subventionnés, la formation médicale continue sponsorisée et l'impact des représentants médicaux. 36 études ont été incluses. Les auteurs concluent que ces 3 types d'interaction avec l'industrie pharmaceutique semblent influencer le comportement de prescription du médecin. [5]

Selon les industries pharmaceutiques, les liens avec les professionnels de santé permettent : d'informer les professionnels de santé sur les bénéfices et les risques des produits pour améliorer la prise en charge du patient ; de

fournir une information et une formation médicale ; de soutenir la recherche et la formation médicale ; d'avoir des retours et conseils sur leurs produits via les entretiens avec les médecins. [26]

L'influence de l'industrie pharmaceutique dans la formation médicale initiale des étudiants en médecine

Le contact précoce de l'industrie lors de la formation médicale des étudiants en médecine risque d'influer leur pratique future. La revue systématique de Austad et al., publiée en 2011, étudie l'exposition des étudiants en médecine à l'industrie pharmaceutique et leurs attitudes face à cette exposition. 32 études ont été incluses. Selon les études, 40 à 100% des étudiants en médecine déclaraient interagir avec l'industrie pharmaceutique. Les attitudes et les avis des étudiants à l'égard des pratiques de marketing pharmaceutiques sont très variables : 13 à 69% des étudiants pensent que les cadeaux de l'industrie peuvent influencer leurs prescriptions. 8 études ont rapporté une corrélation entre la fréquence de contact avec l'industrie et les attitudes favorables à l'égard de l'industrie. Les étudiants en formation pratique sont plus nombreux (53 à 71%) à penser que les étudiants en formation théorique (29 à 62%), que les informations promotionnelles aident à éduquer sur les nouveaux médicaments. La majorité des étudiants (61 à 89%) estiment ne pas être suffisamment formés sur les relations médecins-industrie. [8]

L'influence de l'industrie et des représentants médicaux sur la pratique médicale

La visite des représentants médicaux était très fréquente en médecine générale selon le rapport de l'IGAS intitulé « Information des médecins généralistes sur le médicament », publié en 2007.[33] En effet, lors du rapport, 1/3 des médecins reçoivent plus de 7 visiteurs médicaux par semaine et seuls 3 à 5% n'en reçoivent aucun. Bien que les médecins soient attachés à ce mode d'information jugé pratique, celui-ci est souvent biaisé avec une sur-valorisation des produits promus et une dévalorisation des produits anciens (souvent génériques).

Un observatoire réalisé par la revue Prescrire de 1991 à 2006 a permis d'évaluer la qualité de l'information délivrée lors des visites aux contenus des RCP du médicament: dans 25% des cas, les indications du traitement ne sont pas celles figurant dans les RCP ; dans 15% des cas, les posologies ne sont pas celles des RCP ; et dans moins de 30% des cas, les contre-indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables sont spontanément présentés. Les auteurs concluent que la visite médicale n'est pas un vecteur d'informations utiles pour les professionnels de santé qui privilégient la qualité des soins. [17]

L'influence de la visite médicale sur la pratique est plus élevée que ce que les médecins estiment. [33] Les études retrouvent globalement une augmentation des taux de prescription ou une prescription de moins bonne qualité.

La revue systématique de Brax et al., publiée en 2017, étudie l'association entre les interactions médecins–laboratoires pharmaceutiques et leurs pratiques cliniques (représentants médicaux, formation médicale continue financée par l'industrie, les cadeaux, etc.). 19 études ont été incluses. [1]

Parmi 15 des 19 études incluses, étudiant l'impact de l'interaction médecins–industries pharmaceutiques, on retrouve de manière significative : soit une augmentation des taux de prescription du médicament présenté, soit une prescription de moins bonne qualité ou non justifiée, soit une augmentation des coûts de prescription.

La méta-analyse de 6 de ces études a retrouvé une association significative entre l'interaction médecins–industries pharmaceutiques et le comportement de prescription du médecin : $RC = 2.52$ [IC 95% : 1.82 à 3.50], preuve de qualité modérée.

Les auteurs concluent qu'il existe des preuves de qualité modérée d'une association entre les interactions 'médecins–industries pharmaceutiques' et leurs habitudes ou leur qualité de prescription.

La revue systématique de Lexchin et al. [5] publiée en 1993 et la revue systématique de Spurling et al. [3] publiée en 2010 ont des conclusions similaires. La revue systématique de Spurling et al., analyse la relation entre l'exposition à l'information des compagnies pharmaceutiques et la qualité, la quantité et le coût de la prescription des médecins. 58 études ont été incluses. Les auteurs concluent que la grande majorité des études, sur l'exposition à l'information fournie directement par les compagnies pharmaceutiques, ont trouvé soit une association avec une fréquence de prescription plus élevée, des coûts plus élevés ou une qualité de prescription inférieure, soit n'ont pas trouvé d'association significative. Il n'y a donc aucune preuve nette d'une amélioration des prescriptions suite à l'exposition à l'information des compagnies pharmaceutiques.

La revue systématique de Wazana et al., publiée en 2000, a identifié 29 études publiées entre 1994 et 1999 sur les effets des interactions entre les médecins et l'industrie pharmaceutique sur les connaissances, les attitudes et le comportement. Les auteurs retrouvent que : [10]

- la plupart des médecins interrogés nient que des cadeaux puissent influencer leur pratique ; et plus les médecins recevaient de cadeaux, moins ils admettaient leur potentiel impact sur leur prescription ;
- le financement de la FMC augmentait la probabilité de prescrire les produits du sponsor, de même que le fait d'accepter des échantillons ;
- un contact plus fréquent avec les délégués médicaux était associé à des coûts de prescription plus élevés, des prescriptions inappropriées, des prescriptions plus rapides de nouveaux médicaments et une prescription de génériques plus faible.

La revue systématique de Fickweiler et al., publiée en 2017, a inclus 49 études. La plupart des médecins estiment que le contact avec les représentants médicaux et les conférences financées par l'industrie sont une source d'approfondissement des connaissances. La plupart des études retrouve que les médecins ne pensent pas que le contact avec les représentants médicaux influence leurs prescriptions. D'ailleurs, il y a une corrélation entre la quantité de cadeaux reçus et le sentiment que les représentants médicaux n'influencent pas leurs prescriptions. La plupart des cadeaux sont les échantillons médicaux, le matériel promotionnel, les invitations à des dîners et les journaux scientifiques. Certains cadeaux sont jugés appropriés (échantillon de médicament, subvention de conférences, etc.) et la plupart des médecins se pense à l'abri de cette influence. Or plusieurs études retrouvent le contraire : l'acceptation d'échantillons de médicament, les voyages, les conférences sponsorisées, le financement des organismes de FMC conduisent à une modification des attitudes de prescription (augmentation des taux de prescription d'un médicament ou augmentation de la prescription de médicament avec le nom commercial plutôt que le générique). [4]

LIMITER CETTE INFLUENCE

La revue systématique de Alkhaled et al., publiée en 2014, examine l'effet de différentes interventions (politiques, législatives et éducatives) ciblant les interactions entre l'industrie pharmaceutique et les médecins. 4 études sur ces interventions et leurs impacts ont été incluses dans la revue. [7]

L'essai clinique randomisé n'a trouvé aucun effet d'une "approche collaborative" associant l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires sur le changement de prescription.

Les 3 études observationnelles ont apporté des preuves de faible qualité d'un effet positif des politiques visant à réduire les interactions entre les médecins et l'industrie pharmaceutique sur le comportement des prescriptions (limitation des échantillons gratuits, du matériel promotionnel et des entretiens avec les visiteurs médicaux), avec une diminution de prescription du médicament de l'industrie et une augmentation de prescription des génériques.

Ces données suggèrent un potentiel impact des politiques visant à réguler les interactions entre l'industrie pharmaceutique et les médecins sur la qualité des prescriptions. Cependant les auteurs signalent que des conclusions robustes sont limitées par le faible nombre d'études incluses.

Dans la revue narrative de Albersheim et al., publiée en 2011, les auteurs proposent d'autres recommandations pour préserver l'intégrité professionnelle, comme : la déclaration des conflits d'intérêts (notamment les interactions médecin-industrie de nature financière), l'éducation (via les études médicales ou la formation continue) sur la relation du médecin à l'industrie et l'interaction avec les visiteurs médicaux, la rédaction de recommandations ou des guides concernant la gestion des interactions avec l'industrie, l'indépendance des comités décideurs concernant les produits pharmaceutiques, etc. [14]

Les bases législatives

La loi insiste sur l'importance de l'indépendance du médecin dans ses prescriptions pour le bien du patient. Selon l'article R4127-5 du code de santé publique [24] : « Le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit. » Cette indépendance doit avoir comme seul objectif, l'intérêt du patient. Même si le médecin est « libre de ses prescriptions », il doit « limiter ses prescriptions [...] à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins » et « doit tenir comptes des avantages, des inconvénients [...] des différentes investigations et thérapeutiques possibles », article R4127-8. [25]

La loi "anti-cadeau"

En dehors d'une convention pour un réel travail de recherche ou d'évaluation, la loi punit toute rémunération d'un médecin par une industrie. Selon l'article L4163-2 [23] : « Le fait, pour les membres des professions médicales [...] de recevoir des avantages en nature ou en espèces [...] procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale est puni de deux ans

d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende. En cas de condamnation, l'interdiction temporaire d'exercer la profession pendant une période de dix ans peut être prononcée [...] ».

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (dite loi Bertrand) [18], [34] : assure une transparence accrue sur les liens entre les acteurs du champ de la santé et l'industrie pharmaceutique et étend le dispositif « anti-cadeau » existant depuis 1993. La notion d'avantage inclut les cadeaux, la prise en charge des frais de repas, d'hébergement ou de transport, la mise à disposition gratuite de matériel, les remises sur l'achat de matériel, etc. Néanmoins, les avantages de valeur « négligeable » ne sont pas considérés comme des avantages. [34] Il n'existe pas de seuil légal pour la notion de « négligeable » mais le Conseil National de l'ordre des médecins admet qu'un avantage inférieur ou égal à 30 € par an et par bénéficiaire constitue un avantage de valeur négligeable. [39]

Transparence des liens d'intérêts

Dans un objectif de transparence, toute convention passée avec une entreprise doit être déclarée. « Les entreprises produisant ou commercialisant des produits mentionnés au II de l'article L. 5311-1 ou assurant des prestations associées à ces produits sont tenues de rendre publique l'existence des conventions qu'elles concluent avec les professionnels de santé [...], les associations de professionnels de santé, les étudiants [...], les établissements de santé [...], les fondations, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil [...]. La même obligation s'applique, au-delà d'un seuil fixé par décret, à tous les avantages en nature ou en espèces que les mêmes entreprises procurent, directement ou indirectement [...] », article L1453-1. [21]

La déclaration des liens d'intérêts est devenue obligatoire par le code de la Santé Publique (article L.4113-13, loi du 4 mars 2002) [22] : «Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits. Les conditions d'application du présent article sont fixées par décret en Conseil d'État. Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'ordre professionnel compétent. ».

L'interdiction des conflits d'intérêts dans la fonction publique

Les personnes exerçant une fonction publique ont l'interdiction de se placer dans des situations où leur intérêt serait en contradiction avec l'intérêt général. [43]

Concernant l'ANSM, selon l'article L5323-4 du code de santé publique : "Les agents contractuels [...] ne peuvent, par eux-mêmes ou par personne interposée, avoir, dans les établissements ou entreprises contrôlés par l'agence ou en relation avec elle, aucun intérêt de nature à compromettre leur indépendance". Le non-respect de cette disposition est sanctionné par le délit de prise illégale d'intérêts défini par l'article 432-12 du code pénal. Les agents de l'ANSM ont, de ce fait, l'obligation de déclarer leurs liens d'intérêts de toute nature, directs ou indirects, qu'ils ont ou ont eu dans les 5 années précédant leur prise de fonction. Cette déclaration est actualisée annuellement au minimum. [41], [42]

Cette sanction s'étend également à la HAS. Selon l'article R161-85 du code de la sécurité sociale : "Les personnes collaborant occasionnellement aux travaux de la Haute Autorité de Santé, les experts [...], les personnes qui apportent leur concours au collège ou aux commissions spécialisées de la Haute Autorité et les membres des commissions spécialisées ne peuvent, sous les peines prévues à l'article 492-12 du code pénal, traiter une question dans laquelle elles auraient un intérêt direct ou indirect [...]. [43], [44] Ainsi, la loi rend obligatoire la déclaration publique des liens d'intérêts de toute nature, pour certaines personnes apportant de manière permanente ou transitoire leur concours à la HAS. Ces liens d'intérêts sont analysés et gérés afin de ne pas constituer un conflit d'intérêts, et si tel est le cas, l'individu sera exclu de la prise de décision. [30]

Concernant les vaccinations, le Comité technique des Vaccinations (CTV) émet des propositions d'avis pour les vaccinations à inscrire ou non dans le calendrier vaccinal. Celui-ci est composé de 20 membres qualifiés assurant une expertise pluridisciplinaire et indépendante (représentants des professionnels de santé, des sciences économiques, humaines et sociales). Chaque membre est soumis à une déclaration publique de ses conflits d'intérêts dans le but d'exclure du vote tout membre présentant un conflit d'intérêts majeur. Les experts présentant un conflit d'intérêts jugé comme majeur ne peuvent participer aux débats ni au vote relatif au vaccin en question ou un vaccin concurrent. [45]

La déclaration des liens d'intérêts via la base « Transparence Santé »

La base de données publiques Transparence Santé rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêts qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé. [18] La loi du 29 décembre 2011 [34], dans l'objectif de garantir l'indépendance et l'impartialité des décisions prises en matière de santé, impose la transparence des liens entre les industries de santé et les autres acteurs du champ de la santé (professionnels de santé, étudiants, sociétés savantes). Trois types de liens d'intérêts sont déclarés : les conventions (actions de recherche ou de formation), les avantages (don de matériel, repas, hébergement) et les rémunérations (en contrepartie d'un travail ou d'une prestation). [18]

Elle est devenue obligatoire pour les personnels de la HAS [30] et des agences sanitaires nationales. Cette déclaration est établie avant la prise des fonctions et est révisée annuellement. Il peut s'agir de 5 types de conflits :

- Une activité principale dans une entreprise qui commercialise ou produit des médicaments pouvant être l'objet d'une évaluation ou d'un avis
- La participation financière au capital d'une entreprise ;
- Les activités personnelles réalisées auprès de l'industrie : rôle de consultant, participation à des essais, participation à des congrès, rédaction d'articles financés par l'industrie, etc. ;
- La participation à une instance décisionnelle d'une activité bénéficiant d'un financement par une entreprise ;
- Un lien familial avec une personne ayant des responsabilités dans l'entreprise ;
- Autres (possession de brevet ou droit d'auteur, existence de proches salariés ou possédant des intérêts financiers dans une entreprise, etc.).

La politique de gestion des conflits d'intérêts pour les auteurs et les éditeurs de journaux

Le comité international des éditeurs de journaux médicaux (ICMJE) a rédigé en 2013 un nouvel ensemble de recommandations où il présente des exigences communes pour tous les articles qui sont soumis aux journaux médicaux (concernant la rédaction et l'édition des publications biomédicales). L'objectif est d'aider les auteurs, les rédacteurs et les autres intervenants dans l'évaluation par des pairs et la publication biomédicale à produire et à diffuser des articles précis, clairs et impartiaux. Ces recommandations insistent notamment sur : [32]

La divulgation de toutes les relations qui pourraient être considérées comme présentant un conflit d'intérêts potentiel dès leur soumission pour publication par les auteurs et aussi par les relecteurs. En cas de conflit d'intérêts, tout membre du comité de rédaction (qui décide de la publication ou non de l'article dans la revue) doit se récuser de participer aux décisions éditoriales.

La responsabilité de maintenir disponibles les données sources et les méthodes d'analyse pour pouvoir être ré-analysées si besoin (au minimum pendant 10 ans).

La publication de toutes les études (même celles ayant un résultat négatif ou remettant en cause des opinions acceptées).

L'obligation d'enregistrer les essais cliniques dans un registre public d'essais avant toute publication dès le début de l'étude.

Certains éditeurs de journaux scientifiques ont également mis en place leur propre politique de gestion des conflits d'intérêts, comme le BMJ où la déclaration de conflits d'intérêts significatifs peut conduire à un refus de publication en fonction du type d'article rédigé. [27]

Le respect de l'éthique lors des relations médecins-industrie

Récemment, certains groupes pharmaceutiques, comme la fondation PhrMA qui représente des sociétés de recherche biopharmaceutique aux Etats-Unis, ont adopté un code éthique concernant les interactions avec les professionnels de santé. [26]

Les grands groupes pharmaceutiques impliqués dans le marché des vaccins ont également rédigé leur propre code concernant leur politique de financement et l'éthique de leurs interactions avec les professionnels de santé. Il peut s'agir d'un meilleur contrôle de l'information délivrée (sur l'information elle-même, le retour et la déclaration en pharmacovigilance d'informations transmises par les professionnels de santé, l'interdiction de la remise de cadeaux ou d'échantillons); d'une rémunération différente des délégués médicaux (basée sur la qualité de l'information plutôt que sur des objectifs de vente); du financement d'organismes de formations médicales continues, en garantissant leur indépendance, notamment sur le contenu de la formation; de l'arrêt de la rémunération des médecins promouvant les médicaments. [35], [38], [40]

Depuis 2004, une charte signée par le CEPS et le LEEM encadre les pratiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques. Cette charte a été actualisée en 2014. Le référentiel, publié par la HAS, permet d'évaluer ces pratiques en fonction de la qualité de l'information promotionnelle ; la formation et l'évaluation des personnes exerçant cette activité ; les règles de déontologie s'appliquant à ces personnes et à leurs accompagnants. [31]

L'enregistrement prospectif des essais

L'enregistrement prospectif des essais cliniques permet d'assurer une meilleure transparence. Elle s'effectue aux Etats-Unis sur le site "clinicalTrials.gov" depuis l'an 2000 [20] et en Europe sur EudraCT mis en place par l'agence européenne du médicament en 2004. [19], [28]

Cet enregistrement est imposé pour obtenir l'autorisation de l'essai clinique et l'approbation du comité d'éthique, pour tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments depuis 2004. [36] Le 21 juillet 2014, l'EMA a rendu obligatoire pour les sponsors d'essais cliniques de publier les résultats sur la plateforme EudraCT.[29] L'"International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE) impose aux éditeurs de revues médicales de s'assurer que les essais cliniques mentionnés soient enregistrés sur un registre public au moment, ou avant, la participation du premier patient et l'encourage fortement pour les autres méthodologies (études observationnelles, etc.). [32]

Sources

Revues systématiques et méta-analyses

1. Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, Kahale LA, Nas H, El-Jardali F, et al. Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175493. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
2. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 déc 2012;12:MR000033. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
3. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 19 oct 2010;7(10):e1000352. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
4. Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review. *BMJ Open*. 27 sept 2017;7(9):e016408. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
5. Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ*. 15 nov 1993;149(10):1401-7. Prisma ●○●○; Amstar ●○●
6. Golder S, Loke YK. Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol*. Déc 2008;66(6):767-73. Prisma ●●○●; Amstar ●●○
7. Alkhaled L, Kahale L, Nass H, Brax H, Fadlallah R, Badr K, et al. Legislative, educational, policy and other interventions targeting physicians' interaction with pharmaceutical companies: a systematic review. *BMJ Open*. 1 juill 2014;4(7):e004880. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
8. Austad KE, Avorn J, Kesselheim AS. Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: a systematic review. *PLoS Med*. mai 2011;8(5):e1001037. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
9. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 31 mai 2003;326(7400):1167-70. Prisma ●●○●; Amstar ●○●
10. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 19 janv 2000;283(3):373-80. Prisma ●●○●; Amstar ●○●
11. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 22 janv 2003;289(4):454-65. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
12. Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig W-D, Lieb K, Ludwig W-D. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences: part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. *Dtsch Arztebl Int*. Avr 2010;107(17):295-301. Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig W-D, Lieb K. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Dtsch Arztebl Int*. Avr 2010;107(16):279-85. Prisma ●●○●; Amstar ●○●

13. Fabbri A, Lai A, Grundy Q, Bero LA. The Influence of Industry Sponsorship on the Research Agenda: A Scoping Review. *Am J Public Health*. nov 2018;108(11):e9 Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○

Revues narratives

14. Albersheim SG, Golan A. The physician's relationship with the pharmaceutical industry: caveat emptor...buyer beware! *Isr Med Assoc J*. juill 2011;13(7):389-93.

15. Okike K, Kocher MS, Mehlman CT, Bhandari M. Industry-sponsored research. *Injury*. Juin 2008;39(6):666-80.

16. Beutels P. Potential conflicts of interest in vaccine economics research: a commentary with a case study of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 3 sept 2004;22(25):3312-22.

17. 15 ans d'observation et un constat : rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner - Prescrire [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI26679.pdf>

Littérature grise

18. Base de données publique Transparence Santé [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e2s1>

19. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=yrk2SqRD0G5KTGNnsgFz0Ln8JkHXf2KN5TBW2926HXtJ33h2hjJn%21-272075171>

20. gov Background - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>

21. Code de la santé publique - Article L1453-1. Code de la santé publique.

22. Code de la santé publique - Article L4113-13. Code de la santé publique.

23. Code de la santé publique - Article L4163-2. Code de la santé publique.

24. Code de la santé publique - Article R4127-5. Code de la santé publique.

25. Code de la santé publique - Article R4127-8. Code de la santé publique.

26. Code on Interactions With Health Care Professionals [Internet]. *Phrma*. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.phrma.org/codes-and-guidelines/code-on-interactions-with-health-care-professionals>

27. Declaration of competing interests | The BMJ [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/forms-policies-and-checklists/declaration-competing-interests>

28. EudraCT Public website - Home page [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>

29. European Medicines Agency - News and Events - Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014 [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

30. pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

31. Haute Autorité de Santé - Certification de l'activité d'information promotionnelle [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1099663/fr/certification-de-l-activite-d-information-promotionnelle

32. ICMJE Recommandations pour la conduite, la présentation, la rédaction et la publication des travaux de recherche soumis à des revues médicalesI [Internet]. Disponible sur: <http://www.icmje.org/recommendations/translations/french2013.pdf>

33. L'information des médecins généralistes sur le médicament [Internet]. [cité 3 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf>

34. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.

35. Nos interactions avec les professionnels de santé | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: <http://fr.gsk.com/fr-fr/professionnels-de-santé/nos-interactions-avec-les-professionnels-de-santé/>

36. Obtenir le numéro EudraCT - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/(offset)/3)

37. Persuading the Prescribers: Pharmaceutical Industry Marketing and its Influence on Physicians and Patients - Pew Charitable Trusts [Internet]. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: <http://bit.ly/1v9dZzG>

38. pdf [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/Pfizer_FR_Code1.pdf

39. principes_criteres_L_4113-6.pdf [Internet]. [cité 27 déc 2017]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/principes_criteres_L_4113-6.pdf

40. Sanofi en France - Notre engagement pour les professionnels de santé [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître/nos-engagements/pour-plus-dethique-et-de-transparence>

41. Martin D. Charte de déontologie. :12. disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dd8230ca5cb218318217adf26a2e7d6d.pdf

42. Code de la santé publique - Article L5323-4. Code de la santé publique.

43. conflits_interets_avril_2011.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/conflits_interets_avril_2011.pdf

44. Code de la sécurité sociale - Article R161-85. Code de la sécurité sociale.

45. Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>

Economie du vaccin

ÉCONOMIE DES INDUSTRIES VACCINALES

Le marché des vaccins connaît une forte croissance économique mais il ne représente qu'une faible part du marché des compagnies pharmaceutiques.

Le Chiffre d'Affaires des industries du vaccin

Il faut bien noter la différence entre le chiffre d'affaires et le bénéfice pour l'entreprise. En effet, la fabrication d'un vaccin est une étape longue et coûteuse. Selon l'entreprise française Sanofi, le développement d'un vaccin demande 14 à 25 ans avec un coût global allant de 300 millions à 1 milliard de dollars. [10] Une fois que ce nouveau vaccin est sur le marché, le coût de production d'un seul lot de vaccin est estimé entre 500 et 800 millions d'euros et prend jusqu'à 15 mois, selon le rapport du Sénat. [10]

A l'échelle Mondiale

Selon les entreprises du médicament (LEEM), le chiffre d'affaires estimé de l'industrie du vaccin en 2012 est de 20.3 milliards et celui de 2016 est de 42.3 milliards d'euros. Le vaccin ne représente qu'une très faible part du marché pharmaceutique mais il est caractérisé par une forte croissance (14% par an depuis 2002 contre 5 à 7% par an pour les autres médicaments). [3], [6], [9]

Jusqu'à la fin des années 1980, les vaccins représentaient une activité marginale pour l'industrie pharmaceutique; la production était le fait de petits laboratoires publics dans chaque pays. La mondialisation et la production de nouveaux vaccins à prix unitaire élevé, ont poussé les groupes pharmaceutiques à acquérir ces laboratoires. De ce fait, selon le rapport du PATH (Program for Appropriate Technology in Health) publié en 2016, quatre groupes pharmaceutiques se partagent actuellement les $\frac{3}{4}$ du marché du vaccin. Il s'agit de GlaxoSmithKline-Novartis (33% de la part de marché en 2012), Sanofi-Pasteur (17%), Pfizer (13%) et Merck (12%). [1], [9], [10]

En Europe

L'Europe concentre 65% des projets de recherche et 60% des capacités de production (en nombre d'usines et en nombre de salariés) et 80% de la production mondiale (en nombre de doses) de vaccin soit 3.5 milliards de doses par an. [3], [6]

En France

En 2017, le chiffre d'affaires total du marché français des médicaments représentait environ 54 milliards d'euros dont 25.1 milliards d'euros concernant les médicaments exportés. [4] Concernant le chiffre d'affaires des vaccins, celui-ci a diminué de 2012 à 2016, passant de 463.4 millions à 426.3 millions d'euros (diminution de 12.4%), pouvant s'expliquer par la diminution du nombre d'injections de vaccin recommandé dans les calendriers vaccinaux. [11]

En France, l'industrie du vaccin est principalement tournée vers l'exportation : 85% de la production vaccinale française est exportée. Cette production représente environ 6000 emplois directs selon les entreprises du médicament.[6]

Si l'on prend l'exemple du groupe pharmaceutique français Sanofi en 2017 :

Le chiffre d'affaires total du marché mondial pour l'ensemble des médicaments (hors santé animale) est de 35 milliards d'euros. Le chiffre d'affaires total du marché français pour l'ensemble des médicaments est de 1.7 milliards d'euros. [2], [8]

Le chiffre d'affaires pour le marché mondial des vaccins est de 5.1 milliards d'euros (soit 14.5% de son chiffre d'affaires total), dont 1.59 milliards pour le vaccin antigrippal et 1.82 milliards pour le vaccin pentavalent. Ce chiffre d'affaires correspond selon Sanofi à plus d'un milliard de doses de vaccin produites par an pour vacciner environ 500 millions de personnes dans le monde. [2], [7]

La part de marché des produits de vaccination

En 2016, les vaccins les plus vendus dans le monde sont : Prevenar-13 (21.9% des parts de marché mondial) ; Gardasil (9% des parts de marché mondial) ; Pentacel (6% des parts de marché mondial) ; Fluzone (6.1% des parts de marché mondial) ; Bexsero (1.9% des parts de marché mondial). [5]

Les explications d'une telle croissance

La production vaccinale est particulièrement rentable. Cette rentabilité résulte de plusieurs caractéristiques spécifiques aux vaccins : [3], [10]

ils ne peuvent pas faire l'objet de génériques du fait : du coût et de la complexité de leur processus de production et, que contrairement aux autres médicaments, la bioéquivalence n'est pas suffisante ;

l'amortissement des frais de recherche peut se poursuivre beaucoup plus longtemps que pour les autres médicaments ;

ils ne s'adressent pas à la part d'une population atteinte d'une pathologie spécifique mais à l'ensemble de celle-ci.

Sources

Littérature grise

1. 1_ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/1_ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf
2. Sanofi en bref - Sanofi [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/nous-connaître/sanofi-en-bref>
3. ENQUÊTE DE LA COUR DES COMPTES SUR LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r12-351/r12-351-annexe.pdf>
4. 54 Milliards d'euros de chiffre d'affaires des médicaments en 2017 [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/54-milliards-deuros-de-chiffre-daffaires-des-medicaments-en-2017>
5. Principaux vaccins par parts de marché 2016-2022 | Statistique [Internet]. Statista. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/573954/principaux-produits-de-vaccination-par-parts-de-marche-dans-le-monde-en-et-2020/>
6. Quel est le poids de l'industrie du vaccin? [Internet]. Disponible sur: <http://www.leem.org/quel-est-poids-de-l-industrie-du-vaccin-0>
7. Sanofi SA : chiffre d'affaires en vaccins 2016 | Statistique [Internet]. Statista. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/507015/repartition-chiffre-d-affaires-vaccins-groupe-francais-sanofi/>
8. Sanofi SA : chiffre d'affaires mondial 2016 | Statistique [Internet]. Statista. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/506904/chiffre-d-affaires-sanofi/>
9. session_10_kaddar.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: http://who.int/influenza_vaccines_plan/resources/session_10_kaddar.pdf
10. Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger [Internet]. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-476_mono.html#toc93
11. 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>

LES ADJUVANTS

En Bref

Les adjuvants sont conçus pour augmenter et moduler la réponse immunitaire face à l'antigène vaccinal injecté; ils sont essentiels pour garantir l'efficacité de certains vaccins. Ils provoquent en général une augmentation des effets indésirables locaux et généraux, mais de façon transitoire et bénigne.

L'adjuvant le plus ancien est l'aluminium. Son ancienneté d'utilisation depuis plus de 80 ans permet de garantir sa sécurité. Il a été récemment remis en cause en l'accusant de neurotoxicité et d'être associé au syndrome clinique de la myofasciite à macrophages. Pourtant les doses d'aluminium contenues dans les vaccins sont réglementées et ne dépassent jamais les doses maximales autorisées (même pour les nourrissons). De plus, la dose contenue dans les vaccins est bien plus faible que celle apportée par l'alimentation (environ 2,5mg/j) et celle contenue dans les produits cosmétiques. En dessous des doses maximales conseillées, la neurotoxicité n'a jamais été démontrée. Concernant la myofasciite à macrophages, l'aluminium est responsable de la lésion histologique (considérée comme un "tatouage vaccinal") mais sa responsabilité pour le syndrome clinique associé n'est pas prouvée.

Pour stimuler différemment la réponse immunitaire, de nouveaux adjuvants ont été fabriqués. Parmi eux, les adjuvants lipidiques sont les plus courants (dont les squalènes). Leur sécurité est bien établie avec les études cliniques récentes. Leur implication dans le syndrome de la guerre du Golfe a été réfutée.

Concernant la narcolepsie, même si des recherches sont toujours en cours, les études épidémiologiques semblent indiquer un sur-risque potentiellement lié au vaccin Pandemrix* utilisé lors de la grippe pandémique A/H1N1 de 2009. Le rôle de l'adjuvant à base de squalène (AS03) n'est pas clairement identifié et ne peut expliquer à lui seul ce sur-risque.

Nous avons exclu de notre recherche les revues sur les adjuvants non utilisés dans le calendrier vaccinal français, les revues portant uniquement sur l'ASIA, ainsi que les revues comparant l'efficacité de différents adjuvants.

Qu'est-ce qu'un adjuvant ?

QU'EST CE QU'UN ADJUVANT ?

Le rôle des adjuvants

Les adjuvants sont conçus pour augmenter et moduler la réponse immunitaire face à l'antigène vaccinal injecté. Le but étant d'avoir la meilleure combinaison antigène-adjuvant pour induire une réponse immunitaire protectrice et durable, avec une bonne tolérance.

Les premiers vaccins ne contenaient pas d'adjuvant, car on injectait à l'époque des virus ou bactéries entiers, dont l'immunogénicité était suffisante. Les composants vaccinaux suivants étaient moins immunogènes, ce qui a nécessité l'introduction des adjuvants pour stimuler la réponse immunitaire. Ces adjuvants sont pour certains vaccins soit indispensables soit nécessaires pour stimuler l'immunité innée, qui est l'étape obligatoire avant de produire une réaction immunitaire acquise adaptative qui garantit l'efficacité du vaccin.[2], [3]

Les avantages de l'adjuvant

Augmenter la réponse immunitaire (évaluée par le taux d'anticorps sériques) ;

Augmenter le taux de séroconversion pour les patients répondant insuffisamment à la vaccination (du fait de leur pathologie, de leur traitement ou de leur âge) ;

Induire une réponse immunitaire efficace et prolongée pour les antigènes purifiés peu immunogènes ;

Permettre la réduction du taux d'antigène (diminution des réactions locales, diminution des coûts de production, augmenter la quantité de production vaccinale lors des épidémies) et la réduction du nombre de doses nécessaire ;

Orienter la réponse immunitaire vers celle qui est la mieux adaptée au pathogène (humorale ou cellulaire, Th1 ou Th2, etc.). [5]

COMMENT L'UTILISATION D'UN ADJUVANT EST AUTORISÉE ?

Elle suit les mêmes étapes que la commercialisation d'un vaccin : [1]

L'étape pré-clinique : avec des études de toxicité in vitro puis chez l'animal (seul et avec l'antigène);

L'étape clinique : avec étude de l'efficacité et de la tolérance dans des échantillons de taille croissante. La surveillance des effets secondaires est effectuée dans la plupart des cas par un comité de surveillance indépendant;

L'étape post AMM qui permet la détection d'effets secondaires rares ; ainsi que l'étude de l'efficacité et de la tolérance dans des populations particulières.

LES DIFFÉRENTS TYPES D'ADJUVANTS

Chaque classe d'adjuvant va stimuler de manière spécifique le système immunitaire. Les nouveaux adjuvants ont souvent une composition plus complexe, avec parfois l'association de plusieurs adjuvants pour obtenir la réponse

immunitaire souhaitée (notamment pour l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire, qui est une des limites de l'adjuvant aluminique). [2]

Classification en fonction de leur composition [2], [3], [4]

Les minéraux (phosphate ou hydroxyde d'aluminium, sulfate d'aluminium et de potassium, phosphate de calcium)

Les liposomes et virosomes (AS01). Un virosome joue le rôle d'adjuvant et de système de transport de l'antigène vaccinal. Il est produit à partir d'un liposome (vésicule formée par une bicouche lipidique).

Les émulsions huile-dans-l'eau (MF59 et AS03) : le MF59 est composé de squalène ; l'AS03 est une association de squalène et de vitamine E.

Les molécules immunostimulantes (le groupe MPL). Elles sont combinées afin de créer des associations immunostimulantes qui utilisent la capacité du système immunitaire à reconnaître des "patrons moléculaires associés aux pathogènes" (les PAMPs). Parmi ces nombreuses molécules :

Le Monophosphoryl lipid A (MPL) est un dérivé du lipopolysaccharide d'une bactérie. Il est combiné avec l'aluminium afin de créer l'adjuvant AS04 (qu'on retrouve dans certains vaccins contre l'hépatite B et l'HPV : Cervarix*). Il peut également être combiné avec un liposome et le QS21 (dérivé de la saponine) afin de créer l'adjuvant AS01 (qui est utilisé dans le vaccin contre le paludisme en cours de développement).

Concernant le Phosphate de calcium (qui est sollicité par certaines associations de patients en remplacement des adjuvants aluminiques): les données sur son efficacité sont anciennes et contradictoires. Elles ne permettent pas de conclure ni sur une meilleure tolérance ni sur une bonne adjuvantité des adjuvants à base de phosphate de calcium (par rapport aux sels d'aluminium). [3], [4]

Sources

Revue narrative

1. Garçon N, Segal L, Tavares F, Van Mechelen M. The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: The AS04 experience. *Vaccine*. 15 juin 2011;29(27):4453-9.

Littérature grise

2. Adjuvants | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>

3. [adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf](http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf) [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.academie-medecine.fr/wp-](http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf)

[content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf](http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf)

4. Haut Conseil Santé Publique. Aluminium et vaccins, Rapport du 11 juillet 2013 [Internet]. Disponible sur:

http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf

5. [Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf) [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf

L'aluminium

L'aluminium a été introduit comme adjuvant dès 1926. L'hydroxyde d'aluminium est la forme la plus utilisée car elle est très immunogène en particulier pendant la phase de primo-vaccination. [1]

L'efficacité de l'adjuvant aluminique provient de sa capacité à : relarguer progressivement l'antigène au site d'injection (« effet dépôt »), augmenter le recrutement des cellules de l'inflammation, différencier les macrophages en cellules dendritiques, favoriser la production de réponse immunitaire Th2 et la production d'anticorps. Ses limites sont la faible stimulation de l'immunité Th1 et de l'immunité cellulaire. [5]

POLÉMIQUES

L'aluminium vaccinal a été impliqué dans plusieurs polémiques concernant : [5]

Les maladies neurologiques et neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, syndrome de la guerre du Golfe, autisme, etc.) ;

La myofasciite à macrophages (MFM) ;

A noter qu'un médecin israélien a décrit un syndrome appelé ASIA (Auto-immune et auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) qui rassemble une série d'observations cliniques, à priori sans lien entre elles, dont les causes seraient potentiellement associées aux adjuvants. Ce syndrome regroupe principalement la myofasciite à macrophages, le syndrome de la guerre du Golfe et les troubles induits par le silicone. Cependant, aucune preuve n'a été apportée sur l'existence de liens entre ces syndromes et l'utilisation d'adjuvants.

LA SÉCURITÉ DE L'ALUMINIUM

Les données scientifiques sur la sécurité de l'aluminium sont faibles. C'est essentiellement son ancienneté (utilisé dès les années 1930) qui permet de garantir sa sécurité. [4]

La revue systématique de Willhite et al., publiée en 2014, étudie les potentiels risques pour la santé de l'exposition aux différentes formes d'aluminium. Concernant les vaccinations avec un adjuvant à base d'aluminium, les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'association retrouvée entre l'exposition aux adjuvants aluminiques et les effets secondaires sévères. Néanmoins, ils augmentent la douleur au point d'injection. L'utilité de cet adjuvant n'est pas retrouvée dans tous les essais. En effet, certains essais randomisés ne retrouvent pas de supériorité des vaccins avec adjuvants en comparaison aux vaccins sans adjuvant (pour le vaccin antigrippal A(H1N1) de 2009). Ainsi, les auteurs estiment qu'étant donné le faible nombre d'essai sur les adjuvants aluminiques, on ne peut pas savoir : ni s'il s'agit de la meilleure option pour l'efficacité vaccinale, ni si les vaccins contiennent la meilleure forme d'adjuvant aluminique ou du meilleur dosage. [2]

La méta-analyse de Jefferson et al., publiée en 2004, compare les vaccins avec adjuvant aluminique et sans adjuvant. 3 essais cliniques randomisés (ECR), 4 quasi-ECR et 1 étude de cohorte ont été inclus. La méta-analyse portait sur 5 études. [1]

Chez les enfants de moins de 18 mois : les vaccins contenant de l'aluminium sont associés à une augmentation significative des indurations et érythèmes locaux jusque 7 jours (OR = 1.70 [IC 95% : 1.07 à 2.69] en modèle à effets aléatoires), mais significativement moins de réactions (tous types confondus) lors des 24 premières heures (OR = 0.18 [IC 95% : 0.08 à 0.41] en modèle à effets aléatoires). La fréquence des réactions locales de tous types dans les 7 jours, des malaises, des convulsions et des cris persistants ne diffèrent pas entre les deux types de vaccins.

Chez les enfants âgés de 10 à 16 ans : pas de différence pour les signes locaux sauf pour la douleur persistante au point d'injection après 14 jours avec les vaccins contenant de l'aluminium (mais résultat non significatif dans le modèle à effet aléatoire).

La revue ne retrouve pas d'argument suggérant la survenue d'effets secondaires graves et persistants au long cours.

La revue de littérature de Groussin, réalisée en 2014 à l'occasion d'un travail de thèse, étudie la sécurité des adjuvants (aluminium et squalène) : [3]

Concernant l'aluminium, l'argumentaire proposé précise que les doses d'aluminium contenues dans les vaccins sont en dessous des doses limites fixées par l'OMS ; la sécurité de cet adjuvant provient essentiellement de son ancienneté d'utilisation car peu d'études récentes sont disponibles ; il y a une augmentation des effets secondaires locaux, mais ils sont modérés ou légers et transitoires ; il n'y a pas de lien de causalité retrouvé avec les maladies auto-immunes, ni avec la myofasciite à macrophages, ni avec la maladie d'Alzheimer.

Qu'en est-il de la myofasciite à macrophages ?

La myofasciite à macrophages (MFM) a été décrite en 1998 par une équipe de chercheurs français et est caractérisée par une lésion inflammatoire localisée au point d'injection où l'on retrouve des cristaux d'aluminium contenus dans les macrophages (pouvant persister plusieurs mois voire plusieurs années). Cette lésion est uniquement présente au point d'injection, jamais à distance. Les chercheurs ont ensuite relié cette lésion à un syndrome associant fatigue chronique, douleurs musculaires et arthralgies. Le rôle de l'adjuvant à base d'aluminium a été imputé. [5] Cette lésion est selon l'équipe française particulièrement observée en France pour 3 raisons : le passage de la voie SC à la voie IM, la vaccination contre l'hépatite B (contenant de l'aluminium) de masse dans les années 90, et la réalisation des biopsies musculaires dans le deltoïde (lieu de biopsie non recommandé dans les autres pays). [12] L'InVS confirme l'hypothèse selon laquelle la lésion histologique est liée à l'injection de vaccin contenant l'hydroxyde d'aluminium. Mais en l'absence de groupe témoin, cette lésion histologique n'est pas associée au syndrome clinique. [6]

Le comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'OMS a conclu en 1999 à un lien de causalité probable entre l'hydroxyde d'aluminium et la lésion histologique ; mais aucun argument scientifique ne permet d'associer cette lésion au syndrome clinique. [5], [12]

L'AFSSAPS en 2004 a mené une étude cas témoin et le comité scientifique de l'Afssaps a conclu qu'aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique. [10]

Deux études d'une cohorte suivie par le même groupe de scientifiques français, retrouvent en 2009 chez certains patients atteints de MFM des troubles cognitifs interprétés comme la migration de nanoparticules d'aluminium dans le cerveau. L'hypothèse physiopathologique est basée sur un modèle animal et consiste en la migration de l'aluminium dans le cerveau via les monocytes qui se sont chargés en aluminium au niveau du site de l'injection du vaccin (mécanisme du « cheval de Troie). [6]

Le communiqué de l'académie de médecine de 2010 rappelle la sécurité de cet adjuvant et de l'absence de preuve scientifique valable associant le syndrome clinique et l'adjuvant aluminique. [7]

Le HCSP a réalisé une revue de la littérature sur la myofasciite à macrophages en 2013. Ces conclusions sont : [6]

Les lésions histologiques sont imputables à l'aluminium mais ne représentent qu'un tatouage vaccinal.

Le HCSP émet plusieurs remarques concernant les publications de cette équipe française : les critères d'inclusion sont mal définis; la variation de certaines manifestations systémiques de la MFM au cours des publications (initialement syndrome de fatigue chronique et myalgies, puis troubles cognitifs, etc.); les biais importants dans l'interprétation des troubles cognitifs; la physiopathologie de la migration de l'aluminium est uniquement issue d'un modèle animal non extrapolable à l'homme.

Ainsi, « la revue de la littérature ne permet pas de conclure que la myofasciite à macrophages (lésions histologiques liées au dépôt dans le muscle de l'aluminium des vaccins) est associée à une ou plusieurs manifestations systémiques ».

Le rapport de l'Académie de Pharmacie de 2016 retrouve les mêmes conclusions que le rapport de l'HCSP après analyse des dernières données concernant la MFM. [13]

Dans le communiqué de décembre 2017 de l'ANSM, nommé "Les vaccins contenant de l'aluminium sont sûrs", l'agence rappelle que les travaux du Pr Gherardi et l'ensemble des publications disponibles à ce jour ne remettent pas en cause le rapport bénéfice-risque positif de cet adjuvant. [16]

LA TOXICITÉ DE L'ALUMINIUM

La neurotoxicité de l'aluminium

La neurotoxicité de l'aluminium se traduit par l'apparition de troubles de la mémoire, de troubles cognitifs et psychomoteurs. Elle est toujours corrélée à l'accumulation mesurable du métal dans le cerveau liée à des dépôts

importants. A ce jour, les seuls cas humains sont rapportés chez les insuffisants rénaux et en cas d'exposition professionnelle chronique, ainsi que quelques cas chez les prématurés sous alimentation parentérale. [8], [13] Certains ont supposé un lien avec différentes maladies neurologiques dont la maladie d'Alzheimer, le syndrome de la guerre du Golfe, la maladie de Parkinson et même l'autisme.

Concernant la maladie d'Alzheimer, les essais étudiant l'impact de l'aluminium à forte dose en aiguë (modèles animaux) et à dose neurotoxique en chronique (insuffisants rénaux hémodialysés) retrouvent des lésions neurologiques témoignant de sa neurotoxicité à dose élevée ; mais aucune de ces lésions n'est morphologiquement spécifique à celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. [5]

Aucune donnée scientifique n'appuie le fait que l'administration d'aluminium (vaccinale ou via l'alimentation), en dessous de la dose réglementaire, soit responsable de maladies neurologiques (y compris la maladie d'Alzheimer et l'autisme). [5], [6], [11]

Autres toxicités liées à une exposition chronique

L'accumulation chronique d'aluminium dans les tissus osseux peut engendrer l'ostéomalacie. Il est également hémato-toxique engendrant une anémie microcytaire (démonstré uniquement chez les insuffisants rénaux). [6]

NOTRE EXPOSITION À L'ALUMINIUM

L'aluminium n'est pas un minéral de l'organisme humain : sa présence est exogène. Pour l'homme, l'exposition à l'aluminium provient de plusieurs sources, principalement : l'eau, l'alimentation, les cosmétiques, les médicaments et l'exposition professionnelle. La quantité d'aluminium introduite dans l'organisme par les vaccins reste très faible au regard des autres sources quotidiennes. Les apports totaux sont évalués entre 3 et 15mg/j chez l'adulte. [5], [13]

L'eau

Il est utilisé comme agent de clarification de l'eau, la concentration maximale autorisée est de 0.2mg/l. L'aluminium apporté par l'eau contribue à <5% des apports oraux.

L'alimentation

Il est utilisé comme additif, conservateur, colorant ou dans les emballages. L'absorption systémique serait très faible (de l'ordre de 1% de la dose ingérée). Les données françaises estiment que la dose ingérée d'aluminium par l'alimentation est de 0.42mg/kg/semaine pour les enfants de 3 à 17 ans et de 0.28mg/kg/semaine pour les adultes. [9]

Les cosmétiques

Les données in vitro retrouvent une absorption cutanée de 0.5% sur peau saine et de 18% sur peau lésée. L'absorption vers la circulation systémique est de < 0.03% de la dose appliquée en cutanée. [6], [8] Il en découle une réglementation

française de ne pas dépasser une teneur de 0.6% dans les produits cosmétiques (surtout les anti-transpirants) et de préciser de ne pas les utiliser en cas de lésion cutanée. [13]

Les médicaments

Plusieurs médicaments sont concernés mais il s'agit essentiellement des médicaments anti-acides et des solutés de nutrition parentérale (utilisés pour les prématurés). [5]

Pour les vaccins, on estime que la quantité maximale totale reçue via la vaccination en 2011 au cours de la première année de vie d'un nourrisson est de 4.225mg (selon le calendrier vaccinal en vigueur). Cette estimation de la FDA est inférieure à la limite fixée pour les normes de sécurité. [14]

L'exposition professionnelle

Elle est surtout rencontrée dans le milieu de la métallurgie avec une absorption respiratoire < 3% [13]

QUE DEVIENT DANS NOTRE CORPS L'ALUMINIUM VACCINAL INJECTÉ ?

Ses propriétés physico-chimiques

L'aluminium est contenu dans les vaccins sous deux formes : l'hydroxyde d'aluminium (le plus répandu) et l'hydroxyphosphate d'aluminium. Les agrégats d'hydroxyde d'aluminium contenus dans le vaccin ne se dissolvent qu'à un pH = 2 qui n'est pas physiologique. Il n'est donc pas possible que cet adjuvant d'aluminium libère des nanoparticules d'aluminium à l'état physiologique. [5] Sa demi-vie est estimée à 8h en phase sanguine, à plusieurs semaines en phase tissulaire et à plusieurs années en phase osseuse. [13]

Les normes de sécurité

L'aluminémie chez l'homme est comprise entre 1 et 16 µg/l. Les valeurs toxicologiques de référence pour l'aluminium: [5]

Dose maximale d'apport par voie orale : 1mg/kg/j (en tenant compte du risque de neurotoxicité, extrapolée à partir de l'expérimentation animale) : elle est appelée également dose minimale de risque.

Dose de sécurité par vaccin : 0.85mg d'aluminium élémentaire par dose (soit 2.45mg d'Al(OH)₃) [1], [13]

La cinétique de l'aluminium en fonction de la voie d'apport

Par voie orale : l'aluminium est très peu absorbé grâce à la barrière digestive (1 à 5% de la dose ingérée).[5], [9]

Par voie injectée intraveineuse (IV) : l'aluminium échappe à la barrière digestive. Les données chez l'homme indiquent que 85% de la dose injectée en IV est excrétée au 13ème jour. Les données extrapolées de l'expérimentation

animale indiquent que l'aluminium non excrété est essentiellement rétionné au niveau osseux (os = 0.9% ; rein = 0.2% ; foie = 0.06% ; cœur = 0.02% ; cerveau = 0.01% de la dose injectée IV). [5]

Voie injectée intramusculaire (IM):

La pharmacocinétique de l'aluminium injecté en intramusculaire a été étudiée dans un modèle animal (le lapin).

La dose maximale autorisée par dose vaccinale (0.85mg) a été injectée en IM. A partir de ce modèle, les auteurs ont conclu qu'une dose de 0.85mg pourrait augmenter la concentration plasmatique au maximum de 0.04ng/ml (soit 0.8% de la concentration sanguine en aluminium). Ils concluent qu'il est peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence sur le risque d'exposition global. [5], [13]

L'étude effectuée chez les nourrissons retrouve des pics de concentration en aluminium en dessous ou à la limite de la dose minimale de risque journalière, avec une durée de 1 à 3 jours avant de revenir au taux habituel. Les auteurs concluent que les vaccins injectés aux nourrissons exposent à un risque très inférieur à la dose minimale de risque. [5], [6]

Sources

Revue systématique

1. Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 févr 2004;4(2):84-90. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

2. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IMF, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*. oct 2014;44 Suppl 4:1-80. Prisma ●●○ ; Amstar ●●○

Littérature grise

3. 2014TOU31031.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/523/1/2014TOU31031.pdf>

4. Adjuvants | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>

5. adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>

6. Haut Conseil Santé Publique. Aluminium et vaccins, Rapport du 11 juillet 2013 [Internet]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspr20130711_aluminiumvaccins.pdf

7. À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2010 [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/a-propos-des-dangers-des-vaccins-comportant-un-sel-daluminium/>

8. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/36959/484513/version/3/file/Rapport-evaluation-aluminium-Cosmetiques-2011.pdf>

9. Exposition à l'aluminium par l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation>

10. AFSSAPS. Myofasciite à macrophages Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afssaps du 5 mai 2004 adopté au cours de la séance du 2 juin 2004 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/10405/121431/version/1/file/conseil.pdf>

11. OMS | Adjuvants à base d'aluminium [Internet]. WHO. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/Jun_2012/fr/

12. OMS | Myofasciite à macrophages et vaccins contenant de l'aluminium [Internet]. WHO. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/october_1999/fr/

13. Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf

14. Research C for BE and. Science & Research (Biologics) - Study Reports Aluminum in Vaccines Poses Extremely Low Risk to Infants [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccinepapers.org/wp-content/uploads/FDA-Page-about-Mitkus.pdf>

15. WHO | Statement from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety on aluminium-containing vaccines [Internet]. WHO. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en/

16. Les vaccins contenant de l'aluminium sont sûrs - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communique>

Les adjuvants lipidiques

LES DIFFÉRENTS ADJUVANTS LIPIDIQUES

Il y a 3 principaux adjuvants lipidiques (aussi appelés émulsions huile-dans-l'eau) : [7]

Le squalène : ce précurseur de la vitamine D fait partie de l'adjuvant MF59. Il recrute et active les cellules présentatrices de l'antigène. Les squalènes sont une substance que l'on retrouve naturellement dans les plantes, chez l'animal et l'homme. Il est synthétisé dans le foie, puis est véhiculé dans la circulation sanguine. On le retrouve dans l'alimentation, les cosmétiques et dans certains médicaments. Il est extrait d'huile de poisson puis purifié.

L'AS03 : c'est un squalène auquel on ajoute de l'alpha-tocophérol (vitamine E), ayant des propriétés immunostimulantes envers les macrophages et les monocytes.

L'ISA51 (actuellement en cours d'étude pour les vaccins thérapeutiques contre le cancer).

Les "nouveaux adjuvants" permettent l'obtention d'une meilleure réponse cellulaire par rapport aux sels d'aluminium. [7]

LA SÉCURITÉ DES SQUALÈNES

La méta-analyse de Baay et al., publiée en 2018, étudie la sécurité des nouveaux adjuvants chez les adultes de plus de 50 ans. 26 études ont été incluses (7 essais cliniques sur AS01/AS02, 7 sur AS03 et 12 sur MF59), avec 47 602 sujets recevant les vaccins avec les nouveaux adjuvants et 44 521 patients dans les groupes contrôles (vaccin ou placebo). [5]

La méta-analyse ne retrouve pas d'augmentation (en comparaison au groupe contrôle) pour les effets secondaires sérieux : RR = 0.99 [IC 95% : 0.96 à 1.02], les décès : RR = 0.99 [IC 95% : 0.92 à 1.06], et les maladies auto-immunes : RR = 0.94 [IC 95% : 0.79 à 1.1].

On retrouve par contre une augmentation des effets secondaires locaux pour AS01, AS02 et AS03 et de la douleur locale pour MF59.

La méta-analyse retrouve également une augmentation des effets secondaires généraux bénins : la fatigue (RR = 2.48 [IC 95% : 1.69 à 3.64]), les céphalées (RR = 2.94 [IC 95% : 1.24 à 6.95]) et les myalgies (RR = 2.68 [IC 95% : 1.86 à 3.80]) dans le groupe des nouveaux adjuvants.

Les effets indésirables non recherchés ne sont pas augmentés significativement dans le groupe des nouveaux adjuvants : RR = 1.04 [IC 95% : 1.00 à 1.08].

Les auteurs concluent qu'en dehors d'une augmentation des effets secondaires bénins, il n'y a pas de signal de sécurité retrouvé pour les nouveaux adjuvants (même si les résultats doivent être confirmés sur de plus grandes populations pour éliminer les risques d'effets secondaires rares).

La méta-analyse de Stassijns et al., publiée en 2016, étudie la sécurité des « nouveaux » adjuvants AS- (01, 02, 03) et MF59, chez les enfants de moins de 10 ans, comparés à d'autres vaccins (avec un autre ou sans adjuvant). 29 essais sur 41 700 enfants ont été inclus dans la méta-analyse. [1]

Les effets secondaires graves ne sont pas augmentés dans les groupes des vaccins avec les « nouveaux » adjuvants RR global = 0.85 (IC 95% : 0.75 à 0.96) ; RR (AS01 et AS02) = 0.86 [IC 95% : 0.74 à 1.01]; RR (AS03) = 1.49 [IC 95% : 0.50 à 4.44] ; et RR (MF59) = 0.74 [IC 95% : 0.57 à 0.97].

La méta-analyse retrouve une réactivité plus forte aux nouveaux adjuvants avec une augmentation de certains effets secondaires bénins selon le nouvel adjuvant (fièvre, somnolence, irritabilité, perte d'appétit, etc.) et notamment de la douleur au point d'injection.

Il n'y a pas d'augmentation des convulsions fébriles (RR global = 1.00 IC 95% : 0.84 à 1.19), ni des maladies auto-immunes, ni d'apparition de maladies chroniques (sauf pour l'adjuvant MF59 pour lequel deux essais retrouvent une augmentation des déficits de l'attention, des hypersensibilités et des dermatoses allergiques sans qu'ils soient reliés à la vaccination). On retrouve une augmentation significative du nombre de méningites chez les enfants ayant reçu l'adjuvant AS01 (dans le groupe 5 à 17 mois) dans un essai de phase III, sans qu'un lien ne soit établi avec l'adjuvant.

La revue de littérature de Groussin, réalisée en 2014 à l'occasion d'un travail de thèse, étudie la sécurité des adjuvants (aluminium et squalène) : [6]

Concernant les squalènes : leur utilisation est beaucoup plus récente et ils sont mieux évalués par les données scientifiques. L'argumentaire proposé précise qu'il n'y a pas de lien scientifiquement établi avec le syndrome de la guerre du Golfe, ni avec le syndrome de Guillain Barré, ni avec les maladies auto-immunes. Les études sont encore en cours pour la narcolepsie, mais le rôle des squalènes semble être écarté. Les squalènes augmentent les effets secondaires locaux et généraux, mais ils sont modérés ou légers et transitoires. Il n'a pas été observé d'effets indésirables graves au cours de ces études.

Le rapport de l'OMS sur l'innocuité des squalènes de 2006 rapporte que : [9]

Le profil de sécurité de cet adjuvant est rassurant car les réactions rapportées suite à la vaccination sont similaires à celles rapportées pour le vaccin grippal saisonnier (pour le MF59).

Le lien avec le syndrome de la guerre du Golfe est infondé. Le premier rapport rapportait une augmentation des anticorps anti-squalène (suite à la vaccination) qui serait à l'origine des symptômes chez des anciens combattants de la guerre du Golfe. Or, les vaccins reçus ne contenaient pas de squalènes. Il est aujourd'hui connu que la plupart des adultes (en particuliers les sujets âgés) possèdent naturellement des anticorps anti-squalène. Ces anticorps ne sont pas influencés par la vaccination. Ainsi, la crainte des squalènes (par production d'anticorps pathologiques) est infondée.

Cas du vaccin antigrippal pandémique (H1N1) et du risque de Narcolepsie

Les adjuvants lipidiques ont été particulièrement étudiés lors de la grippe pandémique H1N1 de 2009, d'autant plus suite au signal de sécurité devant l'augmentation des cas de narcolepsie (chez les enfants de 4 à 19 ans) dans les suites de la vaccination antigrippale par le vaccin Pandemrix* contenant l'adjuvant AS03.

La revue systématique de Partinen et al., publiée en 2014, étudie le lien entre la narcolepsie et la vaccination pandémique (H1N1) dont certains vaccins contenaient l'adjuvant AS03. [4]

Les études épidémiologiques réalisées en Finlande et en Suède retrouvent une augmentation des cas de narcolepsie après la vaccination pandémique contenant l'adjuvant AS03 (incidence multipliée entre 17 et 25 fois chez les enfants et les adolescents). C'est également le cas dans d'autres pays européens (Irlande, Royaume-Uni, Norvège) utilisant également le vaccin Pandemrix*. Les analyses de l'ensemble de ces pays (avec la Suède et la Finlande) retrouvent un risque de narcolepsie multiplié par 4 à 13 fois chez les enfants et adolescents, et par 2 à 4 fois chez les adultes.

Le nombre de cas de narcolepsie a également triplé en Chine suite à la pandémie grippale de 2009 alors que la couverture vaccinale était faible. Ces données suggèrent le rôle de l'infection grippale comme déclencheur de la narcolepsie.

De plus, le rôle de l'adjuvant ne semble pas pouvoir expliquer à lui seul le sur-risque de narcolepsie. Les preuves épidémiologiques fournies par le Canada (qui a utilisé le vaccin Arepanrix* contenant le même adjuvant AS03) n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de narcolepsie.

Certaines études épidémiologiques retrouvent une association avec : un génotype HLA, une infection respiratoire haute par *Streptococcus pyogenes* ou par le virus grippal dans les semaines précédant le début de la maladie.

Les auteurs supposent le lien entre un antigène du virus H1N1 présent dans la vaccination ou dans l'infection naturelle et la narcolepsie.

Les auteurs de la revue proposent comme mécanisme pathogénique : une prédisposition immunitaire (HLA), le rôle des infections par le streptocoque ou le virus grippal, et l'exacerbation par la vaccination. Le rôle de l'adjuvant AS03 n'est pas clairement identifié.

La méta-analyse de Yin et al., publiée en 2011, étudie l'immunogénicité et la sécurité des vaccins antigrippaux pandémiques (H1N1). Ces vaccins n'ont pas tous le même adjuvant (adjuvant AS03 ou MF59, aluminique ou sans adjuvant). 18 études ont été incluses au total (dont 17 sur la sécurité) avec un total de 17 921 sujets. [2]

La séroprotection à plus de 70% est assurée après une dose de vaccin chez les > 3 ans. L'immunogénicité semblait meilleure avec les vaccins sans adjuvant et les vaccins avec adjuvant lipidique (par rapport aux vaccins avec de l'aluminium).

Deux effets secondaires sévères (une fièvre > 4 jours et une réaction allergique) ont été retrouvés chez des sujets ayant eu un vaccin sans adjuvant. En comparaison aux vaccins sans adjuvant, les vaccins avec de l'aluminium comme adjuvant ont souvent plus de réactions locales ; les vaccins avec des adjuvants lipidiques sont associés à une augmentation des myalgies et de la douleur au site d'injection.

La méta-analyse de Manzoli et al., publiée en 2011, étudie la sécurité des adjuvants utilisés dans le vaccin antigrippal pandémique (H1N1) : adjuvants lipidiques, aluminiques ou sans adjuvant. 22 essais cliniques randomisés ont été inclus dans la revue et 18 dans la méta-analyse. [3]

Les vaccins contenant un adjuvant lipidique engendraient une réaction immunitaire plus forte que les vaccins sans adjuvant ou avec de l'aluminium.

Les effets secondaires modérés étaient plus fréquents avec les adjuvants lipidiques. Les effets secondaires graves ont été très faibles (0.013% population étudiée) et tous résolutifs.

Le communiqué de l'OMS de 2015 précise les points suivants : [8]

Les biais potentiels des études rapportant les cas de narcolepsie avec principalement le rôle de l'attention médiatique engendrant de potentiels biais de constatation de cas.

Les preuves les plus fiables rattachent les cas de narcolepsie avec l'utilisation du vaccin Pandemrix* (avec une augmentation de risque plus importante chez l'enfant que chez l'adulte).

Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement identifié. Le rapport cite plusieurs éléments potentiels de réponse : une différence de contenu en terme de nucléoprotéines virales entre les vaccins, la forte immunogénicité du vaccin adjuvanté, une prédisposition génétique avec le HLA DQB1*0602, le mimétisme moléculaire avec une réaction croisée entre les antigènes vaccinaux et les récepteurs de l'hypocrétine.

Sources

Revue systématique

1. Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine*. 3 févr 2016;34(6):714-22. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I, Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir*

Viruses. Sept 2011;5(5):299-305. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●○)

3. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic influenza A 2009 (H1N1) vaccines. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24384. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●○)

4. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune

disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology*. 1 juin 2014;13(6):600-13. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

5. Baay M, Bollaerts K, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. *Vaccine*. 05 2018;36(29):4207 (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

6. pdf [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/523/1/2014TOU31031.pdf>

7. adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur:

<http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>

8. OMS | Vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) de 2009 et narcolepsie [Internet]. [cité 12 juill 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/Dec_2015/fr/

9. WHO | Safety of squalene [Internet]. WHO. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/Jun_2006/en/

DIABETE DE TYPE 1 ET VACCINATIONS

En Bref

Un lien a été suspecté entre la vaccination et le diabète de type 1, suite à certaines études épidémiologiques isolées retrouvant une augmentation du taux de diabète de type 1 pour certains vaccins (vaccins contre l'hépatite B, l'HiB et le ROR). Cependant, dans les études de plus haut niveau de preuve, aucun argument n'étaye cette hypothèse. Même si les données scientifiques sont pauvres sur ce sujet, elles ne retrouvent pas d'augmentation du risque de diabète après la vaccination. Les autorités compétentes concluent donc à l'absence de lien de causalité entre le diabète de type 1 et la vaccination.

Un lien a été suspecté entre la vaccination et le diabète de type 1, suite à certaines études épidémiologiques isolées retrouvant une augmentation du taux de diabète de type 1 pour certains vaccins (vaccins contre l'hépatite B, l'HiB et le ROR).

LES DONNÉES ISSUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse de Morgan et al, publiée en 2016, étudie le lien entre la vaccination de routine et le risque de diabète de type 1, en comparant les taux de vaccination chez les enfants ayant un diabète de type 1 avec ceux des enfants témoins, à partir d'études observationnelles. 23 études étudiant 16 vaccinations portant sur 13 323 enfants ont été incluses, dont 11 ont été incluses dans la méta-analyse. Aucun lien de causalité n'est retrouvé entre les vaccinations étudiées et le diabète de type 1. Les résultats les plus ajustés pour chaque vaccination sont : [4]

Pour le ROR : OR = 0.53 [IC95% : 0.21 à 1.38], basé sur 5 études

Pour la rougeole seule : OR = 0.75 [IC95% : 0.54 à 1.05], sur 15 études

Pour la rubéole seule : OR = 0.85 [IC95% : 0.58 à 1.26], sur 14 études

Pour les oreillons seuls : OR = 0.81 [IC95% 0.59 à 1.11], sur 13 études

Pour la coqueluche : OR = 0.79 [IC95% : 0.53 à 1.18], sur 14 études

Pour le BCG : OR = 0.96 [IC95% : 0.76 à 1.21], sur 11 études

Pour le DTP : OR = 0.90 [IC 95% : 0.15 à 5.31], sur 3 études

Pour l'haemophilus influenza : OR = 1.07 [IC95% : 0.97 à 1.17], sur 11 études

La plupart des résultats ont une hétérogénéité élevée. En ne prenant que les études de bonne qualité, les résultats sont similaires (aucune nouvelle différence statistiquement significative). Concernant l'hépatite B, une seule étude étudie cette hypothèse et ne retrouve pas de résultat significatif.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final, le diabète de type 1 n'est pas associé à la vaccination (vaccins anti DT-coqueluche acellulaire et vaccins anti-HPV chez les enfants et les adolescents avec un niveau de preuve modéré; vaccin anti-ROR chez l'adulte avec un niveau de preuve modéré). [2], [3]

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans. Concernant le diabète de type 1, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de lien retrouvé avec le diabète de type 1. Les auteurs se basent sur une seule étude rétrospective, à partir d'un registre danois sur 739 694 enfants, qui ne retrouve pas de résultat significatif : Odds-Ratio (OR) = 1.14 [IC95% : 0.90 à 1.45]. [5]

La revue systématique de Schattner et al., publiée en 2005, évalue le lien entre la vaccination et les manifestations auto-immunes. Concernant la vaccination anti-hépatite B, les 2 études incluses rapportent l'absence de lien entre le vaccin et le diabète de type 1. Concernant la vaccination anti-ROR, les 3 études incluses ne retrouvent de lien avec le diabète de type 1. [6]

La revue systématique de Jefferson et al., publiée en 1998, analyse le potentiel lien entre le diabète de type 1 et la vaccination des enfants. 12 essais et 2 méta-analyses ont été inclus. La conclusion des auteurs est l'absence de preuve d'un lien de causalité entre la vaccination et le diabète de type 1. Cependant, les auteurs signalent l'insuffisance des données de la littérature internationale disponibles pour écarter ce lien. [1]

L'AVIS DES AUTORITES

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [7], [8]

Concernant le vaccin contre l'hépatite B, une étude chez le rat et une chez l'homme avaient supposé cette association. Cependant aucune autre étude n'appuie cette allégation.

En Finlande, l'élimination des oreillons par la vaccination a même coïncidé avec un recul du diabète insulino-dépendant. Les auteurs rappellent la limite des études écologiques pour trancher sur ce lien.

Concernant le vaccin contre Haemophilus Influenzae de type B, aucune preuve ne permet de soutenir ce lien (selon une étude américaine de phase 3 sur plus de 50 000 enfants de 10 à 12 ans).

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. [9]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve : convaincantes pour un lien de causalité (augmentation du risque importante dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Les conclusions du comité pour le lien entre le diabète de type 1 et la vaccination sont :

Vaccin contre le ROR : en faveur d'un rejet d'une relation de causalité (selon 4 études cas-témoins, 1 cohorte rétrospective et 5 publications) ;

Vaccin contre DTCa : en faveur d'un rejet d'une relation de causalité (selon 3 études cas-témoins et 2 études de cohorte) ;

Vaccin contre l'hépatite B : preuves insuffisantes pour conclure ou exclure un lien de causalité (selon 1 étude cas-témoins et 1 étude de surveillance).

La précédente revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, publiée en 2002, dans le rapport "Immunization safety review : multiple immunizations and immune dysfunctions" a étudié le lien entre les vaccinations multiples et l'hypothèse du risque d'altération du système immunitaire, pouvant entraîner l'auto-immunité et le diabète de type 1. Le comité estime que ce risque est théoriquement plausible, mais que les données épidémiologiques ne le soutiennent pas. Le rapport a inclus 5 études contrôlées et 3 études écologiques. Les résultats de ces études ne retrouvent pas d'effet des vaccinations multiples sur l'incidence du diabète de type 1. Le comité conclut que les données épidémiologiques plaident en faveur d'un rejet d'un lien de causalité entre les vaccinations multiples et un risque accru de diabète de type 1. [10]

Sources

Revue systématique

1. Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health*. Oct 1998;52(10):674 5. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
3. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325 37. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
4. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood

type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. Févr 2016;59(2):237 43. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

5. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 févr 2012;(2):CD004407. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

6. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*. 10 juin 2005;23(30):3876 86. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

7. July_2014_HepB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1

8. July_2014_AEFI_HiB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_AEFI_HiB_final_FR.pdf?ua=1
9. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
10. Committee I of M (US) ISR, Stratton K, Wilson CB, McCormick MC. Executive Summary [Internet]. National Academies Press (US); 2002 [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220490/>

SCLEROSE EN PLAQUES ET VACCINATIONS

En Bref

L'hypothèse d'un lien entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la sclérose en plaques a été suspectée pendant la campagne de vaccination en milieu scolaire contre le VHB dans les années 90, à la suite de notifications de cas de maladies démyélinisantes centrales. Les cas déclarés concernent surtout les adultes jeunes (femmes essentiellement). Aucun cas de sclérose en plaques n'a été déclaré chez les nourrissons vaccinés. Ce signal de sécurité n'a été retrouvé qu'en France et au final le taux retrouvé via les notifications de cas correspondait au taux attendu dans cette tranche d'âge.

La grande majorité des études réalisées ne retrouvent pas d'augmentation de risque liée à la vaccination contre le VHB. La rareté du trouble neurologique, sa physiopathologie et les limites des études épidémiologiques (parfois de faible qualité méthodologique) expliquent la difficulté à exclure totalement ce lien et le fait que certaines études retrouvent une association significative.

Cependant, les conclusions des revues ou des méta-analyses, ainsi que celles des autorités sanitaires, vont toutes dans le même sens : l'absence d'augmentation de risque de déclencher une SEP ou d'exacerber une SEP chez les sujets vaccinés.

De même aucun signal de sécurité n'a été retrouvé pour les autres vaccins (notamment les vaccinations anti-HPV et anti-grippale).

Origine de la polémique

ORIGINE DE LA POLÉMIQUE : SEP ET VACCIN CONTRE L'HEPATITE B

Historique de la vaccination contre le VHB

En France, la vaccination contre l'hépatite B a été recommandée dès 1982 aux professionnels de santé, puis aux personnes à risque (en 1984 à l'entourage des personnes porteuses chroniques du virus de l'hépatite B; en 1986 aux personnes ayant des comportements sexuels à risque ou utilisateurs de drogues). Elle est devenue obligatoire en 1991 pour les personnes exerçant une activité professionnelle à risque, puis recommandée à l'ensemble des nourrissons et des préadolescents en 1992. [3] Environ 20 millions de français ont été vaccinés au cours de cette période. [2]

Suspicion d'un lien suite aux notifications d'effets secondaires

C'est au cours de cette campagne nationale de vaccination que plusieurs cas d'affections démyélinisantes centrales ont été signalés. L'ANSM a initié en 1994 une enquête officielle de pharmacovigilance. Face à l'inquiétude devant les suspicions de lien entre cette vaccination et la survenue de sclérose en plaques (SEP), le Ministère français de la santé a suspendu provisoirement en 1998 la campagne de vaccination des adolescents dans les établissements scolaires. Il n'est toutefois pas revenu sur la recommandation de vacciner tous les nourrissons et les adultes à risque. Cette décision a été mal comprise et interprétée comme une condamnation de la vaccination anti-hépatite B, alarmant l'opinion dans d'autres pays. [2]

Alors que la fréquence de base de la SEP est en France de 1 à 3 cas pour 100 000 personnes, le taux de notification des affections démyélinisantes en association chronologique avec la vaccination contre le VHB a été de 0.6 cas pour 100 000 au cours de la période allant de décembre 1994 à décembre 1996. Les observations effectuées dans d'autres pays recourent les données françaises : 0.1 à 0.8 cas d'affections démyélinisantes pour 100 000 personnes vaccinées (Allemagne, Australie, Belgique, Canada, États-Unis d'Amérique, Inde et Royaume-Uni), ce qui correspond à la fréquence de base habituelle de l'apparition de la maladie. [1]

Le taux de notification de sclérose en plaques dans les suites de la vaccination peut s'expliquer de trois façons: [2]

- une coïncidence due au grand nombre de doses de vaccin anti-hépatite B administrées, la plupart à des individus de la tranche d'âge dans laquelle la SEP survient initialement; Cf. la page Epidémiologie vaccinale - Coïncidence ou causalité
- un risque accru de démyélinisation après administration du vaccin anti-hépatite B qui agirait comme un déclencheur chez les sujets prédisposés à la SEP;
- un lien de causalité entre la vaccination anti-hépatite B et la SEP ou d'autres maladies démyélinisantes.

En 2001, plus de 700 cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central ont été signalés aux autorités françaises (la plupart chez des femmes adultes). La distribution épidémiologique était proche de la distribution naturelle. Le délai entre la dernière dose de vaccin et l'apparition des symptômes neurologiques allait de 1 jour à 5 ans (délai médian de 60 jours). Aucun cas n'a été signalé chez les enfants de moins de 25 mois alors que 1.8 million de nourrissons ont été vaccinés. [2]

La difficulté de conclure sur le lien

Il est difficile d'établir ou de réfuter un lien de cause à effet entre ces maladies et la vaccination contre le VHB. En effet, ces pathologies sont rares, leur pathogenèse est mal connue, elles se produisent en l'absence de vaccination contre l'hépatite B et l'apparition des symptômes peut être signalée plusieurs semaines à plusieurs mois après la vaccination. [1]

Sources

Littérature grise

1. July_2014_HepB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1
2. OMS | Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques [Internet]. WHO. [cité 6 août 2017]. Disponible

sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/Jun_2002/fr/

3. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_3.html

Les données scientifiques

DONNÉES ISSUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse de Mouchet et al., publiée en 2018, évalue le risque de sclérose en plaques à la suite de la vaccination contre l'hépatite B. 13 études épidémiologiques contrôlées ont été incluses dans la méta-analyse, sur 167 405 sujets. La méta-analyse retrouve : [13]

Un risque de déclencher une sclérose en plaques suite à la vaccination contre l'hépatite B non significatif après ajustement : OR ajusté = 1.19 [IC 95% : 0.93 à 1.52] selon 10 études ;

Un risque de déclencher une maladie démyélinisante centrale suite à la vaccination contre l'hépatite B non significatif après ajustement : OR ajusté = 1.25 [IC 95% : 0.97 à 1.62] selon 7 études ;

Un risque de déclencher une SEP ou une maladie démyélinisante centrale dans les 3 mois suivant la vaccination non significatif, avec respectivement : OR = 1.39 [IC 95% : 0.90 à 2.15] et OR = 1.38 [IC 95% : 0.82 à 2.34] ;

Des résultats similaires avec un risque restant non significatif dans l'ensemble des analyses en sous-groupes, dont l'analyse effectuée en ne gardant que les études de meilleure qualité.

Les auteurs concluent à l'absence de preuve pour une association entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes centrales.

Une deuxième méta-analyse de Mouchet et al., publiée en 2018, évalue le risque de développer une maladie démyélinisante à la suite de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV). 25 études ont été incluses, dont 11 études épidémiologiques contrôlées dans la méta-analyse. La méta-analyse retrouve : [14]

Un risque non significatif de développer une maladie démyélinisante centrale suite à la vaccination contre le HPV : OR = 0.96 [IC 95% : 0.77 à 1.20] selon 10 études. Le résultat reste non significatif quand les analyses sont limitées au 6 mois suivant la vaccination : OR = 1.06 [IC 95% : 0.85 à 1.32] selon 5 études, avec un niveau de preuve faible.

Un risque non significatif de développer une sclérose en plaques suite à la vaccination contre le HPV : OR = 0.98 [IC 95% : 0.82 à 1.19] selon 6 études.

Un risque non significatif de développer une névrite optique suite à la vaccination contre le HPV : OR = 1.25 [IC 95% : 0.93 à 1.66] selon 6 études.

Les données des études de surveillance post AMM confirment ces résultats car la grande majorité ne retrouve pas de signal de sécurité.

Les auteurs concluent que ces données indiquent l'absence de lien entre la vaccination contre HPV et les maladies démyélinisantes centrales.

La revue systématique de Frederiksen et al., publiée en 2017, a trois objectifs : étudier le rôle de la vaccination comme facteur prédisposant à la sclérose en plaques ou à la névrite optique, sur le risque de rechute de la SEP et étudier les effets bénéfiques ou négatifs de la vaccination chez ces patients. Cette revue complète la revue systématique de Mailand et al. citée ci dessous, en incluant les 15 études portant sur la névrite optique. Les conclusions sont difficiles à tirer étant donné la rareté de la névrite optique. Dans les études portant sur les vaccins anti-HPV et contre l'hépatite B, les auteurs indiquent qu'il n'y a pas de forte association entre ces vaccins et la névrite optique ; et que le potentiel risque de névrite optique après la vaccination anti-grippale ne semble pas exister (hétérogénéité élevée). Aucune augmentation de risque n'est retrouvée pour le reste des vaccinations (ROR, diphtérie, tétanos, varicelle, variole, coqueluche, hépatite A, fièvre typhoïde, pneumocoque, méningocoque, anthrax). Cependant les auteurs signalent un manque de puissance en général pour pouvoir exclure ce lien. [11]

La revue systématique de Mailand et al., publiée en 2016, cherche à répondre à 2 questions : le rôle de la vaccination sur le déclenchement de la sclérose en plaques et le rôle de la vaccination sur l'aggravation et les rechutes chez les patients vaccinés atteints de cette pathologie. 51 études ont été incluses. [12]

Vaccination contre l'hépatite B :

- Concernant le déclenchement de la maladie : 3 des 15 études identifiées retrouvent une augmentation significative de la sclérose en plaques après la vaccination : OR = 2.77 [IC95% : 1.23 à 6.24] (uniquement dans un sous-groupe de l'étude chez les sujets > 3 ans vaccinés avec l'Engerix B*) ; OR = 5.2 [IC95% : 1.9 à 20] ; et OR = 3.1 [IC95% : 1.5 à 6.3].
- Les 12 autres études ne retrouvent pas d'augmentation significative.
- Dans la discussion, les auteurs présentent les différents biais présents dans les 3 études retrouvant une augmentation du risque. Ainsi, ils concluent qu'il semble n'y avoir aucune preuve d'une association entre le vaccin hépatite B et la sclérose en plaques.
- Concernant le risque de rechute : les 2 études identifiées ne retrouvent pas d'augmentation significative.

Vaccination anti-HPV : aucune des 5 études ne retrouve d'augmentation de risque (une étude retrouve même une diminution du risque de sclérose en plaque OR = 0.3 [IC 95% : 0.1 à 0.9]).

Vaccination anti-grippale saisonnière et pandémique (H1N1) : les 6 études étudiant le lien entre la vaccination et le déclenchement de la sclérose en plaques ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque. Sur les 14 études sur le lien entre la vaccination et les rechutes, seule une étude retrouve une augmentation du risque de rechute dans les 3 semaines suivant la vaccination.

Vaccination anti-ROR : sur les 9 études, seule 1 étude retrouve une augmentation de la tendance à être vacciné chez les sujets atteints de sclérose en plaques. Aucune étude n'est identifiée pour étudier le lien avec les rechutes.

Vaccination contre le tétanos : aucune augmentation du risque de déclencher (8 études) ni d'avoir une rechute (3 études) après la vaccination.

Vaccination contre la diphtérie, la poliomyélite et la coqueluche : aucune augmentation du risque de déclencher la sclérose en plaques après la vaccination. Aucune étude n'étudie le lien avec le risque de rechute.

Vaccination contre la tuberculose : aucune augmentation du risque de déclencher la sclérose en plaques après la vaccination sur les 7 études identifiées. 1 seule étude étudie le lien avec les rechutes de la sclérose en plaques et suggère une diminution de ce risque.

Vaccination contre la varicelle : une étude cas-témoins retrouve une augmentation de la tendance à être vacciné contre la varicelle chez les sujets atteints de SEP (OR= 41.6 [IC 95%: 5.6 à 309.6])

Vaccinations en général : une étude étudie ce lien entre la vaccination (tous vaccins confondus) et ne retrouve pas d'augmentation du risque de déclenchement ni de rechute de sclérose en plaques.

Les auteurs concluent que la vaccination des patients atteints de sclérose en plaques présente plus d'avantage : à la fois pour éviter les maladies prévenues par la vaccination potentiellement mortelles, mais aussi pour éviter les maladies à risque de faire progresser la sclérose en plaques.

La revue systématique de Vichnin et al., publiée en 2015, résume les données concernant le profil de sécurité du vaccin anti-HPV quadrivalent à partir des données post-homologation obtenues à partir des systèmes de surveillance passive et active. Les effets secondaires sérieux comme les maladies auto-immunes (dont la Sclérose en Plaques) ont été largement recherché mais aucun signal de sécurité n'est détecté. [1]

Concernant les systèmes de surveillance active :

A partir des registres de sécurité du Danemark et de la Suède, les auteurs étudient l'association entre la vaccination et les maladies démyélinisantes (dont la SEP) sur une population féminine de 10 à 44 ans (3 983 824 dont 789 082 ont été vaccinées). L'analyse de la cohorte ne retrouve pas d'association significative ni pour la sclérose en plaques (RR ajusté = 0.90 [IC 95% : 0.70 à 1.15]) ni pour les maladies démyélinisantes : RR ajusté = 1.00 [IC 95% : 0.80 à 1.26] ; ni dans l'analyse de la série de cas avec un ratio d'incidence ajusté de 1.05 [IC 95% : 0.79 à 1.38] pour la SEP et de 1.14 [IC 95% : 0.88 à 1.47] pour les autres maladies démyélinisantes.

Une étude cas-témoin menée en Californie, dans une population féminine âgée de 9 à 26 ans, ne retrouve pas d'association entre la vaccination et les maladies neurologiques démyélinisantes centrales (dont la SEP) jusque 3 ans suivant la vaccination : OR ajusté = 1.05 [IC 95% : 0.62 à 1.78].

Concernant les systèmes de surveillance post homologation financés par les laboratoires :

L'étude menée aux Etats Unis ne retrouve pas de signal de sécurité ni pour la SEP ni pour les maladies démyélinisantes centrales.

L'étude menée en France ne retrouve pas de signal de sécurité pour les maladies démyélinisantes centrales chez des femmes de 14 à 26 ans.

Les auteurs concluent qu'après 9 ans de surveillance, il n'y a pas eu d'augmentation du taux d'incidence de SEP, ni des maladies auto-immunes, avec le vaccin anti-HPV quadrivalent par rapport au taux de base.

La revue "parapluie" et méta-analyse de Belbasis et al., publiée en 2014, étudie les facteurs de risque environnementaux en relation avec le développement de la sclérose en plaques. 44 méta-analyses et 3 revues systématiques ont été incluses. [3]

Seuls 3 facteurs environnementaux ont un fort niveau de preuve en faveur d'une association avec la sclérose en plaques : le tabagisme, la séropositivité IgG anti EBNA et la mononucléose infectieuse.

Concernant la vaccination : aucune augmentation de risque n'est retrouvée. Les résultats pour chaque vaccin sont identiques à ceux de la méta-analyse de Farez et al. (détaillée ci-dessous). Seul le résultat pour la vaccination contre le tétanos change : RR = 0.71 [IC 95% : 0.57 à 0.88].

Les auteurs concluent que cette étude confirme l'absence de preuve pour une association entre la vaccination contre le VHB et le développement de la sclérose en plaques.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Concernant les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin contre le VHB, le rapport conclue qu'il n'y a pas de preuve d'une association avec la sclérose en plaques (déclenchement de la SEP ou exacerbation) chez l'adulte et l'enfant, avec une preuve modérée. [10]

La revue de Martinez-Senandez et al., publiée en 2013, résume les données concernant la sécurité du vaccin contre le VHB chez les sujets sains et les patients atteints de SEP. La revue ne retrouve pas d'augmentation du risque de développer une SEP ou d'avoir une poussée secondairement à la vaccination contre le VHB, en dehors d'une étude (sur les 12 incluses) : [2]

4 études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de développer une maladie démyélinisante du système nerveux central après la vaccination : RR = 0.9 [IC95% : 0.4 à 2.1] ; RR = 1.7 [IC95% : 0.5 à 6.3] ; RR = 1.8 [IC95% : 0.7 à 4.6] ; RR = 0.7 [IC95% : 0.5 à 1.0] (dans les 2 mois, 6 mois ou 3 ans suivant la vaccination).

Concernant l'hypothèse d'une augmentation du développement de la sclérose en plaques après la vaccination :

- 1 étude retrouve l'absence de différence significative de l'incidence de la SEP avant et après la campagne de vaccination contre l'hépatite B chez les adolescents: RR = 0.55 [IC95% : 0.2 à 1.7].

- 3 études ne retrouvent aucune augmentation significative du risque de développer la SEP chez les adultes vaccinés dans les 2 ans suivant la vaccination : RR = 0.7 [IC95% : 0.3 à 1.8] ; RR = 0.9 [IC95% : 0.6 à 1.5] ; RR = 0.9 [IC95% : 0.8 à 1.0].
- Seule 1 étude retrouve une augmentation significative de la SEP chez les adultes vaccinés dans les 3 ans précédant le début des premiers symptômes de la maladie (mais l'association n'est pas retrouvée dans les 12 mois précédant le début des premiers symptômes) : OR = 3.1 (IC 95% : 1.5 à 6.3).

Concernant l'hypothèse d'une augmentation des poussées chez les sujets vaccinés atteints de sclérose en plaques

:

- Aucune augmentation significative du risque de faire une poussée de SEP n'est retrouvée dans les 3 études : RR = 0,7 [IC95% : 0,2 à 2,2] ; $p < 0,1$; RR = 1,1 [IC95% : 0,5 à 2,2].

Les auteurs concluent que la plupart des études incluses présentent des limitations méthodologiques et une hétérogénéité importantes. Une conclusion robuste sur la sécurité de la vaccination anti hépatite B est ainsi difficile.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccinations. Ils sont classés en 4 catégories de preuve : preuves convaincantes pour un lien de causalité (augmentation du risque importante dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant). Concernant l'hypothèse d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, les conclusions du comité sont : [6]

Preuves insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité entre le déclenchement d'une sclérose en plaques chez l'enfant ou l'adulte et la vaccination contre le VHB.

Preuves insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité entre l'exacerbation d'une sclérose en plaques chez l'enfant ou l'adulte et la vaccination contre le VHB.

Preuves insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité entre un premier épisode de maladie démyélinisante chez l'enfant ou l'adulte et la vaccination contre le VHB.

Preuves insuffisantes pour conclure ou non à une association entre la vaccination contre le VHB et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), la névrite optique, la myélite transverse et le syndrome de Guillain Barré.

Concernant les autres vaccins, le comité a conclu que les preuves sont insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de cause à effet pour :

Le vaccin anti-ROR : pour le déclenchement et les rechutes de SEP chez l'enfant et l'adulte

Le vaccin anti-grippal : pour le déclenchement et les rechutes de SEP chez l'adulte ;

Le vaccin anti-hépatite A : pour le risque de SEP ;

Le vaccin anti-HPV : pour le risque de SEP ;

Le vaccin anti-diphtérie, tétanos et coqueluche (vaccin acellulaire) : pour le déclenchement et les rechutes de SEP chez l'adulte, ainsi que pour les rechutes de SEP chez l'enfant ;

Le vaccin contre le méningocoque C : pour le risque de SEP.

La revue systématique et méta-analyse de Farez et al., publiée en 2011, a pour but d'identifier l'effet de la vaccination hépatite B sur le risque de développer une sclérose en plaques et sur le risque de rechute chez les patients atteints de sclérose en plaques. [7]

Aucune augmentation du risque de développer la sclérose en plaques n'est retrouvée après la vaccination :

BCG (6 études) : OR = 0.96 (IC 95% : 0.69 à 1.34) ;

Hépatite B (8 études) : OR = 1.00 (IC95% : 0.74 à 1.37) ;

Grippe (4 études) : OR = 0.97 (IC 95% : 0.77 à 1.23) ;

Rougeole-Oreillons-Rubéole : OR = 1.02 (IC 95% : 0.64 à 1.61) ; Rougeole (7 études) : OR = 1.164 (IC 95% : 0.754 à 1.798) ; Rubéole (5 études) : OR = 1.11 (IC 95% : 0.65 à 1.90) ; Oreillons (5 études): OR = 2.71 (IC 95% : 0.81 à 9.09) ;

Rougeole Oreillon Rubéole = ROR (3 études): OR = 1.02 (IC 95% : 0.64 à 1.61) ;

Coqueluche (2 études) : OR = 0.41 (IC 95% : 0.04 à 1.88) et OR = 1.0 (IC 95% : 0.6 à 1.8)

Pneumocoque (1 seule étude) : OR = 1.20 (IC 95% : 0.31 à 4.02)

Poliomyélite (7 études) : OR = 0.87 (IC 95% : 0.61 à 1.25) ;

Diphtérie (3 études) : OR = 0.60 (IC 95% : 0.40 à 0.90) ;

Tétanos (8 études): OR = 0.68 (IC 95% : 0.54 à 0.84) ;

Diphtérie Tétanos Coqueluche = DT-C (1 seule étude) : OR = 0.8 (IC95% : 0.29 à 2.11) ;

Fièvre typhoïde : OR = 1.05 (IC 95% : 0.72 à 1.53).

Concernant le risque de rechute chez les sujets atteints de sclérose en plaques :

Grippe (5 études) : RR = 1.24 (IC 95 % : 0.89 à 1.72) ;

Hépatite B (1 seule étude) : RR = 0.67 (IC 95% : 0.2 à 2.17).

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'augmentation de risque de développer une sclérose en plaques avec les vaccinations étudiées.

La revue systématique de D'hooghe et al., publiée en 2010, résume les données de la littérature sur les facteurs d'exposition qui influencent le risque d'exacerbation et d'aggravation du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques. Concernant la vaccination, deux études sont citées ainsi que la revue systématique de Rutschmann et al. citée ci-dessous. Les auteurs concluent que les vaccinations : anti-grippale (niveau de preuve élevé), anti-tétanique et contre l'hépatite B (niveau de preuve modéré) n'augmentent pas le risque de rechute de la SEP. [8]

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2003, étudie le lien entre les maladies démyélinisantes du système nerveux central et la vaccination hépatite B. Aucune des 11 études ne retrouve d'augmentation significative

du risque de maladies démyélinisantes du système nerveux central. Les auteurs concluent qu'aucune preuve ne peut supporter une association entre la vaccination contre le VHB et la SEP. [4]

La revue systématique de Sievers et al., publiée en 2002, étudie le lien entre la vaccination et le développement de la sclérose en plaques ou les rechutes chez les patients vaccinés atteints de sclérose en plaques. Les auteurs concluent que les études étudiant le lien entre la vaccination (hépatite B, tétanos et grippe) et le déclenchement de la maladie ou son exacerbation ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque. Ce risque est toujours non significatif avec un RR compris entre 0.6 et 1.2 dans les études citées. [9]

La revue systématique de Rutschmann et al., publiée en 2002, étudie la sécurité (notamment sur le risque d'exacerbation de la maladie) et l'efficacité de la vaccination chez les patients atteints de sclérose en plaques. Les données ne retrouvent pas d'argument pour une augmentation du risque d'exacerbation pour le vaccin anti-grippal. Les données ne suggèrent pas (niveau de preuve plus faible) d'augmentation du risque d'exacerbation pour les vaccins contre le BCG, la varicelle, l'hépatite B ni contre le tétanos. Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque ou l'absence de risque d'exacerbation pour les vaccins contre la rougeole, la variole la fièvre jaune et la poliomyélite (vaccin oral). Les auteurs concluent que l'utilisation des vaccins anti grippaux, contre l'hépatite B, le BCG, la varicelle et le tétanos sont sûrs chez les patients souffrant de SEP. En revanche, il existe des preuves fiables d'un risque accru de rechute de la SEP à la suite d'épisodes infectieux (dont certains peuvent être prévenus par la vaccination). [5]

AVIS DES AUTORITÉS

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. L'OMS conclut que « l'analyse des données provenant des notifications spontanées et des études épidémiologiques ne permet pas de mettre en évidence un lien de cause à effet entre la SEP et le vaccin contre le VHB. L'explication la plus plausible est donc celle d'une simple coïncidence. L'OMS recommande que tous les pays adoptent un programme de vaccination universelle des nourrissons et/ou des adolescents et poursuivent la vaccination des adultes susceptibles de présenter un risque accru d'hépatite B. » [18]

L'ANSM a débuté une enquête de pharmacovigilance à la suite de la déclaration de plusieurs cas de maladies démyélinisantes centrales. Le bilan de pharmacovigilance examiné en 2011 concerne les données recueillies depuis la mise sur le marché des vaccins contre le VHB jusqu'à décembre 2010 (soit 36 millions de personnes vaccinées en France). Seulement 11 cas de SEP ont été recueillis suite à la vaccination contre le VHB entre 2007 et 2010. Le taux de notifications était de 0 à 0.3 pour 100 000 doses lors de cette période, alors que l'incidence de la SEP est de 4.1 à 8.2 cas pour 100 000 habitants. Ces données sont cohérentes avec celles de la surveillance internationale et des études scientifiques. « Ces données scientifiques, nombreuses et robustes, constantes au cours du temps, confirment l'absence de mise en évidence de lien entre la vaccination contre le VHB et la survenue des effets indésirables mentionnés. » [16], [17]

La HAS, via une audition publique d'experts sur le thème de la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la sclérose en plaques, résume les dernières données scientifiques disponibles. "Les données présentées au cours de l'audition ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents. Chez les adultes appartenant à un groupe à risque, le bénéfice de la vaccination reste supérieur au potentiel risque (même en prenant les études les plus péjoratives)." [19]

Le Comité Technique des Vaccinations, via son avis concernant la vaccination contre l'hépatite virale B de 2004, considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France. Dans ce rapport, le CTV se positionne également concernant l'augmentation du risque retrouvée dans l'étude citée ci-dessus dans les revues de Mailand et al. et de Martínez-Sernández et al., expliquant que 9 autres études sur le risque de SEP après la vaccination contre l'hépatite B (notamment en France et aux Etats-Unis), ne retrouvent pas d'association. Ainsi, la balance bénéfice-risque reste en faveur de la vaccination. [15]

Sources

Revues systématiques

- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2015;34(9):983-91. (Prisma ●○○○ Amstar ●○○)
- Martínez-Sernández V, Figueiras A. Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. *J Neurol.* Août 2013;260(8):1951-9. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* Mars 2015;14(3):263-73. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- Demicheli V, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Clements CJ, Jefferson T. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. *J Viral Hepat.* Sept 2003;10(5):343-4. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB, Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 24 déc 2002;59(12):1837-43. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1> (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* Juill 2011;258(7):1197-206. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- D'hooghe MB, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* juill 2010;16(7):773-85. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Sievers EJ, Heyneman CA. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* Janv 2002;36(1):160-2. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
- Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- Frederiksen JL, Topsøe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* nov 2017;136 Suppl 201:49-51. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* Juin 2017;264(6):1035-50. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 14 2018;36(12):1548-55. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

14. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* juin 2018;132:108-118. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Littérature grise

15. AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS ET DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES concernant la vaccination contre l'hépatite virale B - 2004 [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=a_mt_260904_vac_hepBHernan.pdf

16. Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B [Internet]. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f6c024ab94698457d8ae667fd5c98206.pdf

17. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011 [Internet]. [cité 20 juill 2018]. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf

18. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1

19. VHB_audition publique.pdf [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.PDF

AUTISME ET VACCINATIONS

En Bref

L'hypothèse d'un lien entre la vaccination ROR et l'autisme est née au Royaume-Uni suite aux travaux du Dr Wakefield. Ses études, présentant de nombreuses erreurs méthodologiques et relayées par les médias, ont participé à une baisse de la couverture vaccinale par la crainte d'effets secondaires et à la recrudescence des cas de rougeole.

En dehors de ces études de très faible qualité méthodologique, l'ensemble des études épidémiologiques internationales réfute ce lien pour toutes les hypothèses testées. De plus, aucun mécanisme physiopathologique ne vient supporter cette association. Ainsi, le lien entre l'autisme ou les troubles du spectre autistique et la vaccination ROR peut être écarté, avec des preuves de bonne qualité.

Bien que les autorités aient recommandé à titre préventif l'arrêt de l'utilisation du thimerosal comme conservateur, aucune preuve épidémiologique ne vient supporter son association avec l'autisme. L'hypothèse du lien entre les vaccinations multiples et l'autisme est également écartée au regard des connaissances actuelles.

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont définis par l'OMS comme un ensemble d'affections caractérisées par un certain degré d'altération du comportement social, de la communication et du langage, et par la modicité des centres d'intérêts et des activités, qui sont spécifiques à la personne et répétitifs.

On estime qu'aujourd'hui, 1 enfant sur 160 présente un TSA. Les données épidémiologiques indiquent une augmentation de la prévalence des TSA à l'échelle mondiale. Cette augmentation apparente n'est pas clairement expliquée. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette augmentation : une plus grande sensibilisation au problème de l'autisme, l'élargissement des critères de diagnostic, le perfectionnement des outils diagnostiques et une notification plus rigoureuse. [4]

Origine de la polémique

VACCINATION ROR ET AUTISME

Les études polémiques de l'équipe de Wakefield

La série de cas, publiée en 1998 par Wakefield et al., dans The Lancet, décrit des troubles digestifs anormaux chez 12 enfants ayant un trouble du développement (dont 9 étaient atteints d'autisme). Chez 8 des 12 enfants inclus (dont 6 de ces 9 enfants autistes), le début des troubles du développement était associé temporellement (dans le mois suivant) au vaccin ROR (par un médecin ou les parents).

Cette série de cas avance l'hypothèse d'une association entre le ROR et une variante des TSA. Les auteurs émettent l'hypothèse que la vaccination cause une colite non spécifique (appelée Hyperplasie Nodulaire Lymphoïde de l'iléon) causant une altération de la barrière digestive. Cette dernière induirait une augmentation de la perméabilité à certaines protéines pathogènes. Le passage de ces protéines, dans le sang puis le cerveau, perturberait le développement du sujet induisant secondairement l'autisme.

En 2000, un comité d'expert effectue une revue des études disponibles et rejette la possibilité d'un lien entre l'autisme et la vaccination ROR sur 3 arguments : le manque de preuve épidémiologique sur cette association ; l'étude de cas chez ces enfants autistes ne supporte pas une relation de causalité ; l'absence de modèle biologique liant l'autisme et le vaccin ROR.

En 2004, la quasi-totalité des auteurs se rétracte de l'interprétation des résultats. Cette suspicion de lien a eu pour conséquence une diminution de la couverture vaccinale contre la rougeole et par conséquent une augmentation des cas de rougeole. De nombreuses études publiées par la suite réfutent également ce lien avec de multiples hypothèses étudiées (Cf. onglet Autisme et vaccination ROR). La revue The Lancet a retiré l'article en 2010 et l'auteur Wakefield a été radié du conseil de l'ordre de Grande Bretagne. [1], [2]

Les mécanismes physiopathologiques proposés

Les potentiels mécanismes physiopathologiques entre la vaccination ROR, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et l'autisme sont : [3]

- L'excès d'opioïde : hypothèse que l'inflammation de l'intestin entraîne le passage sanguin de peptides gastriques qui exercent un effet opioïde sur le système nerveux central;
- L'origine auto-immune : hypothèse d'une réaction croisée entre les antigènes vaccinaux et les antigènes du système nerveux central et de l'intestin;
- La persistance virale dans le tube digestive.

Les limites de ces études

Les limites des premières études affirmant un lien [2], [3], [4]

- Le faible nombre de cas ;
- L'absence de groupe témoins qui exclue la possibilité de conclure soit à une association causale soit à une coïncidence. En tenant compte de la prévalence de l'autisme et de l'âge moyen d'apparition des symptômes (avant 3 ans), on peut estimer que 25 enfants par mois seront diagnostiqués autistes en ayant eu la vaccination peu de temps avant par le seul effet du hasard ;
- Un biais de sélection dû à une population bien particulière ne permettant pas de généralisation;
- Les évaluations endoscopiques et neuropsychologiques n'étaient pas réalisées en aveugle ni effectuées complètement chez tous les enfants ;
- Chez 4 des 12 enfants inclus, les symptômes digestifs n'étaient pas antérieurs à l'autisme ;
- Un tiers des troubles du comportement étaient antérieurs à la vaccination ;
- Le lien entre les virus contenus dans les vaccins et les MICI n'est pas prouvé ;

Les peptides pathogènes supposés circuler dans la circulation sanguine n'ont jamais été identifiés. De plus, les dernières études indiquent que la génétique constitue le facteur étiologique principal.

ROR ET MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN

Un lien entre la vaccination ROR et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a été supposé par l'équipe de Wakefield : l'équipe de l'Inflammatory Bowel Disease Study Group a retrouvé des signes de persistance du virus de la rougeole dans les tissus digestifs de sujets atteints de maladie inflammatoire de l'intestin ; dans une deuxième analyse, la même équipe retrouve des taux d'IgM de la rougeole élevés chez les sujets atteints de la maladie de Crohn; et une troisième étude retrouve la présence du virus de la rougeole par RT-PCR dans les cellules mononucléaires chez 3 des 9 enfants de la série de Wakefield.

Aucun de ces résultats n'a été retrouvé dans les études suivantes (pas de lien entre les MICI et le virus de la rougeole ou la vaccination ROR). [2]

THIMEROSAL ET AUTISME

Le thimerosal est un conservateur dont 50% de son poids est composé d'éthylmercure. L'être humain est exposé à deux types de mercure organique : l'éthylmercure et le méthylmercure.

Le méthylmercure est contenu dans certains poissons. Il peut être toxique en cas de forte exposition.

L'éthylmercure (contenu dans les vaccins sous forme de thimerosal) est rapidement éliminé du corps humain et aucun effet toxique n'est démontré. [1]

Cette différence mal comprise entre les deux formes de mercure a été à l'origine de la polémique sur un éventuel lien avec l'autisme.

En 1997, la FDA a calculé la quantité de mercure contenue dans l'alimentation et les médicaments. La quantité estimée de mercure que recevait un nourrisson pendant les 6 premiers mois était de 187µg. Malgré l'absence de données évoquant un préjudice quelconque pour le nourrisson, l'académie de pédiatrie et le service de santé publique des États-Unis ont recommandé l'élimination du mercure dans les vaccins administrés aux nourrissons par principe de précaution. La mauvaise interprétation de cette mesure de précaution a fait naître des mouvements anti-mercure, dont certains accusaient un lien avec l'autisme. Pourtant, cette hypothèse est invraisemblable car les symptômes d'intoxication au mercure sont très différents de l'autisme. [7]

SURCHARGE IMMUNITAIRE ET AUTISME

La dernière théorie reliant l'autisme à la vaccination concerne les injections multiples de vaccins et les vaccins combinés, accusés d'être à l'origine d'une perturbation du système immunitaire par surcharge et de causer l'autisme.

Cette théorie est devenue populaire à la suite d'une indemnisation par le « Vaccine injury Compensation Program » pour une fille de 9 ans présentant une encéphalopathie par déficit enzymatique mitochondrial (dont certains symptômes comprenaient des caractéristiques d'un trouble du spectre autistique) et dont les symptômes se seraient aggravés à la suite d'une vaccination multiple à 19 mois. Cette indemnisation a été perçue par la population et les médias comme une preuve que la vaccination multiple pouvait causer l'autisme. [3]

Sources

Revue systématique

1. Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination—the current evidence. *J Spec Pediatr Nurs*. Juill 2009;14(3):166-72. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
2. Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *Can Commun Dis Rep*. 15 avr 2001;27(8):65-72. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
3. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism [Internet]. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick M, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223376/>

Littérature grise

4. [fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf) [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur:

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf>

5. OMS | Troubles du spectre autistique [Internet]. WHO. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs284/fr/>
6. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>
7. Research C for BE and. Questions about Vaccines - Thimerosal in Vaccines Questions and Answers [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm>

Autisme et vaccination ROR

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

Les revues systématiques réfutent le lien entre la vaccination ROR et l'autisme sur plusieurs arguments épidémiologiques :

- Le taux de troubles du spectre autistique (TSA) n'est pas différent entre les vaccinés et les non vaccinés par le ROR ;
- Pas de lien retrouvé entre l'augmentation des cas de TSA et la couverture vaccinale pour le ROR ;
- Pas d'augmentation soudaine des TSA après l'introduction de la vaccination ROR, ni après l'introduction de la 2ème dose ;
- Pas de régression du développement des enfants autistes après la vaccination ;
- Pas de différence dans l'âge du diagnostic de l'autisme entre les vaccinés et les non vaccinés ;

Pas d'augmentation des diagnostics de TSA, ni des préoccupations parentales après la vaccination (en dehors d'une étude retrouvant une augmentation des préoccupations parentales dans les 6 mois suivant la vaccination, mais non retrouvée dans les autres études) ;

Pas de lien entre la vaccination et les variantes de TSA.

La méta-analyse de Taylor et al., publiée en 2014, analyse l'hypothèse d'un lien entre le ROR et l'autisme. [9]

Les études de cohorte ne retrouvent pas de lien entre :

La vaccination ROR, l'exposition au mercure ou au thimerosal et l'autisme ou les TSA : OR = 0,98 [IC95% : 0,92 à 1,04; I²=0] (I² = hétérogénéité);

La vaccination (ROR ou vaccin contenant du thimerosal) et l'autisme OR = 0,99 [IC95% : 0,92 à 1,06; I² = 0] ;

La vaccination (ROR ou vaccin contenant du thimerosal) et les TSA : OR = 0,91 [IC95% : 0,68 à 1,20; I² = 56] ;

La vaccination ROR et l'autisme ou les TSA : OR = 0,84 [IC95% : 0,70 à 1,01 ; I² = 0].

Les études cas-témoins ne retrouvent pas d'augmentation du risque de développer l'autisme entre :

L'exposition au ROR, ou thimerosal, ou au mercure et l'autisme : OR = 0,69 [IC95% : 0,54 à 0,88 ; I² = 67]; et les TSA : OR = 0,94 [IC95% : 0,86 à 1,03 ; I² = 42] ;

La vaccination ROR et les TSA : OR = 0,69 [IC95% : 0,53 à 0,90 ; I² = 67].

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Concernant la vaccination contre le ROR, les auteurs concluent en l'absence de preuve d'une association avec l'autisme chez l'enfant, avec une preuve élevée. [7]

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'association significative retrouvée ni avec l'autisme, ni avec la maladie de Crohn. [10]

La méta-analyse de Hobson et al., publiée en 2012, étudie le risque d'être diagnostiqué d'un TSA chez les vaccinés contre le ROR et les non vaccinés. [6]

Le risque d'être atteint d'autisme chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés n'est pas augmenté : OR = 0,25 [IC95% : 0,09 à 0,76] dans le modèle à effets aléatoires (modèle à effets fixes : OR = 0,33 [IC95% : 0,25 à 0,45]).

Les auteurs concluent que les taux de risque chez les vaccinés et non vaccinés sont certes différents (risque plus faible chez les vaccinés), mais les limites méthodologiques et la grande hétérogénéité des résultats ne les rendent pas interprétables.

La revue de « Institute of Medicine » des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. Ils sont classés en 4 catégories de preuve : convaincantes pour un lien de causalité (augmentation du risque importante dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant). [1]

Concernant le risque d'autisme après la vaccination ROR :

Pour les preuves épidémiologiques, 22 études ont été incluses, mais la conclusion ne s'est basée que sur 4 études à plus faible risque de biais, qui ont toutes rapporté l'absence d'association.

Pour le mécanisme physiopathologique, les preuves en faveur d'un mécanisme causal entre la vaccination et l'autisme sont manquantes.

Le comité conclue que les preuves sont en faveur du rejet de l'hypothèse d'une association entre l'autisme et la vaccination ROR.

La revue systématique de Miller et al., publiée en 2009, étudie le développement des vaccins, les systèmes de surveillance et les données disponibles concernant les théories sur l'association entre l'autisme et le vaccin ROR ou le thimerosal. Les auteurs réfutent le lien avec l'autisme en s'appuyant sur les multiples hypothèses étudiées : [3]

Pas de lien entre l'évolution de la couverture vaccinale et le taux d'autisme ; pas d'augmentation des préoccupations parentales ; pas de différence des taux de vaccination entre les enfants présentant un TSA et ceux sans TSA ; pas d'augmentation du taux d'autisme entre les vaccinés et les non vaccinés ; augmentation du nombre de diagnostic d'autisme sans augmentation similaire du taux de couverture vaccinale ; l'âge moyen du diagnostic d'autisme n'était pas avancé chez les enfants vaccinés ; pas d'augmentation de la sévérité de la régression chez les sujets vaccinés ; augmentation des cas d'autisme dans les régions où la vaccination a été retirée ; pas de modification du taux de l'autisme après l'introduction d'une deuxième dose pour le vaccin ROR ;

Absence de différence pour la présence du virus de la rougeole dans les globules blancs et de l'ARN du virus de la rougeole dans les biopsies digestives chez les enfants autistes et les non autistes.

La revue systématique de Wilson et al., publiée en 2003, examine le lien entre les troubles du spectre autistique et la vaccination ROR. Les auteurs de la revue ont étudié 4 hypothèses pour répondre à cette question : [2]

Est ce que le taux des TSA est plus élevé chez les vaccinés contre le ROR que chez les non vaccinés ?

- 1 seule étude y répond (cohorte rétrospective). Elle ne retrouve pas de différence de taux de TSA entre les vaccinés et les non vaccinés par le ROR (pour l'autisme : RR ajusté = 0,92 [IC95% : 0,68 à 1,24] et pour les TSA : RR ajusté = 0,83 [IC 95% : 0,65 à 1,07]).

Est ce que l'augmentation des TSA serait une conséquence de la vaccination ROR ?

- 6 études étudient ce lien. Aucune des études ne retrouve d'association. 4 études ne retrouvent pas de lien entre l'augmentation des cas de TSA et l'augmentation de la couverture vaccinale. 1 étude ne retrouve pas d'augmentation des cas de TSA entre avant et après l'introduction de la vaccination ROR. La dernière étude ne retrouve pas de lien entre la mise en place de la vaccination et une régression développementale chez les enfants autistes.

Y a-t-il une association temporelle ?

- 8 études ont recherché une association temporelle entre la vaccination et le développement de TSA. 3 études recherchent l'âge du développement des symptômes chez les enfants autistes (dans l'hypothèse que, si la vaccination a pour conséquence l'autisme, l'âge du diagnostic serait différent entre les vaccinés et les non vaccinés) ; or aucune différence d'âge n'est retrouvée. 6 études ont recherché une augmentation des diagnostics ou des préoccupations parentales après la vaccination ; 1 seule étude a retrouvé une augmentation des préoccupations parentales dans les 6 mois suivant la vaccination ROR (association non retrouvée dans les autres études).

Est ce que la vaccination est associée à une nouvelle variante de TSA (troubles digestifs, régression du développement psychomoteur, etc.) ?

- Aucune des 4 études ne retrouve de lien statistiquement significatif.

Les auteurs concluent que la littérature disponible ne suggère pas de lien entre la vaccination ROR et les TSA.

La revue systématique de Jefferson et al., publiée en 2003, résume les effets secondaires inattendus dans les suites de la vaccination ROR. 22 études ont été incluses. La vaccination est associée à une incidence plus faible des infections respiratoires hautes, à une incidence plus élevée d'irritabilité, probablement à une augmentation des purpuras thrombocytopeniques bénins, des parotidites, des arthralgies, à une augmentation des méningites aseptiques (uniquement pour la souche Urabe pour les oreillons ; mais pas avec les autres souches). La vaccination n'est par contre pas associée avec la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou l'autisme. [8]

La revue systématique de Strauss et al., publiée en 2001, analyse les données sur l'éventuel lien entre la vaccination ROR et les maladies inflammatoires de l'intestin ainsi que le développement subséquent de l'autisme. [4]

L'hypothèse du lien entre vaccination ROR et autisme :

- Les études réalisées à la suite de la série de cas de Wakefield, n'ont jamais retrouvé ce lien. L'absence de lien est retrouvée dans plusieurs hypothèses : pas d'augmentation groupée des cas suite à l'introduction de la vaccination, aucune différence selon le statut vaccinal pour l'âge du diagnostic d'autisme : IR (incidence relative) = 0,94 [IC 95% : 0,60 à 1,47], pas d'augmentation de la proportion des diagnostics d'autisme dans l'année ni dans les 2 ans suivant la vaccination: IR = 1,09 [IC 95% : 0,76 à 1,52].

Vaccin contre la rougeole et maladie inflammatoire de l'intestin :

- 2 études sont citées et ne retrouvent pas de lien entre le vaccin et cette pathologie : OR = 0,97 [IC95% : 0,64 à 1,47] pour la première étude ; pour la deuxième étude : OR = 0,67 [IC95% : 0,27 à 1,63] pour la maladie de Crohn et OR = 0,57 [IC95% : 0,20 à 1,61] pour la rectocolite hémorragique.

Virus de la rougeole et maladie inflammatoire de l'intestin :

- Aucun des résultats trouvés par l'équipe l'Inflammatory Bowel Disease Study Group n'a été retrouvé dans les études suivantes (ni la détection du virus de la rougeole dans les tissus intestinaux chez les patients atteints de MICI, ni d'augmentation d'anticorps spécifiques de la rougeole chez les patients atteints de maladie de Crohn).

Rougeole et maladie inflammatoire de l'intestin :

- Les études examinant le lien entre la rougeole contractée en périnatal ou dans l'enfance et le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont des résultats discordants. Les études isolées qui retrouvent un lien entre la rougeole et la maladie inflammatoire de l'intestin ont de nombreux biais, gênant les conclusions. Les études plus récentes réfutent ce lien.

Les auteurs concluent que les preuves ne confirment pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin ROR et l'autisme. Bien que cette association puisse être biologiquement plausible, on ne retrouve pas les 5 caractéristiques classiques du lien causal : la constance des preuves, la force de l'association, la spécificité, la relation dose-effet et les preuves expérimentales.

La revue systématique de « Immunization Safety Review Committee » de l'institut de médecine publiée en 2001, rassemble les données concernant l'association hypothétique du vaccin ROR et de l'autisme. [5]

Le mécanisme physiopathologique étudié est la perturbation du système immunitaire (ex : via un nombre trop important de protéines vaccinales dans les vaccins combinés) qui gênerait la clairance virale et serait la cause de dommages tissulaires. Aucune preuve n'est suffisante pour supporter ce mécanisme. De plus, aucun modèle animal n'existe pour étudier l'association entre le ROR et l'autisme.

La plausibilité de l'hypothétique association entre le ROR et l'autisme :

- De nombreuses études, contrôlées ou non, ne rapportent aucun lien de causalité entre l'autisme et la vaccination. Les conclusions des études non publiées semblent confirmer cette absence d'association.
- Cependant, ces preuves sont limitées par : une puissance insuffisante pour repérer un effet faible, la faible connaissance des facteurs de risque, la variabilité de la définition de l'autisme, la limite des études épidémiologiques (maladie rare, début de la maladie insidieux).

- Les preuves de l'étude de Wakefield en 1998 ne sont pas recevables (Cf. les limites citées dans l'onglet précédent).

Ainsi le comité conclue que les preuves réfutent cette association sur plusieurs arguments :

L'ensemble des études épidémiologiques ne montre aucune association à l'échelle de la population

La série de cas des enfants atteints de TSA et de maladies inflammatoires de l'intestin (et les autres rapports de cas) ne sont pas suffisants pour affirmer une causalité.

Le modèle biologique est incomplet et aucun modèle animal adéquat ne retrouve cette association

Le comité informe que cette conclusion n'exclut pas que la vaccination puisse pour un petit nombre d'enfants contribuer aux TSA (principalement dû aux limites des études épidémiologiques pour des effets rares).

AVIS DES AUTORITÉS

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), via le Groupe Vaccination et Prévention, conclue que les données actuelles permettent d'écarter avec une grande sûreté un lien entre la vaccination ROR et l'autisme ou les troubles de l'attention. [11]

L'OMS via le GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) a conclu qu'il n'existait aucune preuve quant à une association de cause à effet entre le vaccin ROR et l'autisme ou les troubles autistiques. [12]

L'ANSM ne remet pas en cause le profil de sécurité du vaccin et rappelle qu'aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié en France. [13]

Le Public Health, via un guide de santé sur les mythes rattachés à la vaccination, rappelle que l'étude initiale de Wakefield est complètement discréditée étant donné les erreurs méthodologiques, les conflits d'intérêts non déclarés et les fautes éthiques. Il rappelle que les données récentes vont à l'encontre d'un lien avec la vaccination. [14]

Le CDC (Center of Disease Control) confirme également l'absence de lien entre la vaccination et l'autisme. [15]

Sources

Revue systématique

1. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality [Internet]. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, éditeurs. Washington

(DC): National Academies Press (US); 2011 [cité 15 oct 2018]. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

2. Wilson K, Mills E, Ross C, McGowan J, Jadad A. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. Arch Pediatr

- Adolesc Med. Juill 2003;157(7):628 34. Prisma ●●●○; Amstar ●●○
3. Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination-the current evidence. *J Spec Pediatr Nurs.* Juill 2009;14(3):166 72. Prisma ●○○○; Amstar ●○○
4. Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *Can Commun Dis Rep.* 15 avr 2001;27(8):65 72. Prisma ●●○○; Amstar ●○○
5. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism [Internet]. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick M, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
6. Hobson KA, Mateu PF, Coryn CLS, Graves C. Measles, Mumps, and Rubella Vaccines and Diagnoses of Autism Spectrum Disorders among Children: A Meta-Analysis. *World Medical & Health Policy.* 1 juill 2012;4(2):1 14. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
7. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* Août 2014;134(2):325 37. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
8. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E, European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine.* 8 sept 2003;21(25 26):3954 60. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
9. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 17 juin 2014;32(29):3623 9. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
10. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 févr 2012;(2):CD004407. Prisma ●●○○; Amstar ●●○
- Littérature grise
11. fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf>
12. OMS | ROR et autisme [Internet]. WHO. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/mmr_autism/fr/
13. Vaccin contre la rougeole, oreillons, rubéole : Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Vaccin-contre-la-rougeole-oreillons-rubeole-Point-d-information>
14. Vaccine Myths Debunked [Internet]. PublicHealth.org. 2014 [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <http://www.publichealth.org/public-awareness/understanding-vaccines/vaccine-myths-debunked/>
15. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>

Autisme et autres vaccinations / Thimerosal

AUTISME ET THIMEROSAL / VACCINATION EN GÉNÉRAL

Revue systématique

La revue systématique de Ng et al., publiée en 2017, étudie l'association entre l'exposition aux facteurs environnementaux de la période pré-conceptionnelle au début de l'enfance et les troubles du spectre autistique (TSA). 315 études ont été incluses dont 12 sur l'exposition au ROR et 19 sur l'exposition au thimérosal. Les auteurs concluent que certains facteurs semblent être associés à un risque accru de TSA : les facteurs chimiques comme les polluants

atmosphériques liés à la circulation routière, l'âge avancé des parents, la prématurité, le faible poids de naissance, l'hyperbilirubinémie, les complications gravidiques, et le statut immigré de la mère. Concernant la vaccination ROR ainsi que les vaccins contenant du thimérosal (ou pour l'exposition pré-natale au thimérosal via les immunoglobulines anti-D : Rophylac*), les preuves ne sont pas en faveur d'une association avec le TSA. [4]

La revue systématique de Modabbernia et al., publiée en 2017, examine les preuves actuelles sur les facteurs de risque environnementaux liés aux troubles du spectre autistique (TSA) à partir des revues systématiques et méta-analyses. 39 articles ont été inclus. Les facteurs environnementaux associés à un risque accru de TSA sont : l'âge parental élevé, les complications pendant la grossesse (en particulier les traumatismes et l'hypoxie), possiblement la carence en vitamine D, certains métaux lourds (en particulier le mercure inorganique et le plomb). Le mécanisme physiopathologique de ces associations n'est pas clairement défini. En revanche, la vaccination et l'exposition au thimerosal ne sont pas reliées au risque de TSA. [5]

La méta-analyse de Taylor et al., publiée en 2014, analyse l'hypothèse d'un lien entre le ROR et l'autisme. [8]

Les cohortes ne retrouvent pas de lien entre :

La vaccination ROR, l'exposition au mercure ou au thimerosal et l'autisme ou les troubles du spectre autistique (TSA) : OR = 0,98 [IC95% : 0,92 à 1,04 ; I²=0] (I² = hétérogénéité) ;

L'autisme ou les TSA et le thimerosal : OR = 1,00 [IC95% : 0,77 à 1,31 ; I² = 39] ;

L'autisme ou les TSA et le mercure : OR = 1,00 [IC95% : 0,93 à 1,07 ; I² = 0].

Les études cas-témoins ne retrouvent pas d'augmentation du risque de développer l'autisme entre :

L'exposition au ROR ou thimerosal ou au mercure et l'autisme : OR = 0,69 [IC95% : 0,54 à 0,88 ; I² = 67] ; et les TSA : OR = 0,94 [IC95% : 0,86 à 1,03 ; I² = 42] ;

L'exposition au thimerosal et les TSA : OR = 0,89 [IC95% : 0,78 à 1,00 ; I² = 58].

La revue systématique de Kalkbrenner et al., publiée en 2014, résume les preuves épidémiologiques concernant l'association entre les troubles du spectre autistique et l'exposition environnementale chimique. Les auteurs ont retrouvé des résultats en faveur d'une association entre l'exposition environnementale et l'autisme pour la pollution atmosphérique (dont celle liée à la circulation routière), certains métaux (avec un effet faible retrouvé dans les études), certains pesticides et certains perturbateurs endocriniens (notamment les phtalates). Concernant l'exposition au thimerosal dans les vaccins, 6 études épidémiologiques ont été incluses et les auteurs concluent que les données ne suggèrent pas une association avec les TSA. [3]

La méta-analyse de Yoshimasu et al., publiée en 2014, étudie l'impact de l'exposition au mercure pendant la grossesse et au début de l'enfance sur le développement de troubles du spectre autistique (TSA) et de troubles du déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH). L'exposition au thimerosal via la vaccination n'augmente pas le risque de TSA : OR = 0.99 [IC 95% : 0.80 à 1.24] sur 9 études, ni le risque de TDAH : OR = 0.91 [IC 95% : 0.70 à 1.13] sur 4 études. En revanche, l'exposition environnementale au méthylmercure (forme organique mais toxique) et au mercure inorganique (via l'alimentation, la pollution, etc.) est associée à une augmentation du risque de TSA (OR = 1.66 [IC

95% : 1.14 à 2.17] sur 3 études) et celui du TDAH (OR = 1.60 [IC 95% : 1.10 à 2.33] sur 2 études). Les auteurs concluent que l'exposition au mercure via les vaccins contenant du thimerosal pendant la grossesse et le début de l'enfance, n'est pas associée à un risque accru de TSA ou de TDAH. [1]

La revue systématique de Hurley et al., publiée en 2010, a inclu les études épidémiologiques publiées après le rapport de « The Institute of Medicine » publiée en 2004. Deux nouvelles études de cohorte ont été incluses et ne retrouvent pas d'association entre les TSA et les vaccins contenant du thimerosal (même si l'une des études retrouve un lien avec le vaccin DTP, mais dont le résultat est difficilement interprétable au vu d'un fort risque de biais). Trois études écologiques ont été incluses : une étude retrouve une association avec le TSA mais comporte de nombreux biais, la 2e étude retrouve un taux de trouble envahissant du développement plus élevé dans la cohorte vaccinée avec des vaccins sans thimerosal (avec de nombreux biais également), et la 3e retrouve une augmentation de l'incidence de l'autisme au cours de l'étude malgré la baisse de la quantité de thimerosal dans les vaccins. Ainsi, les auteurs concluent que ces nouvelles études confirment l'absence d'association entre les TSA et les vaccins contenant du thimerosal. [7]

La revue systématique de Miller et al., publiée en 2009, étudie le développement des vaccins, les systèmes de surveillance et les données disponibles concernant les théories sur l'association entre l'autisme et le vaccin ROR ou le thimerosal. Les études citées dans la revue ne retrouvent pas de lien entre le thimérosal et l'autisme (ou les troubles neurodéveloppementaux). [2]

La revue systématique de « Immunization Safety Review Committee » de l'institut de médecine publiée en 2004, rassemble les données concernant l'association hypothétique entre la vaccination et l'autisme. [6]

Le comité rejette l'hypothèse d'une relation de causalité entre l'autisme et le thimerosal (les études citées retrouvant une association significative ne sont pas interprétables pour la plupart à cause de leurs limites méthodologiques)

Concernant les mécanismes biologiques, aucune preuve ne supporte que la vaccination affecte les mécanismes métaboliques, immunologiques, développementaux qui sont impliqués dans le développement de l'autisme.

Avis des autorités

Le CDC (Center for Disease Control) affirme que les conservateurs dérivés du mercure (thimerosal), utilisés pendant des décennies dans les vaccins, ne causent pas d'effets secondaires graves. Le thimerosal est rapidement éliminé du corps après une injection. Aucune preuve n'est en faveur d'un lien entre l'autisme et le thimerosal. Cependant, à titre préventif, le Public Health Service agencies et l'American Academy of Pediatrics recommandent l'élimination du thimerosal de la composition des vaccins. [9]

Concernant la théorie supposant que les vaccinations multiples causent l'autisme en affaiblissant le système immunitaire : voir la page Vaccinations multiples et Surcharge du système immunitaire.

Avis des autorités

Le CDC (Center of Disease Control) confirme l'absence de preuve d'un lien entre une hypothétique surcharge du système immunitaire et l'autisme.[10]

Sources

Revue systématique

1. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. sept 2014;44:121-31. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
2. Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination—the current evidence. *J Spec Pediatr Nurs*. Juill 2009;14(3):166-72. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
3. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. nov 2014;44(10):277-318. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
4. Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. janv 2017;37(1):1-23. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
5. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8:13. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○
6. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review:

Vaccines and Autism [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

7. Hurley AM, Tadrus M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *J Pediatr Pharmacol Ther*. juill 2010;15(3):173. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○

8. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 17 juin 2014;32(29):3623-9. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●

Littérature grise

9. Thimerosal in Vaccines Thimerosal | Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/index.html>
10. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE ET VACCINATIONS

En Bref

De nombreux vaccins ont successivement été suspectés d'augmenter le risque de survenue de syndrome de Guillain-Barré (SGB). De nombreuses études ont évalué ce risque pour différents vaccins et plus particulièrement pour les vaccins anti-grippaux. Quand une augmentation du risque de SGB a été retrouvée, elle ne remettait pas en cause la balance bénéfique/risque du vaccin.

Concernant les vaccins inactivés contre la grippe saisonnière, les données varient d'une saison à l'autre mais la plupart des études ne retrouvent pas d'augmentation. Lorsqu'un sur-risque est retrouvé, il reste très faible à 1 cas supplémentaire par million de vaccinations. A noter que le risque de SGB suite à une infection grippale est très supérieur au risque incertain de SGB suite à la vaccination.

Concernant le vaccin contre la grippe pandémique de 2009, les données sont en faveur d'un sur-risque estimé entre 1 et 2 cas supplémentaires pour 1 million de vaccination dans les 6 semaines post-vaccination. Ce résultat n'a pas été retrouvé chez l'enfant.

Concernant le vaccin contre la grippe porcine de 1976 (A/H1N1/New Jersey), les preuves sont en faveur d'un risque estimé à un cas supplémentaire de SGB pour 100 000 vaccinations dans les 10 semaines suivant celle-ci. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce lien mais aucune n'a été prouvée.

Concernant les vaccins anti-HPV, les surveillances passives et actives post-AMM n'ont pas trouvé d'augmentation significative de SGB. En 2014, une étude de cohorte Française réalisée par l'ANSM a mis en évidence un risque de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 vaccinations. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés par les autres études de pharmaco-épidémiologie (qui ont présenté des données rassurantes).

Concernant les autres vaccins : il n'y a pas de preuve d'un lien avec le SGB concernant les autres vaccinations du calendrier vaccinal.

Introduction

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

Le syndrome de Guillain-Barré (ou polyradiculonévrite démyélinisante aiguë), est une atteinte des nerfs périphériques d'origine auto-immune. Le mécanisme actuellement évoqué correspondrait à la formation d'anticorps dirigés contre divers antigènes de la myéline ou des axones.[8]

Le SGB provoque une paralysie rapide débutant aux membres inférieurs puis d'évolution ascendante. Il s'agit d'une maladie potentiellement grave. La récupération est le plus souvent complète, mais environ 5 % des patients décèdent et environ 10 % conservent des séquelles motrices. [1][3][8]

L'incidence annuelle se situe entre 1 à 3 cas pour 100 000 habitants par an. [1][3] Le SGB est plus fréquent chez les hommes et son incidence augmente avec l'âge.[8] On estime, en France, qu'environ 1 700 patients sont hospitalisés chaque année pour un SGB.[1]

L'étiologie est mal connue, mais dans $\frac{2}{3}$ des cas, le SGB est précédé d'une infection virale ou bactérienne (campylobacter, mycoplasme...) dont fait également partie la grippe. Peu de données épidémiologiques existent, mais la plupart d'entre elles ont montré une augmentation des cas de SGB parallèlement au nombre de gripes observées. La seule étude qui montre une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré liée à une grippe (confirmée par diagnostic sérologique) est une étude française qui a estimé l'incidence à 4 à 7 cas pour 100 000 sujets grippés. [1]

ORIGINE DE LA SUSPICION

C'est en 1976 aux Etats-Unis, lors de la campagne de vaccination contre la grippe porcine (virus A/New Jersey/H1N1), qu'a été évoquée pour la première fois l'association entre la vaccination antigrippale et la survenue d'un Syndrome de Guillain-Barré. Suite à l'infection de soldats par des virus grippaux porcins, une campagne nationale a été organisée aboutissant à la vaccination de plus de 48 millions d'américains. Cette dernière a été brutalement arrêtée en raison d'une augmentation suspecte du nombre de déclarations de SGB, constituant "l'affaire de la grippe du porc".Le risque de SGB attribuable au vaccin était de 1 cas pour 100 000 vaccinés pendant les 10 premières semaines suivant la vaccination. [1][2][7]

Ce résultat reste discuté. Selon l'ANSM et le GROG, après analyse des déclarations et les ré-analyses ultérieures, le nombre de cas de SGB chez les vaccinés correspondait à ce qui était attendu compte tenu de l'incidence habituelle de la maladie. A contrario, selon le CDC, l'examen scientifique approfondi de "l'Institute of Medicine" en 2003 confirme ce sur-risque. [1][2][7]

D'autres vaccins ont été suspectés de provoquer des SGB et plus particulièrement :

Les vaccins contre la grippe saisonnière : ils bénéficient d'une surveillance particulière suite à l'évènement de 1976. Les données varient d'une saison à l'autre.[7] Un sur-risque très faible, de 1 cas par million de vaccinés, à été retrouvé par quelques études. [6][7]

Le vaccin contre la grippe mexicaine A/H1N1 en 2009, puisqu'il s'agissait d'un vaccin contre un virus dérivant en partie d'une lignée porcine similaire au virus de la grippe porcine de 1976. [6] Certaines études ont retrouvé un sur-risque de 1 à 2 cas par million de vaccinés dans les 6 semaines suivant la vaccination. [8]

Le vaccin anti-poliomyélite oral suspecté dans les années 1980 suite à une augmentation de SGB concomitante à un programme national de vaccination en Finlande. [10]

Le vaccin anti méningococcique conjugué tétravalent, suite à plusieurs cas de SGB signalés aux Etats-Unis en 2005 (Vaccin Menactra®). Finalement, le nombre de cas signalés était semblable à celui normalement attendu. [4]

Le vaccin anti-HPV, homologué depuis 2006, est également incriminé notamment suite à une vaste étude rétrospective de l'ANSM publiée en 2015 dans laquelle un risque accru de SGB a été identifié dans les 3 premiers mois suivant la vaccination. Ce risque est très faible et estimé à 1 cas pour 100 000 vaccinations. [5][9] Cependant, étant donné les limites des études de pharmaco-épidémiologie, la relation causale n'est pas établie, d'autant que les autres études disponibles (de plus petite taille) n'ont pas retrouvé ce lien.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES PROPOSES

Le mécanisme entre la vaccination et le possible risque de syndrome de Guillain-Barré est mal connu. Deux hypothèses sont mises en avant pour expliquer la possibilité d'une relation de cause à effet entre vaccination et les maladies auto-immunes de manière générale : [9]

La première serait une stimulation non spécifique du système immunitaire inné chez une personne ayant d'autres facteurs d'auto-immunité.

La seconde serait une parenté antigénique entre un constituant du vaccin et un constituant normal de l'organisme.

Les anticorps induits par la vaccination reconnaîtraient alors comme antigènes des constituants normaux de l'organisme. C'est ce qu'on appelle le principe du mimétisme moléculaire.

Cette deuxième hypothèse est notamment évoquée pour les vaccins grippaux. Certains de leurs composants tels que les hémagglutinines (antigènes à la surface du virus grippal) présentent une parenté avec les gangliosides contre lesquels sont dirigés les auto-anticorps présents dans le syndrome de Guillain-Barré. [8]

D'autres hypothèses supplémentaires ont été évoquées pour le vaccin pandémique contre la grippe porcine de 1976, mais aucune étude n'a trouvé de preuve en leur faveur. (voir l'étude de Halsey et al.[11] dans l'onglet SGB et vaccins anti-grippaux).

Sources

Littérature grise

1. 80c13b0df57cbfafa5551a115d8c402f.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur:http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80c13b0df57cbfafa5551a115d8c402f.pdf
2. NoteGuillainBarre.pdf. disponible sur : <http://www.grog.org/documents.html>
3. wer8304.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2008/wer8304.pdf>
4. OMS | Vaccin antiméningococcique conjugué et syndrome de Guillain-Barré [Internet]. WHO. [cité 18 juin 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/meningococcal/GBS/Dec_2005/fr/
5. OMS | Innocuité des vaccins contre le PVH [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/fr/
6. OMS | Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009 [Internet]. WHO. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/Jun_2009/fr/

7. Préoccupations liées au syndrome de Guillain-Barré | Sécurité des vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
8. vaccins_papillomavirus_et_syndromes_de_Guillain-Barre__gerer_les_incertitudes (1).pdf. Rev Prescrire 2016 ; 36 (392) : 427-432
9. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. 2015;92. Disponible sur [:file:///C:/Users/Corentin/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf](file:///C:/Users/Corentin/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf)
Revue systématique
10. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. Drug Saf. 2009;32(4):309-23. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
11. Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. Vaccine. 30 déc 2015;33 Suppl 5:F1-67. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

SGB et vaccins anti-grippaux

SGB ET VACCIN CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

La revue systématique et méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., mise à jour en février 2018, évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les adultes en bonne santé.[1] Concernant le SGB et les vaccins inactivés saisonniers : deux études de cohorte et une étude cas-témoin ont été incluses. Elles n'ont retrouvé aucune association statistiquement significative entre le SGB et les vaccins saisonniers inactivés dans les 6 semaines suivant l'inoculation, y compris pendant la grossesse.

La seconde méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., publiée en février 2018, étudie l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale chez les sujets âgés de plus de 65 ans.[2] Trois études de surveillance aux Etats-Unis ont été incluses. Le sur-risque retrouvé dans l'étude portant sur le vaccin pandémique de 1976 n'est pas retrouvé au cours des saisons suivantes selon les 2 autres études incluses (1982 et 1998) avec les vaccins saisonniers ne contenant pas la souche du vaccin pandémique.

La revue systématique de Spencer et al., publiée en 2017, passe en revue les effets indésirables liés aux vaccins. Concernant le vaccin contre la grippe saisonnière, les données de la littérature sont contradictoires, mais le vaccin contre la grippe peut augmenter légèrement le risque de SGB de 1 cas pour 1.25 millions de vaccins, ce qui est bien inférieur au risque de SGB suite à une infection grippale. La vaccination pourrait donc en réalité réduire l'incidence globale.[12]

La méta-analyse de Martin Arias et al., publiée en 2015, étudie l'association entre le syndrome de Guillain-barré (SGB) et les vaccins contre la grippe.[3] Les auteurs ont inclus 39 études observationnelles contrôlées : 16 sur les vaccins pandémiques, 22 sur les vaccins saisonniers et 1 sur les deux vaccins administrés simultanément. Concernant les vaccins saisonniers, la méta-analyse retrouve un risque très faible mais significatif de SGB avec un RR à 1.22 [IC95% : 1.01-1.48]. Ce risque est inférieur à celui des vaccins pandémiques estimé à 1.84 [IC95% : 1.36 - 2.50].

La revue systématique de Halsey et al., publiée en 2015, résume les données disponibles sur la sécurité des vaccins anti-grippaux chez l'enfant.[6] Concernant le SGB, les auteurs ont inclus 24 études : 9 études de cohortes, 3 cas-témoins, et 12 séries de cas auto-contrôlés. 11 études ont été conduites entre 1977 et 2008 concernant les vaccins saisonniers. La plupart des études n'ont pas trouvé de lien statistiquement significatif avec le SGB, à l'exception de 2 études (dont les risques restent nettement plus faibles que pour le vaccin pandémique de 1976) :

Une étude américaine sur la période 1992-1994 retrouve un RR à 1.7 [IC95% : 1.0-2.8] de SGB dans les 6 semaines suivant la vaccination ;

Une étude au Canada entre 1992 et 2004 retrouve un risque faible mais significatif de SGB avec RR = 1.45 [IC95% : 1.05-1.99] ;

L'IOM a examiné les preuves accumulées entre 1976 et 2008 et conclu que les preuves ne permettent pas d'accepter ou de rejeter un lien de causalité entre le vaccin antigrippal et le SGB.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis.[7] Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Concernant les vaccins saisonniers, l'IOM estimait en 2012 que les preuves étaient "inadéquates pour accepter ou rejeter" une relation causale avec le SGB. Deux études ultérieures incluses dans la revue n'ont pas retrouvé d'association statistiquement significative.

La revue systématique de Lehmann et al., publiée en 2010, étudie le lien entre SGB et l'infection par le virus de la grippe ou la vaccination anti-grippale.[9] Concernant les vaccins saisonniers, les auteurs ont inclus 9 études épidémiologiques provenant de différents pays suite à la vaccination A / H1N1 / New jersey de 1976. Ces dernières n'ont pas établi de risque significatif de SGB par les vaccins saisonniers pour la plupart. Les rares études retrouvant un risque significatif, le sur-risque était faible de l'ordre d'un cas supplémentaire par million de vaccinés.

La revue systématique de Haber et al., publiée en 2009, examine les preuves existantes en faveur ou non d'un lien de cause à effet entre différents vaccins et le SGB.[10] Ont été inclus par les auteurs 67 articles ainsi que les rapports de deux systèmes de pharmacovigilance. Concernant les vaccins saisonniers, 6 études ne retrouvent pas de risque significatif versus deux autres retrouvant un sur-risque (pour le vaccin anti-grippal de la saison 1990-91 et 1992-93). Les auteurs concluent que les études portant sur les vaccins anti-grippaux ont montré un risque de SGB faible ou nul.

La revue systématique de Schattner et al., publiée en 2005, recherche les manifestations auto-immunes déclarées pour chaque vaccin utilisé en routine.[11] Les auteurs estiment que les études suggèrent un lien entre SGB et vaccin saisonnier, avec un sur risque de 1 cas par million de personnes vaccinées.

SGB ET VACCINS CONTRE LES GRIPPES PANDÉMIQUES

La méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., mise à jour en février 2018, évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les adultes en bonne santé. [1]

Concernant le vaccin contre la grippe porcine de 1976, une étude de cohorte a été incluse et retrouve un sur-risque de 1 cas de SGB pour 100 000 vaccinations.

Concernant le vaccin pandémie A H1N1pdm09, une étude cas-témoins a été incluse regroupant 6 ensembles de données. Avant ajustement, le vaccin pandémie est associé à un risque accru de SGB dans les six semaines suivant la vaccination avec OR = 2.22 [IC95% : 1.14-4.31]. Cependant, après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion, l'analyse ne met plus en évidence de lien statistiquement significatif quelle que soit la durée prise en compte après la vaccination. Les auteurs concluent ne pas avoir trouvé de preuve d'une association entre les vaccins pandémiques H1N1 de 2009 et le SGB.

La seconde méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., publiée en février 2018, étudie l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale chez les sujets âgés de plus de 65 ans.[2] Trois études de surveillance aux Etats-Unis ont été incluses. Seule une étude de 1979 a étudié le vaccin contre la grippe porcine de 1976 A/ New jersey/ H1N1 et retrouve un sur-risque significatif de SGB avec RR = 5.2 [IC95% : 3.9-7] chez les plus de 64 ans.

La revue systématique de Spencer et al., publiée en 2017, passe en revue les effets indésirables liés aux vaccins. Concernant le vaccin contre la grippe porcine de 1976, le risque de syndrome de Guillain-Barré était augmenté de 4 à 8 fois, soit un risque d'un cas pour 100 000 personnes vaccinées. En revanche, une étude du vaccin antigrippal de 2009 n'a pas montré d'association similaire.[12]

La méta-analyse de Martin Arias et al., publiée en 2015, étudie l'association entre le SGB et les vaccins contre la grippe (saisonniers et pandémiques, à l'exclusion du vaccin antigrippal de 1976).[3] Les auteurs ont inclus 39 études observationnelles contrôlées : 16 sur les vaccins pandémiques, 22 sur les vaccins saisonniers et 1 sur les deux vaccins administrés simultanément. Les principaux résultats sont les suivants :

Concernant l'ensemble des vaccins anti-grippaux (saisonniers et pandémiques), la méta-analyse met en évidence une augmentation significative du risque de SGB : RR = 1.41 [IC95% : 1.20-1.66].

Ce sont les vaccins pandémiques qui semblent présenter le risque le plus élevé avec un RR = 1.84 [IC95% : 1.36 - 2.50] comparés aux vaccins saisonniers (RR = 1.22 [IC95% : 1.01-1.48]).

Il n'y avait pas de différence significative entre les vaccins pandémiques avec ou sans adjuvant.

Les auteurs concluent que les données de la méta-analyse mettent en évidence un risque faible de SGB mais tout de même significatif entre les vaccins anti-grippaux, et plus particulièrement les vaccins pandémiques.

La revue systématique de Halsey et al., publiée en 2015, résume les données disponibles sur la sécurité des vaccins anti-grippaux chez l'enfant.[6] Concernant le SGB, les auteurs ont inclus 24 études : 9 études de cohortes, 3 cas-

témoins, et 12 séries de cas auto-contrôlés. Bien que la revue cible les enfants, les auteurs estiment que les preuves sont insuffisantes pour conclure à un sur-risque de SGB chez l'enfant quel que soit le vaccin utilisé. En revanche, les conclusions tirées de la revue concernant les vaccins pandémiques sans restriction d'âge sont les suivantes :

Les vaccins anti-grippaux pandémiques (grippe porcine) de 1976 ont augmenté le risque SGB avec un 1 cas de SGB supplémentaire pour 100 000 vaccinés :

Le risque est maximal dans les 2 à 3 semaines suivant la vaccination, et celui-ci ne semble pas en lien avec le processus de fabrication.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'association entre SGB et ce vaccin en particulier :

- La première serait une contamination des oeufs utilisés dans la production des vaccins par la bactérie *Campylobacter jejuni*. Cependant, les études réalisées utilisant la méthode PCR n'ont pas trouvé de preuve en faveur de cette hypothèse.
- La deuxième serait une contamination par erreur des vaccins avec des protéines de myéline, mais les études n'ont pas trouvé de preuve concernant celle-ci.
- Enfin la troisième hypothèse, provenant d'étude sur souris, est la production d'un faible taux d'anticorps anti-gangliosides suite à la vaccination (par mimétisme moléculaire). Cependant, celle-ci a également lieu avec d'autres vaccins anti-grippaux qui n'ont pourtant pas été associés à un sur-risque de SGB.

Les vaccins pandémiques A (H1N1) de 2009 ont été responsables d'une augmentation des cas de SGB à un taux de 1 à 3 cas pour 1 million de doses délivrées dans les 6 semaines suivant la vaccination :

Cette conclusion provient de la méta-analyse de Salmon et al. (détaillé ci-dessous) et de la revue collaborative internationale (détaillée au paragraphe suivant) ayant les méthodologies les plus robustes. Toutes deux ont retrouvé un doublement du risque de SGB (risque relatif de 2.35 et 2.42) suite à la vaccination. En revanche, le risque n'était pas significatif chez les enfants dans les 2 études, probablement par manque de puissance dans cette sous-population.

La revue collaborative internationale est une vaste étude et méta-analyse incluant l'Australie, le Canada, la Chine, le Danemark, la Finlande, les Pays-Bas, l'Espagne, Singapour, le Royaume-Uni et les Etats-Unis. Cette dernière a révélé un risque accru de SGB après les vaccins pH1N1 de 2009 (avec ou sans adjuvants) avec une incidence relative = 2.42 [IC95%: 1.58-3.72]. En revanche, une étude cas-témoins européenne (Royaume-Uni, Danemark, Pays-bas, France et Suède) ne retrouve pas d'association significative entre SGB et le vaccin pH1N1 après ajustement.

Les preuves actuelles des études ne permettent pas de supporter l'hypothèse de la production d'anticorps anti-gangliosides, mais d'autres études seraient nécessaires sur ce point.

Au total, les auteurs estiment que les avantages du vaccin, comprenant le fait qu'il puisse prévenir le SGB provoqué par la grippe, l'emportent largement sur le très faible risque de SGB lié à la vaccination.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis.[7] Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Concernant le vaccin pandémique monovalent H1N1 de 2009, les auteurs ont inclus :

Une méta-analyse (Salmon et al.) de 6 systèmes de surveillance aux Etats-Unis retrouvant un sur-risque significatif de SGB de 1.6 cas par million de vaccinés.

Plusieurs études notamment en Californie (étude de 415 cas de SGB), en France (étude cas-témoin sur 1.225 sujets), en Australie (série de cas auto-contrôlés) et aux Etats-unis (série de cas auto-contrôlés sur 4.5 millions de doses) : aucune n'a mis en évidence d'association statistiquement significative.

Une étude en Europe qui a analysé la base de données EUdraVigilance et mis en avant un taux de déclaration de SGB variant de 6.87 [6.06-7.68] à 9.98 [6.81-13.16] cas par million de vaccinés pour les vaccins H1N1 avec adjuvants et sans adjuvants respectivement.

Les auteurs concluent en l'existence d'une preuve élevée d'une association entre SGB et le vaccin pandémique monovalent H1N1 de 2009 en se basant sur la méta-analyse. Le sur-risque est considéré comme "extrêmement rare", estimé à 1.6 cas par million de vaccinés.

La revue systématique de Cardenas et al., publiée en 2014, étudie tous les cas de complication neurologique survenus après l'infection grippale ou la vaccination contre le virus de la grippe A (H1N1)pdm09.[8] 104 articles ont été inclus représentant un total de 1636 patients ayant présentés une complication neurologique. Parmi eux, 287 correspondent à des cas post-vaccination (essentiellement des adultes : 250 cas) et 1349 à des cas post-infection grippale (essentiellement des enfants : 1256 cas) :

Parmi les 287 cas post-vaccination, la principale complication neurologique était le SGB ou une polyneuropathie (125 cas).

parmi les complications neurologiques rapportées, le SGB était statistiquement plus fréquent dans le groupe post-vaccination que dans le groupe post-infection (64.1 % VS 35.9%, $p=0.0001$).

En revanche, les cas mortels (60 cas) n'ont été observés que dans le groupe post-infection grippale ainsi que la majorité des séquelles neurologiques graves et permanentes (52 cas VS 2 cas).

Les auteurs concluent avoir trouvé plus de rapports de complications neurologiques suite à l'infection que suite à la vaccination. De plus, les complications sont moins graves dans le groupe post vaccination. L'étude n'évoque pas en revanche la possibilité d'une association ou relation de cause à effet entre vaccin et SGB.

La méta-analyse de Salmon et al., publiée en 2013, a pour objectif d'évaluer si le vaccin pandémique contre la grippe A (H1N1) 2009 a augmenté le risque de SGB aux Etats-Unis.[4] Les données proviennent de six systèmes de surveillance américains des effets indésirables, correspondant à 23 millions de personnes vaccinées. La méta-analyse montre que les vaccins inactivés contre la grippe A (H1N1)pdm09 sont associés à un risque légèrement accru de SGB (RR = 2.35 [IC95% ; 1.42-4.01]). Cela correspond à environ 1.6 cas supplémentaires de SGB par million de personnes vaccinées (variant de 1.05 cas chez les moins de 18 ans à 3.09 cas chez les plus de 65 ans). Les auteurs concluent toutefois que les avantages de la vaccination l'emportent largement sur les risques.

La méta-analyse et revue systématique de Yin et al., publiée en 2011, a évalué l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009.[5] 17 études ont évalué la sécurité du vaccin (dont une incluant les données de 2 systèmes de pharmacovigilance). Aucun cas de syndrome de Guillain-barré n'a été signalé.

Cependant, les auteurs précisent que les essais inclus étaient de taille relativement faible, ne permettant pas forcément la détection des effets indésirables rares qui nécessite une surveillance à l'échelle de la population.

La revue systématique de Lehmann et al., publiée en 2010, étudie le lien entre SGB et l'infection par le virus de la grippe ou la vaccination anti-grippale.[9] Les études épidémiologiques ont montré un sur-risque de SGB dans les 6 semaines ayant suivi la vaccination A/H1N1/New jersey de 1976 avec un risque relatif de 8.8 par rapport aux non-vaccinés, données confirmées par deux études épidémiologiques.

La revue systématique de Haber et al., publiée en 2009, examine les preuves existantes en faveur ou non d'un lien de cause à effet entre les vaccins et le SGB.[10] Ont été inclus par les auteurs 67 articles ainsi que les rapports de deux systèmes de surveillance des effets indésirables. Les auteurs concluent que les preuves les plus fortes en faveur d'une relation causale concernant le vaccin contre la grippe porcine A(H1N1) New jersey de 1976 avec un RR entre 4 et 8 (d'après les études observationnelles), soit un risque attribuable de 1 cas de SGB pour 100 000 personnes vaccinées.

La revue systématique de Schattner et al., publiée en 2005, recherche les manifestations auto-immunes déclarées pour chaque vaccin utilisé en routine. Les données présentées pour la grippe pandémique de 1976 sont les mêmes que celles décrites préalablement.[11]

AVIS DES INSTITUTIONS

Institutions françaises

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament - ex Afssaps) :

Concernant le vaccin contre la grippe porcine (A/H1N1) de 1976 : le risque de SBG attribuable au vaccin était de 1 cas pour 100.000 vaccinés pendant les 10 premières semaines suivant la vaccination. Cependant, les expertises réalisées postérieurement n'ont pas établi de façon certaine ce lien. [13]

Concernant le vaccin contre la grippe mexicaine (A/H1N1) de 2009 : 9 cas de SGB ont été rapportés pour 5.7 millions de français vaccinés, alors que le nombre attendu était de 42 cas si l'on se base sur l'incidence annuelle de 2.8 cas/100 000 habitants. Les données sont donc rassurantes. [17]

Concernant le vaccin contre la grippe saisonnière : plusieurs études ont été conduites et ne retrouvent pas d'association avec le syndrome de Guillain-Barré. Seule une étude, conduite aux Etats-Unis sur deux périodes de grippe saisonnière, a mis en évidence un risque très faible d'environ un cas pour 1 million de vaccinés. Or en France, où environ 1 700 patients sont hospitalisés chaque année pour un SGB, on estime que 4 à 7 cas de cette maladie surviennent pour 100 000 sujets grippés. L'ensemble des données suggère donc que le risque avéré de SGB découlant de la grippe est donc très supérieur au risque incertain de SGB suite à la vaccination.[13]

Selon le GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), malgré une vaccino-vigilance intensive et des enquêtes approfondies, il n'a jamais été démontré que les vaccins anti-grippaux inactivés utilisant des virus tués puissent provoquer un sur-risque de Syndrome de Guillain Barré. [14]

Selon Santé Publique France, à travers le guide des vaccinations de 2012, trois vaccins sont évoqués concernant la possibilité d'effets indésirables à type de syndrome de Guillain Barré: [18]

Le vaccin trivalent inactivé contre la grippe saisonnière, avec un risque d'un peu plus d'un cas additionnel pour 1 million de personnes vaccinées (selon une étude rétrospective Américaine en 1992-1993 et 1993-1994).

Le vaccin contre la rage (seulement Rabipur®: vaccin inactivé et produit sur des cellules d'embryons de poulet) pour lequel des cas de SGB d'évolution favorable sans aucune séquelle ont été très rarement rapportés.

Le vaccin anti-amarile, évènement qualifié de très rare.

- Institutions Internationales

Selon l'OMS et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) (relevé épidémiologique hebdomadaire de 2008, Rapport du GACVS de 2009 et les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de 2012) [15][16][17] :

Une association significative a été observée entre le SGB et le vaccin contre la grippe porcine en 1976 (risque estimé à environ 1 cas/100 000 vaccinations) aux Etats-Unis ainsi qu'avec les vaccins antirabiques préparés à partir de tissu nerveux. Les causes sous jacentes sont mal-connues.

Les études portant sur les vaccins antigrippaux saisonniers depuis 1976 n'ont établi soit aucune association avec le SGB, soit pour quelques-unes d'entre elles, qu'un très faible risque (1 cas/1 million de vaccinations). Il n'y a donc pas de preuve suffisante pour une association de causalité. Des études à grandes échelles pourraient être utiles pour préciser les risques du fait de la faible prévalence de la maladie. A noter que le SGB associé à la grippe est 4 à 7 fois plus fréquent que le SGB associé au vaccin.

D'autres cas ont été notifiés concernant les vaccins contre le vaccin anti-tétanique, les vaccins conjugués anti-méningococciques et le vaccin DTC. A ce jour, aucune relation de cause à effet n'a été établie entre le SGB et ces vaccins.

Institutions étrangères

Selon le CDC (Centers for Disease Control and prevention) aux Etats-Unis :

Le vaccin contre la grippe porcine de 1976, après réévaluation scientifique en 2003, semble avoir été à l'origine d'un risque accru de SGB d'environ un cas pour 100 000 vaccinés. Les scientifiques ont plusieurs théories sur la cause, mais la raison exacte du lien reste inconnue. [21][19]

En revanche, les vaccins grippaux inactivés contre la grippe saisonnière préparés à partir d'autres souches de virus n'ont pas été clairement associés à une fréquence accrue du SGB. [18] Les données varient d'une saison à l'autre, mais la plupart des nombreuses études effectuées ne retrouve pas d'association. Lorsque le risque était accru, il était faible et estimé entre 1 et 2 cas par millions de personnes vaccinées. Ce risque est bien

plus faible que le risque de complications sévères liées à la grippe pouvant être prévenues par la vaccination. [20][21]

Cependant, le CDC estime qu'il semble prudent pour les personnes ayant un antécédent de SGB survenu dans les six semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure d'éviter la re-vaccination contre la grippe. [19]

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. [22] Concernant le vaccin contre la grippe saisonnière, l'IOM a inclus 21 études mais n'a tenu compte que des 9 études les plus fiables méthodologiquement. Prises ensemble, les neuf études contrôlées n'ont pas confirmé que la vaccination antigrippale saisonnière est associée au SGB. La conclusion de l'IOM est que les preuves sont inadéquates pour accepter ou rejeter un lien de cause à effet entre le vaccin et le SGB. En effet, bien que le poids des preuves épidémiologiques ne soutienne pas un lien de causalité au cours des 30 dernières années, une association ne peut être exclue avec certitude, en particulier pour les futures souches vaccinales (du fait de la variabilité des souches chaque année).

SOURCES

Méta-analyses

- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. In: The Cochrane Library [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cité 4 juill 2018]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine*. 17 juill 2015;33(31):3773-8. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
- Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet*. 27 avr 2013;381(9876):1461-8. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I, Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. sept 2011;5(5):299-305. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- Cárdenas G, Soto-Hernández JL, Díaz-Alba A, Ugalde Y, Mérida-Puga J, Rosetti M, et al. Neurological events related to influenza A (H1N1) pdm09. *Influenza Other Respir Viruses*. mai 2014;8(3):339-46. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- Lehmann HC, Hartung H-P, Kieseier BC, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. sept 2010;10(9):643-51. (Prisma ●○●○; Amstar ●○●○)
- Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf*. 2009;32(4):309-23. (Prisma ●●○; Amstar ●○●○)
- Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*. 10 juin 2005;23(30):3876-86. (Prisma ●●○; Amstar ●○●○)
- Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician*. 15 juin 2017;95(12):786-94. (Prisma ●○●○; Amstar ●○●○)

Littérature grise

- Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*. 30 déc 2015;33 Suppl 5:F1-67. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 80c13b0df57cbfefe5551a115d8c402f.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80c13b0df57cbfefe5551a115d8c402f.pdf

14. NoteGuillainBarre.pdf. disponible sur : <http://www.grog.org/documents.html>
15. wer8304.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur:<http://www.who.int/wer/2008/wer8304.pdf>
16. July_2014_Influenza_final_FR.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
17. OMS | Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009 [Internet]. WHO. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/Jun_2009/fr/
18. 1133.pdf [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur:<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
19. Pinkbook | Influenza | Épidémiologie des maladies évitables par la vaccination | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
20. Vaccines: Vac-Gen/Side Effects [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>
21. Préoccupations liées au syndrome de Guillain-Barré | Sécurité des vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
22. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

SGB et vaccins anti-HPV

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La méta-analyse de Mouchet et al., publiée en 2018, évalue le risque de développer une maladie démyélinisante à la suite de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV). 25 études ont été incluses, dont 11 études épidémiologiques contrôlées dans la méta-analyse. La méta-analyse concernant le risque de syndrome de Guillain Barré n'a pas pu être effectuée du fait du faible nombre d'études incluses. Les Odds Ratio des 2 études étaient de 1.26 [IC 95% : 0.55 à 2.92] et de 4.00 [IC 95% : 1.84 à 8.69].[7]

La revue systématique de Vichnin et al., publiée en 2015, évalue l'innocuité du vaccin quadrivalent anti-HPV (6/11/16/18 - Gardasil) au cours des neuf années qui ont suivi son homologation en 2006.[1] Les résultats proviennent des études de pharmacovigilance dites "actives" et "passives". Après une analyse approfondie notamment sur le SGB, les études d'innocuité commanditées par les autorités de santé ou les laboratoires ainsi que les programmes de surveillance passive de différents pays ne retrouvent pas d'augmentation de l'incidence de SGB par rapport au taux de base. Les auteurs concluent que le vaccin anti-HPV quadrivalent présente un profil d'innocuité favorable.

La revue systématique de Stillo et al., publiée en 2015, analyse les effets indésirables du vaccin anti-HPV quadrivalent notifiés en pré-licence et en post-AMM. Seules les études post-AMM ont traité du SGB :[2]

2 études décrivent un taux plus élevé de déclaration de SGB chez les filles vaccinées. En opposition, 3 autres études rapportent que la survenue de SGB après la vaccination contre l'HPV ne suggère pas une association causale ; Une autre étude cas-témoin de grande ampleur sur des jeunes filles n'a retrouvé aucun cas de SGB. Une étude, basée sur les données du système de pharmacovigilance VSD («Vaccine Safety Datalink») sur plus de 600 000 doses de vaccin, n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le SGB et la vaccination anti HPV quadrivalente.

Selon le CDC, le nombre de syndrome de Guillain Barré déclaré au VAERS est compatible avec le nombre de syndrome de Guillain Barré attendu pour cette tranche d'âge.

La revue systématique d'Angelo et al., publiée en 2014, étudie la sécurité du vaccin anti-HPV bivalent (16/18 - Cervarix) après plus de 4 ans d'utilisation.[3] Les notifications spontanées issues de la pharmacovigilance passive de pays du monde entier n'ont pas retrouvé d'excès d'incidence du SGB suite à la vaccination (taux de 0.048 cas pour 100 000 doses de vaccin distribuées). En effet, les taux d'incidence de SGB, quelle que soit la tranche d'âge, étaient inférieurs ou égaux à ceux attendus par rapport aux données de la population générale.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Concernant le vaccin anti-HPV, les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'association avec le SGB avec une preuve modérée.

La revue systématique de Pomfret et al., publiée en 2011, évalue l'efficacité et les effets indésirables du vaccin anti-HPV quadrivalent.[5]

Selon les données post-AMM récoltées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) : 11 916 déclarations ont été effectuées sur les 23 millions de doses distribuées jusque fin 2008 aux États-Unis. 6% étaient des effets secondaires sévères (incluant le SGB). Les auteurs dénombrent 31 déclarations de SGB, dont 10 seulement ont été confirmées. Le taux de SGB retrouvé correspond au taux attendu en population générale dans cette tranche d'âge.

De plus, les autres systèmes de surveillance des vaccins (le « Vaccine Safety Datalink » et le « Project and the Clinical Immunization Safety Assessment ») n'ont pas retrouvé de lien entre le SGB (et autres troubles du système nerveux central ou périphérique) et le vaccin anti-HPV.

La revue de Slade et al., publiée en 2009, étudie l'ensemble des effets indésirables déclarés au VAERS. 12 424 déclarations ont été reçu entre début 2006 et fin 2008, dont 6.2% concernait des effets indésirables graves.[6] Concernant le SGB, le taux de déclaration pour 100 000 doses distribuées était de 0.2 cas avec 42 cas déclarés, mais seulement 12 cas ont pu être confirmés. Ce taux est inférieur au taux d'incidence de base du SGB des femmes de 9 à 26 ans estimé à 1.57/100 000 par an.

AVIS DES INSTITUTIONS

Institutions françaises

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) après vaccination contre les infections à HPV apparaît probable. [10][11] Ces données proviennent de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie en 2014. Il s'agit d'une cohorte de 2.2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, dont 840 000 ont été vaccinées contre les infections à HPV (gardasil ou Cervarix). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'incidence de 14 maladies auto-immunes suite à la vaccination anti-HPV :

Une augmentation significative du risque de SGB a été retrouvée, estimée entre 1 et 2 cas pour 100 000 filles vaccinées quelle que soit le vaccin utilisé (21 cas dans le groupe vacciné contre 19 dans le groupe non vacciné soit $RR=4,00$ [IC95% : 1,84-8,69]).

L'association entre la vaccination et le SGB était très marquée au cours des 3 mois suivant la dernière dose de vaccin, puis tendait à diminuer. Ce risque reste cependant faible.

En revanche, il n'y avait pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes lorsqu'on regroupe l'ensemble des 14 pathologies ($RR = 1,07$ [IC95% : 0,99-1,16]). [11]

Les deux institutions estiment, compte tenu de la rareté de la maladie, que les résultats de l'étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour ces vaccins. [10]

Institutions internationales

Selon l'OMS, le GACVS (Comité consultatif Mondial de la Sécurité Vaccinale) a examiné à plusieurs reprises les données d'innocuité concernant les vaccins contre le HPV.

En 2015, celui-ci s'est intéressé aux données de la vaste étude rétrospective de l'ANSM retrouvant un risque accru de SGB dans les 3 premiers mois suivant la vaccination. Ils estiment que ce risque est faible (1 cas pour 100 000) et nécessite des études complémentaires afin de mieux estimer l'ampleur du risque. [8]

En 2017, le GACVS s'est à nouveau réuni afin d'examiner les dernières données: [9]

Une étude au Royaume-Uni en 2017 concernant 10.4 millions de doses administrées n'a relevé aucune augmentation significative du risque de SGB quelles que soit la dose, la période et la marque du vaccin.

Plusieurs études effectuées aux Etats-unis basées sur la déclaration des effets indésirables sur plus de 60 millions de doses jusqu'à 2015 ne retrouvent également aucune association entre le SGB et le vaccin anti-HPV. Ces études britanniques et américaines ont conclu, sur la base de leurs données, qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu.

Enfin, une revue systématique des événements indésirables graves suite aux vaccins anti-HPV a été commanditée en 2017 par l'OMS. Les données préliminaires relatives à 73 697 individus n'ont pas mis en évidence de différence significative entre vaccinés et non vaccinés.

Le GACVS estime avoir ainsi accumulé une quantité considérable de données sur l'innocuité des vaccins anti-HPV. Il exprime la crainte que l'attention reste focalisée sur des rapports de cas fallacieux et allégations non substantiées pouvant avoir un impact négatif sur la couverture vaccinale. [10]

Institutions étrangères

Selon le CDC, le suivi des effets secondaires du Gardasil entre 2006 et 2015 aux Etats-unis n'a mis en évidence qu'un cas de SGB sur 2.7 millions de doses administrées montrant que le risque reste très rare. Le suivi actuel du gardasil 9 n'a pas mis en évidence de signal de sécurité concernant le SGB. [12]

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États Unis, via le «Committee to Review Adverse Effects of Vaccines», publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. [13] Concernant le vaccin anti-HPV, 3 études ont été examinées mais non retenues du fait de l'absence de population témoin non-vaccinée et de l'utilisation de système de pharmacovigilance passive uniquement. L'IOM conclut que les preuves épidémiologiques sont insuffisantes ou absentes pour évaluer une association ainsi qu'une relation causale entre le vaccin anti-HPV et le SGB.

SOURCES

Revue systématique

- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2015;34(9):983-91. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf.* Mai 2015;14(5):697-712. (Prisma ●○○○; Amstar ○○)
- Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2014;23(5):456-65. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
- Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoepidemiology. *J Clin Pharm Ther.* Fév 2011;36(1):1-9. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 19 août 2009;302(7):750-7. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
- Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* juin 2018;132:108-18. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●) Littérature grise
- OMS | Innocuité des vaccins contre le PVH [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/fr
- OMS | Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV [Internet]. WHO. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/fr/
- Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>
- Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. 2015;92. Disponible sur : file:///C:/Users/Corentin/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf

12. FAQs about HPV Safety | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>

13. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

SGB et autres vaccins

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. [1] Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality. Les auteurs, qui se sont principalement basés sur le rapport de l'IOM de 2012 et quelques études ultérieures, concluent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à une association causale avec le SGB concernant les vaccins contre l'hépatite B, la varicelle et le méningocoque.

La revue systématique de Haber et al., publiée en 2009, examine les preuves existantes en faveur ou non d'un lien de cause à effet entre différents vaccins et le SGB. Ont été inclus par les auteurs 67 articles ainsi que les rapports de deux systèmes de surveillance des effets indésirables. Les principaux résultats et conclusions présentés par les auteurs sont :[2]

Concernant les vaccins anti-rabiques :

Deux formulations anciennes de vaccin antirabique cultivées dans les tissus cérébraux de mammifères ont été associées à un risque accru de SGB estimé à 1 cas sur 7500 vaccinés. Cela a conduit à l'arrêt d'utilisation de ces vaccins aux États-Unis et dans d'autres pays en 1980.

En revanche, les nouvelles formulations dérivées des cellules embryonnaires de poulet ne semblent pas associées au SGB puisque le taux de SGB suivant la vaccination n'est pas supérieur à celui de la population générale.

Concernant le vaccin anti-poliomyélite oral (VPO):

Les anciennes conclusions de l'"Institute of Medicine" (IOM), suite à une recrudescence de SGB concomitant à une campagne de vaccination nationale en Finlande dans les années 1970, étaient en faveur d'une relation causale avec le vaccin VPO.

Depuis, les études épidémiologiques récentes et les campagnes de vaccination de masse de différents pays (notamment en Amérique du Sud) n'ont trouvé aucune corrélation entre le vaccin anti-poliomyélite oral et le SGB.

Concernant les vaccins contenant l'anatoxine tétanique :

Suite à plusieurs rapports de cas, l'IOM a estimé en 1994 qu'il y avait suffisamment de preuves pour suggérer un lien causal entre la toxine tétanique et le SGB, malgré l'absence d'études contrôlées (ne permettant pas d'estimer ainsi l'incidence).

Depuis, les études épidémiologiques récentes dont une étude de grande ampleur américaine n'ont trouvé aucune corrélation entre l'anatoxine tétanique et le SGB.

Concernant le vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque :

Les préoccupations proviennent de rapports de cas signalés au système de pharmacovigilance américain (VAERS) concernant le vaccin Menactra® en 2005, suite à sa recommandation chez l'adolescent. Une augmentation du taux d'incidence relative est retrouvée : IRR = 1.78 [IC95% : 1.02-2.85] dans les six semaines suivant la vaccination. Ce risque reste très faible puisqu'il correspond à un cas supplémentaire de SGB pour un million de personnes vaccinées.

Cependant, le résultat reste à interpréter avec précaution du fait des limites du VAERS. De plus, le manque d'études épidémiologiques contrôlées ne permet pas de conclure à une association causale.

Concernant les autres vaccins comprenant le ROR, hépatite B, Haemophilus influenzae B, fièvre jaune, encéphalite japonaise et la coqueluche :

Les données disponibles proviennent de rapports de cas isolés ou sur de très petits groupes qui ne permettent pas de tirer de conclusion sur un lien de causalité. De plus, les études de pharmacovigilance à grande échelle ne retrouvent pas d'association significative entre le SGB et ces vaccins.

La revue systématique de Schattner et al., publiée en 2005, recherche les manifestations auto-immunes déclarées pour chaque vaccin utilisé en routine.[3] Les vaccins qui ont fait l'objet d'un signalement de cas de SGB sont :

Le vaccin contre l'hépatite B, dont les différents comités d'examen indépendants n'ont finalement pas trouvé de lien évident entre le vaccin anti-VHB et les manifestations auto-immunes

Le vaccin ROR, dont les campagnes de vaccination de masse n'ont pas retrouvé d'association avec le SGB.

Le vaccin anti-poliomyélite oral suite à la campagne de vaccination en Finlande, mais dont la réanalyse des données et une étude en Californie n'ont pas permis de retrouver d'association.

Le vaccin contre la varicelle.

AVIS DES INSTITUTIONS

Institutions françaises

Selon Santé Publique France, à travers le guide des vaccinations de 2012, trois vaccins sont évoqués concernant la possibilité d'effets indésirables à type de syndrome de Guillain-Barré:[5]

Le vaccin trivalent inactivé contre la grippe saisonnière, avec un risque d'un peu plus d'un cas additionnel pour 1 million de personnes vaccinées, repris selon une étude rétrospective américaine en 1992-1993 et 1993-1994.

Le vaccin contre la rage (seulement Rabipur®: vaccin inactivé et produit sur cellules d'embryons de poulet) pour lequel des cas de SGB d'évolution favorable sans aucune séquelle ont été très rarement rapportés.

Le vaccin anti-amarile, évènement qualifié de très rare

Institutions internationales

Selon l'OMS et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) [4] : d'autres cas ont été notifiés concernant les vaccins contre le vaccin anti-tétanique, les vaccins conjugués anti-méningococciques et le vaccin DTC (Diphthérie-Tétanos-Coqueluche). A ce jour, aucune relation de cause à effet n'a été établie entre le SGB et ces vaccinations.

Institutions étrangères

La revue de l'"Institute of Medicine" (IOM) des États Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. [6] Plusieurs vaccins ont fait l'objet d'analyse concernant le risque de SGB : le vaccin ROR (5 études), le vaccin contre la varicelle (1 étude), le vaccin contre l'hépatite A (aucune étude), le vaccin contre l'hépatite B (5 études), le vaccin DT-Coqueluche (4 études), le vaccin contre le méningocoque C (2 études). Pour tous les vaccins cités, l'IOM a conclu que les preuves épidémiologiques sont insuffisantes ou absentes pour évaluer une association avec le SGB.

SOURCES

Revue systématique

1. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009;32(4):309-23. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
3. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine.* 10 juin 2005;23(30):3876-86. (Prisma

●●○ ; Amstar ●○)

Littérature grise

4. wer8304.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2008/wer8304.pdf>
5. 1133.pdf [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
6. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

SURCHARGE DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET VACCINATIONS

En Bref

A la naissance, le système immunitaire du nouveau-né est naïf. Il acquiert une protection acquise passive via les anticorps maternels transmis pendant la période foetale et pendant l'allaitement maternel. Cette protection est efficace les premières semaines de vie mais tend à disparaître en quelques mois. De plus, le nouveau-né dispose d'un système immunitaire partiellement déficient, le rendant plus susceptible à certaines infections et aux formes sévères. Il va progressivement acquérir l'ensemble de ses capacités en quelques années. La vaccination lui permet d'acquérir une protection efficace pendant cette période de transition où le nourrisson est vulnérable.

L'hypothèse de la surcharge immunitaire par les vaccinations multiples est une crainte compréhensible mais infondée. Théoriquement, on estime que le système immunitaire du nouveau-né serait capable de répondre à 10 000 vaccins simultanés. Si l'ensemble des vaccins recommandés chez le nourrisson étaient administrés en une seule fois, ils n'utiliseraient que 0.1% des capacités du système immunitaire. De plus, bien que le nombre d'injections ait augmenté ces dernières années, le nombre d'antigènes total ne cesse de diminuer. Il faut également rappeler que la stimulation immunitaire par les vaccins, dans les premiers mois de vie, ne constitue qu'une faible part de l'ensemble des antigènes environnementaux auxquels le nourrisson est exposé. La réponse immunitaire aux vaccins combinés est similaire à celle qu'on obtiendrait en administrant chaque vaccin séparément. Enfin, la susceptibilité aux autres infections, sous-entendue par la crainte de l'affaiblissement du système immunitaire, n'est pas retrouvée dans les études.

De nombreux parents sont inquiets sur l'impact des vaccins combinés sur le système immunitaire. On accuse parfois ces vaccins combinés de surcharger le système immunitaire du nouveau né, entraînant une phase d'immunosuppression et le rendant alors plus sensible aux autres infections.

Les capacités du système immunitaire du nourrisson

Le nombre de lymphocytes B et T circulants par microlitre de sang est 3 à 4 fois supérieur chez le nouveau-né comparativement à l'adulte. Il diminue progressivement dès la première année de vie pour atteindre des valeurs proches de celles observées chez le jeune adulte dès l'âge de 5 ans. Avec l'âge et les stimulations environnementales, les lymphocytes B et T (exclusivement naïfs à la naissance) se convertissent progressivement en lymphocytes mémoires. [2], [4]

L'IMMUNITE PASSIVE MATERNELLE [2], [3], [4]

Le nouveau né ne fabrique pas d'anticorps à la naissance. Le passage transplacentaire au 3ème trimestre lui apporte des IgG d'origine maternelle. Après la naissance, l'allaitement maternel lui apporte essentiellement des IgA sécrétoires (participant au système immunitaire des muqueuses).

Cette immunité passive a deux limites : elle est transitoire (durée variant en fonction du pathogène, avec une durée maximale de 6 mois) et elle est partielle (elle ne protège l'enfant que vis-à-vis des pathogènes contre lesquels la mère est elle-même immunisée).

LES FAIBLESSES DU SYSTEME IMMUNITAIRE DU NOUVEAU-NE [2], [4]

L'immunité humorale « T-indépendante », utile pour les antigènes polysaccharidiques (contenus dans *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*), n'apparaît qu'à l'âge de 2 ans. Ceci explique la grande susceptibilité des nourrissons à ces infections.

L'immunité humorale « dépendante des lymphocytes T » est utile pour les antigènes protéiques. Ce système est partiellement déficient avant deux mois. Ainsi les vaccins protéiques engendrent un taux d'anticorps protecteurs seulement après l'âge de 2 mois.

L'immunité cellulaire est également déficiente : les cellules NK n'ont que 50% de leur activité fonctionnelle ; ceci explique la sévérité et l'évolution rapide des infections par des germes à réplication intra-cellulaire chez le nouveau-né (VIH, CMV, HSV2, VRS, mycobactérium tuberculosis).

LES PARTICULARITES DE LA VACCINATION CHEZ LES NOUVEAUX-NES [3], [4]

La vaccination du nouveau-né doit faire face à deux mécanismes qui pourraient limiter son efficacité : l'immaturité du système immunitaire du nouveau-né et la potentielle inhibition de la réponse immunitaire vaccinale par les anticorps transmis par la mère.

Pour contourner le déficit de l'immunité humorale « T-indépendante » : les polysaccharides vaccinaux sont « conjugués » à une protéine porteuse reconnue par le système T-dépendant, dont l'action est renforcée grâce aux adjuvants.

Concernant l'immunité passive maternelle, les recherches sont toujours en cours pour étudier comment cette immunité acquise passivement interfère avec les vaccinations du nouveau-né. Les données récentes semblent indiquer une interférence gênant la maturation des lymphocytes B.

Sources

Revue systématique

1. Hulsey E, Bland T. Immune overload: Parental attitudes toward combination and single antigen

vaccines. Vaccine. 21 mai 2015;33(22):2546-50. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
Revue narrative

2. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. janv 2002;109(1):124-9.

Littérature grise

3. L'avancée des connaissances en immunologie pourrai... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur:

<https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>

4. Développement du système immunitaire à la naissance.pdf [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur:

<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>

La crainte d'une surcharge du système immunitaire

LES VACCINATIONS MULTIPLES RISQUENT-ELLES DE SURCHARGER LE SYSTEME IMMUNITAIRE DU NOUVEAU-NE ?

La quantité d'antigènes contenue dans les vaccins ne fait que décroître

Selon la revue narrative de Offit et al., publiée en 2002, même si le nombre de vaccins augmente, la quantité d'antigènes ne fait que diminuer. On comptait plus de 3000 antigènes en 1960 pour les 5 vaccins, alors qu'en 2000 on ne compte que 123 à 126 antigènes pour les 11 vaccins cités dans l'étude. [3]

De plus, les auteurs de la revue systématique de Hulsey et al. [1] publiée en 2015 et de la revue narrative de Gerber et al. [5] publiée en 2009, rappellent que la quantité d'antigènes contenue dans un vaccin est considérée comme faible comparée à la quantité d'antigènes de l'environnement à laquelle le nourrisson est exposé quotidiennement.

Cet argument est repris sur le site du CDC, dans un document destiné aux parents. Le CDC rappelle l'exposition environnementale permanente des nourrissons avec les bactéries et les virus. Les maladies bénignes exposent aussi à des antigènes : un rhume peut exposer le nourrisson jusqu'à 10 antigènes, une angine streptococcique peut exposer l'enfant à 25-50 antigènes. Chaque vaccin contient entre 1 et 69 antigènes. Un nourrisson complètement vacciné aux Etats-Unis (avec le calendrier de 2018) aura reçu avant ses 2 ans un total de 315 antigènes par la vaccination. [7]

Les capacités du système immunitaire sont plus importantes que la stimulation vaccinale

Dans la revue narrative de Offit et al., publiée en 2002, les auteurs estiment le nombre de vaccins auquel le système immunitaire du nourrisson serait capable de répondre en une seule fois. En estimant la quantité nécessaire d'anticorps pour avoir une protection efficace, que chaque vaccin contient 100 antigènes et que 10 millions de lymphocytes B circulent par ml de sang, alors le système immunitaire du nouveau-né serait capable de répondre à 10 000 vaccins en une fois. En prenant en compte les 11 vaccins recommandés aux Etats-Unis lors de l'étude, ils estiment que s'ils étaient administrés en une fois, ils utiliseraient 0.1% du système immunitaire du nouveau-né. De plus, comme le système immunitaire est en constant renouvellement, les vaccinations n'épuisent même pas une partie des capacités de ce système. [3]

La réponse immunitaire au vaccin est similaire entre les vaccins combinés et les vaccins administrés séparément

Selon la revue narrative de Offit et al., publiée en 2002, si les vaccins surchargent le système immunitaire, la réponse vaccinale aux vaccinations multiples serait plus faible que celle des vaccins individuels administrés à différents moments. Or, les auteurs citent plusieurs études montrant la similarité des réponses immunitaires humorales quand les vaccins sont administrés ou non au même moment. [3]

Selon la revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2002, les vaccinations multiples peuvent théoriquement diminuer la réponse immunitaire individuelle de chaque vaccin par plusieurs mécanismes : l'interférence immunitaire, la réactivité croisée des lymphocytes, la compétition pour la présentation de l'antigène, etc. Ces mécanismes peuvent théoriquement provoquer un risque accru d'infections. [2]

L'OMS, via un rapport de la réunion du GACVS (comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale) de 2006, contredit également l'hypothèse d'un affaiblissement du système immunitaire du nouveau-né par surcharge. Il différencie cette hypothèse d'affaiblissement de celle de l'interférence vaccinale. L'interférence vaccinale est le fait que la réponse immunitaire induite par un vaccin soit limitée du fait des interactions liées aux vaccins associés. Ce phénomène est complexe et lié à plusieurs facteurs : le calendrier vaccinal (vaccination des nourrissons ou à un âge plus avancé, schéma accéléré, etc.), l'état nutritionnel, les pathogènes environnementaux ; qui diffèrent en fonction de chaque pays. Mais, concernant l'hypothèse de l'affaiblissement : « les données disponibles examinées par le GACVS ne viennent pas conforter l'hypothèse selon laquelle les vaccins, tels qu'ils sont utilisés actuellement, affaiblissent le système immunitaire ou lui sont nocifs. » [8]

La revue narrative de Nicoli et al., publiée en 2017, confirme l'existence d'un risque d'interférence (et non de surcharge) entre les vaccins, pouvant être positif ou négatif pour la réponse immunitaire vaccinale. Les calendriers vaccinaux actuels sont donc testés afin de prendre en compte ce risque d'interférence. Par exemple, il a été initialement noté une interférence vaccinale négative lors de l'administration combinée du vaccin ROR et varicelle (recommandée dans certains pays), diminuant ainsi l'immunogénicité de ces vaccinations. Ce problème a été corrigé en modifiant les doses de certains composants pour garantir une immunogénicité satisfaisante. [4]

La vaccination d'un nourrisson souffrant de pathologie bénigne est possible sans « surcharger » son système immunitaire

Cf. Les fausses contre indications : l'enfant est malade lors du RDV (en cours).

LES VACCINATIONS MULTIPLES AFFAIBLISSENT-ELLES LE SYSTEME IMMUNITAIRE ?

L'hypothèse d'un affaiblissement ou d'un dysfonctionnement du système immunitaire par les vaccinations multiples fait craindre deux conséquences : une augmentation des maladies allergiques ou auto-immunes (par « dérèglement » de ce système) ou une augmentation de la susceptibilité aux autres infections.

Une augmentation des maladies allergiques ou auto-immunes ?

Cf. page sur l'immunité naturelle VS vaccinale (en cours).

Une augmentation de la susceptibilité aux infections ?

Selon la revue narrative de Offit et al., publiée en 2002, il existe une altération de certaines fonctions des lymphocytes T in vitro à la suite de certains vaccins (et donc une potentielle immunosuppression transitoire). Cependant, les auteurs estiment qu'elle n'engendre pas d'augmentation des infections dans les suites de la vaccination. Les auteurs citent une étude menée en Allemagne sur 496 enfants qui retrouve au contraire une diminution des infections (prévenues ou non par la vaccination) chez les enfants vaccinés comparés aux enfants non vaccinés. De plus, les auteurs argumentent que certaines sur-infections, liées à l'affaiblissement du système immunitaire par une infection dite « naturelle », sont prévenues par la vaccination (ex : la pneumonie post-grippale évitée par la vaccination anti-grippale). [3]

La revue narrative de Gerber et al., publiée en 2009, conclut également que les vaccinations multiples n'affaiblissent pas cliniquement le système immunitaire. [5]

Dans la revue systématique de Hulsey et al., publiée en 2015, les auteurs citent une étude ne retrouvant pas d'augmentation des admissions à l'hôpital pour des infections bactériennes ou virales sévères chez les enfants vaccinés par le ROR dans les 90 jours. [1]

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2002, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccinations. Concernant l'hypothèse d'un affaiblissement du système immunitaire et par conséquent de l'augmentation du risque infectieux, 5 études de cohorte ou cas-témoins et 1 essai randomisé ont été inclus. Le comité conclut que les données épidémiologiques et cliniques sont en faveur d'un rejet d'un lien de causalité entre les vaccinations multiples et un risque accru d'infections. Cependant, des mécanismes biologiques peuvent théoriquement augmenter le risque infectieux (cf. ci-dessous). [2]

Cet notion est reprise sur le site mesvaccins.net [6] et dans la revue narrative de Nicoli et al., publiée en 2017 [4]. Selon le type de la réponse immunitaire induite par le vaccin, il peut y avoir un effet sur les infections hétérologues (c'est-à-dire non directement ciblées par la vaccination). Par exemple, les réponses aux antigènes vaccinaux peuvent offrir une protection croisée contre d'autres antigènes viraux ou des virus de la même famille. Par ailleurs, l'autre mécanisme pouvant expliquer la diminution des infections hétérologues est l'éviction des effets immunosuppresseurs

de certains pathogènes comme la varicelle, la grippe ou la rougeole (Cf page sur l'efficacité du vaccin contre la rougeole). Les vaccins contre le BCG et le ROR stimulent la production de macrophages, de monocytes et de lymphocytes, ce qui est associé dans certaines études à une diminution des infections (notamment respiratoires) et même un taux de mortalité plus faible. A l'inverse le vaccin DT-coqueluche est associé à une réponse immunitaire Th2 qui pourrait augmenter la sensibilité aux infections (mais les résultats sont contradictoires dans les études citées). Concernant le problème d'interférence vaccinale qui se pose pour les vaccins combinés, les auteurs rappellent que les schémas de vaccination sont testés pour éviter ce risque.

De plus, selon [la revue narrative de Nicoli et al.](#), les études citées montrent que les enfants avec une couverture vaccinale complète ont un taux de mortalité plus faible et ont un meilleur état de santé en général (en comparaison aux enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés). [4]

ET SI L'ENFANT AVAIT UN SYSTEME IMMUNITAIRE DEFICIENT ?

Selon [la revue narrative de Offit et al.](#), publiée en 2002, les enfants présentant une immunodéficience pourraient présenter des infections disséminées après l'administration de vaccins vivants. Cependant, la plupart des immunodéficiences sévères sont repérées dans les 6-8 premiers mois de vie, alors que les premiers vaccins vivants ne sont administrés qu'à partir de l'âge de 12 mois. De plus, ce risque d'infection sévère est plus important pour les infections naturelles que pour les vaccins vivants dont les germes sont atténués. [3]

Sources

Reuves systématiques

- Hulsey E, Bland T. Immune overload: Parental attitudes toward combination and single antigen vaccines. *Vaccine*. 21 mai 2015;33(22):2546-50. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
- Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Multiple Immunizations and Immune Dysfunction [Internet]. Stratton K, Wilson CB, McCormick MC, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220493/> Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○

Reuves narratives

- Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. janv 2002;109(1):124-9.
- Nicoli F, Appay V. Immunological considerations regarding parental concerns on pediatric immunizations. *Vaccine*. 25 2017;35(23):3012-9.

- Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2009;48(4):456-61.

Littérature grise

- L'avancée des connaissances en immunologie pourrai... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>
- Multiple Vaccines and the Immune System | Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/multiple-vaccines-immunity.html>
- OMS | Surcharge immunogène [Internet]. WHO. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/immune_overload/Jun_2006/fr/

MORT SUBITE DU NOURRISSON ET VACCINATIONS

En Bref

Le pic d'incidence du SMSN (Syndrome de Mort Subite du Nourrisson) se situe entre le 2^e et 5^e mois de vie, correspondant également à la période des premières vaccinations. Cette association temporelle, associée au signalement de plusieurs décès (4 cas) survenus chez des nourrissons au décours de la vaccination hexavalente entre 2000 et 2003, a mené à une polémique en Allemagne en 2003.

Les revues et méta-analyses, peu nombreuses, concluent non seulement en l'absence d'augmentation du risque de SMSN dans les jours suivant la vaccination, mais aussi en la réduction significative du risque global de SMSN chez les enfants vaccinés par un vaccin contenant DTCa. Les autorités confirment également l'absence de lien et précisent que le rapport bénéfice / risque demeure favorable.

A savoir que le vaccin à l'origine de la polémique était Hexavac^o, qui a, depuis, été retiré du marché en raison de la faible immunogénicité du composant de l'hépatite B.

D'un point de vue de la terminologie, il convient de distinguer : (*cf lexique*)

La Mort Inattendue du Nourrisson (MIN) ou *Sudden unexpected infant death* en Anglais (SUDI ou SUID). Il s'agit de tout décès survenu brutalement chez un nourrisson que rien, dans ses antécédents, ne laissait prévoir. Elle regroupe plusieurs situations de décès, dont les morts inattendues et inexplicables à l'autopsie (c'est à dire la mort subite du nourrisson).

Le syndrome de Mort Subite du Nourrisson (MSN / SMSN) ou *Sudden Infant Death Syndrome* en Anglais (SIDS) : mort subite et inattendue qui reste inexplicée après une investigation approfondie, comprenant une autopsie complète et l'analyse des circonstances de la mort et de l'histoire clinique antérieure.

INTRODUCTION

Les premiers liens suspectés entre la vaccination et le syndrome de mort subite du nourrisson remonte à 1933, suite aux décès de deux enfants (âgés de 4 et 11 jours) aux îles Féroé dans les heures suivant l'administration d'un vaccin contre la coqueluche à cellule entière. En 1975, le Japon a arrêté l'utilisation du vaccin contre la coqueluche devant la crainte de ce lien. En 1979, le ministère de la Santé du Tennessee a émis un signal de sécurité à la suite de quatre décès inattendus survenues dans les 24 heures suivant la première injection du vaccin Diphtérie-Tétanos-Coqueluche. Les vaccins étaient tous issus du même lot, cependant les études de toxicité et épidémiologiques n'ont pas trouvé de preuve pour corroborer un lien de causalité avec ce lot.[4]

Plus récemment, un signal de sécurité est survenu en Allemagne lié à la survenue de 4 décès dans les 48 heures suivant la vaccination hexavalente (Hexavac) chez des enfants de plus de 1 an entre 2000 et 2003.[5]

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La revue systématique de Moon, publiée en 2016, passe en revue les recommandations et les facteurs de risque du syndrome de mort subite du nourrisson et autres décès du sommeil. Concernant la vaccination, les principaux résultats sont les suivants :[3]

6 études cas témoins ont été réalisées dans les suites du signal de 1978 : 4 n'ont pas trouvé d'association entre le vaccin DT-Coqueluche et le SMSN ; 2 ont trouvé une association temporelle mais uniquement dans une analyse en sous-groupe.

Plusieurs analyses de la base de données des effets indésirables des vaccins aux Etats-Unis (VAERS) n'ont montré aucun lien entre vaccins et SMSN.

Plusieurs études cas-témoins à grande échelle retrouvent, a contrario, un effet protecteur de la vaccination contre le SMSN, mais plusieurs facteurs de confusions peuvent expliquer ce résultat. De même, il est supposé que la diminution du taux de SMSN constatée immédiatement après la vaccination soit attribuable au fait que les nourrissons sont en meilleure santé au moment de la vaccination.

La méta-analyse de Vennemann et al., citée ci dessous, est également reprise.

Les auteurs concluent que les preuves continuent de ne montrer aucune relation de cause à effet entre les vaccination et le SMSN et suggèrent au contraire que la vaccination pourrait avoir un effet protecteur.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. Ils sont classés en 4 catégories de preuve : convaincantes pour un lien de causalité (augmentation du risque importante dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).[10]

Concernant le vaccin DTCa, les auteurs concluent que les preuves sont insuffisantes pour accepter ou rejeter une relation de cause à effet avec le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN).

La méta-analyse de Vennemann *et al.*, publiée en 2007, a étudié la relation entre la vaccination et le risque de syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN). La méta-analyse des 9 études cas-témoins incluses (dont une seule sur l'hexavalent) a mise en évidence un risque significativement plus faible de SMSN associé à la vaccination contenant DTCa [1] :

La méta-analyse des 9 études avec une analyse univariée retrouve un OR = 0.58 [IC95% : 0.46 à 0.73], mais avec une hétérogénéité significative ($I^2 = 67.4\%$).

La méta-analyse des 4 études avec une analyse multivariée, (ajustant sur les principaux facteurs confondants), retrouve un OR = 0.54 [IC95% : 0.39 à 0.76] sans hétérogénéité significative.

Les auteurs rassurent sur l'absence de preuve d'une relation causale entre la vaccination et le SMSN.

La revue systématique « Immunization Safety Review Committee » de l'institute of medicine, publiée en 2003, rassemble les données concernant un lien hypothétique entre la vaccination et le syndrome de mort subite du nourrisson [2] :

Concernant les conclusions sur un lien de causalité avec le SMSN (SIDS = Sudden infant death syndrome) :

- Les preuves sont en faveur d'un rejet de lien causal entre le DTcE (Ce = germe entier de la coqueluche) et le SMSN.
- Les preuves sont insuffisantes pour prouver ou rejeter une relation causale entre le DTcA (Ca = Coqueluche acellulaire) ; ni pour les vaccins individuels HiB, HB, Polio oral, polio inactivé et le SMSN.
- Les preuves sont en faveur d'un rejet de lien causal entre l'exposition à des multiples vaccinations et le SMSN.

Concernant les conclusions sur un lien de causalité avec la MIN (Mort Inattendue du Nourrisson) (SUDI = Sudden Unexpected Death in Infancy) :

- Les preuves sont insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien causal entre l'exposition à des multiples vaccinations et la MIN
- Les preuves sont en faveur d'un lien causal entre le DTcE et les décès par anaphylaxie dans l'enfance.

Concernant les conclusions sur un lien de causalité avec les décès néonataux :

- Les preuves sont insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de cause à effet entre le vaccin contre l'hépatite B et les décès néonataux.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été étudiés :

- Une des hypothèses est un lien entre la survenue d'effets secondaires bénins de la vaccination (comme la fièvre et l'anorexie) et le déclenchement de SMSN. Les mécanismes possibles sont les anomalies de régulation neuronale ou une décompensation métabolique aiguë chez des patients à risque. Le comité conclue à l'absence de preuve expérimentale et humaine, le mécanisme reste purement théorique.
- La deuxième hypothèse est une réponse inflammatoire pulmonaire anormale, secondaire à la vaccination, menant au SMSN. Le comité conclue en l'absence de preuve expérimentale et humaine, le mécanisme reste théorique.
- Les hypersensibilité de type I (notamment l'anaphylaxie) peuvent causer des décès dans les suites immédiates de la vaccination. Certains avancent l'hypothèse que la phase immédiate peut être manquée et que les décès surviennent à une phase tardive de l'anaphylaxie. Cela pourrait conduire à tort au diagnostic de mort inattendue du nourrisson. Cette possibilité reste purement théorique.

Le comité ne recommande pas de révision du calendrier vaccinal suite aux préoccupations sur le SMSN étant donné les données rassurantes.

La revue systématique publiée en 1991 intitulée “adverse effects of Pertussis And Rubella Vaccines”, a été commanditée par l’*Institute of Medecine* dans le suites du signal de sécurité survenue en 1979 dans le Tennessee entre SMSN et vaccin DT-Coqueluche. 7 études contrôlées ont été incluses dans l’analyse. Une méta-analyse a également été effectuée en incluant 3 études de série de cas supplémentaires. Les conclusions tirées sont les suivantes :[4]

Aucune des études contrôlées n’a mis en évidence d’association significative entre la vaccination et le SMSN.

Quels que soient les ajustements réalisés ou non, la méta-analyse à effets aléatoires ne met pas en évidence d’augmentation statistiquement significative de SMSN dans la période post-vaccinale. On constate au contraire une tendance à un effet protecteur par les études de meilleure qualité.

Les auteurs concluent que les preuves n’indiquent pas de relation de cause à effet entre le vaccin DT-coqueluche et le SMSN. Les études montrant une relation temporelle entre ces événements coïncident avec la survenue attendue de SMSN dans la tranche d’âge dans laquelle la vaccination par la DTC a généralement lieu.

DONNEES DES INSTITUTIONS

Institutions françaises

Une note d’information de l’ANSM, parue en 2003, [5] reprend le signal de 2003 et précise que celui-ci a été confirmé par une étude cas attendus - cas observés réalisée en Allemagne. Cependant, le faible nombre de cas recensés (3 cas sur une cohorte de 700 000 enfants allemands) et certaines limites méthodologiques ne permettent pas d’établir une relation de cause à effet.

De plus, l’ANSM fait part des conclusions de l’Agence Européenne du Médicament (EMA) et de son Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) qui concluait en 2003 que: "le rapport bénéfice/risque de ces vaccins demeurerait inchangé", et "qu’en l’état actuel des connaissances, aucune modification des conditions actuelles d’utilisation de ces vaccins n’était justifiée". Elle estimait toutefois qu’il était “nécessaire de mettre en place d’autres études pour explorer l’existence ou non d’un risque de mort subite liée à la vaccination hexavalente”.

Enfin, l’agence rappelle qu’en France, aucun cas de décès n’a été recensé depuis la mise à disposition de ce vaccin.

Institutions américaines

Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [8] publie en Aout 2015, que plusieurs études ont été conduites afin de rechercher des liens éventuels entre les vaccinations et le SMSN. Les résultats de ces études et des données de surveillance montrent que les vaccins ne sont pas responsables de SMSN.

Institutions internationales

L'avis de l'OMS (par le GACVS), à travers une fiche d'information sur la vaccination DTCa mise à jour en 2014, mentionne que [6] :

“Peu après leur introduction, des rapports isolés de cas ont fait état de décès subits après l'administration de vaccins hexavalents incluant le DTCa. Ce point n'a pas été confirmé par un certain nombre d'études, dont une grande étude cas-témoins comportant des données sur la vaccination pour 307 cas de SMSN et 971 témoins qui n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de SMSN dans les 14 jours suivant la vaccination”

L'OMS ajoute par un article publié sur son site internet, dédié aux idées fausses sur la vaccination en Mars 2016 [9] : “Il n'existe pas de lien de cause à effet entre l'administration de ces vaccins [DTCa] et la mort subite du nourrisson. Toutefois, ces vaccins sont administrés à un âge où les bébés peuvent être frappés par le syndrome de mort subite du nourrisson. En d'autres termes, les décès par MSN survenant après la vaccination sont une coïncidence et se seraient produits même si le nourrisson n'avait pas été vacciné. Il est important de ne pas oublier que ces quatre maladies sont potentiellement mortelles et que les nourrissons qui n'ont pas été protégés contre celles-ci par la vaccination courent un risque de décès ou d'incapacité grave.”

SOURCES

Revue systématique

1. Vennemann MMT, Höffgen M, Bajanowski T, Hense H-W, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26):4875–9. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy [Internet]. Stratton K, Almario DA, Wizemann TM, McCormick MC, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221466/> (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
3. Moon RY, TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 2016;138(5). (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
4. Institute of Medicine (US) Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines [Internet]. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991 [cité 2 mars 2019]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible

sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234363/> (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

5. Information sur les vaccins Hexavalents : Hexavac® et InfanrixHexa® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Information-sur-les-vaccins-Hexavalents-Hexavac-R-et-InfanrixHexa-R>
6. May_2014_DTP_final_FR.pdf [internet]. Disponible sur : http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf
7. OMS | Sécurité des vaccins hexavalents [Internet]. WHO. 2017 [cited 2017 Aug 9]. Available from:http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hexavalent/Dec_2004/fr/
8. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 9]. Available from:<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/sids.html>
9. OMS | Vaccination: 10 idées fausses à corriger [Internet]. WHO. [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/84/fr/>
10. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur:<https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

PEUR DE LA PIQURE

En Bref

La peur de la piqûre constitue un frein à la vaccination. Une meilleure prise en charge de l'anxiété et de la douleur lors du geste vaccinal peut améliorer l'observance pour les vaccinations. Le groupe HELPinKIDS a récemment émis des recommandations pour réduire cette appréhension et les douleurs : le comportement du vaccinateur, la position du vacciné, le geste vaccinal (pas d'aspiration, vaccins par ordre de douleur croissante, anesthésiants locaux), les recommandations propres au nourrisson (allaitement, solution sucrée, présence parentale) et à l'enfant (présence parentale, distraction).

Selon l'OMS, 63% des enfants et 24% des adultes sont effrayés par les aiguilles. Concernant les vaccins 85% des parents pensent que les médecins ont la responsabilité de réaliser des vaccinations moins douloureuses et 95% des parents souhaitent apprendre comment réduire la douleur des enfants. [19]

Les recommandations du SAGE

LES RECOMMANDATIONS DU SAGE

Le Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) de l'OMS, a réalisé des recommandations pour diminuer la douleur et l'anxiété lors de la vaccination avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire et indépendante canadienne : « HELPinKIDS » : [19]

Mesures générales concernant le praticien vaccinateur

être calme, coopératif et bien informé ;
 utiliser des termes neutres (« maintenant, j'y vais » au lieu de « je vais piquer ») ;
 éviter un langage susceptible d'aggraver l'inquiétude ou faussement rassurant (par exemple des phrases comme « vous n'aurez mal que pendant une seconde »).

Mesures générales concernant le positionnement du vacciné

être tenu par la personne accompagnante (cas d'un nourrisson ou d'un jeune enfant) ;
 être assis confortablement et le dos bien droit (s'il a plus de 3 ans). Le décubitus dorsal peut être préférable pour les individus ayant des antécédents de malaise.

Mesures générales concernant le geste vaccinal

ne pas pratiquer d'aspiration pendant les injections intramusculaires, du fait de l'augmentation de la douleur causée par le temps de contact plus long et le mouvement latéral de l'aiguille ;

administrer les vaccins par ordre de douleur croissante, lorsque plusieurs sont injectés séquentiellement pendant une même consultation;

appliquer un produit anesthésiant local. L'OMS ne le recommande pas pour un usage systématique en raison du coût élevé, de la disponibilité insuffisante et du temps supplémentaire nécessaire pour l'appliquer. Pourtant l'OMS rappelle que d'une part, son efficacité a été démontrée ; et que d'autre part, il ne semble pas avoir d'effets sur la réponse immunitaire.

Mesures spécifiques applicables aux nourrissons et jeunes enfants

s'assurer de la présence continue de la personne accompagnante pendant et après le geste vaccinal, de préférence un des parents ;

s'assurer qu'ils soient tenus par la personne accompagnante pendant toute la durée de l'intervention s'ils ont moins de 3 ans. Les plus grands devraient être assis de préférence sur les genoux de la personne accompagnante ;

conseiller l'allaitement pendant ou juste avant la vaccination ;

donner des boissons sucrées (concentration à 20%) aux nourrissons, quand l'allaitement n'est pas possible, durant la vaccination ou quelques minutes avant;

proposer la succion de tétine ou du pouce, mesure efficace mais non recommandée car non pratique ;

pratiquer des injections simultanées, mesure efficace mais non recommandée car elle est peu pratique (deux vaccinateurs nécessaires) ;

distraindre les enfants (de moins de 6 ans) en leur présentant quelque chose de plaisant (jouet, vidéo, musique ou conversation avec un adulte).

Mesures spécifiques applicables aux adultes

distraindre le patient en jouant sur la respiration. Par exemple, demander d'effectuer une légère toux (n'entraînant pas de déplacement du bras immobilisé) ou de retenir sa respiration. Il n'y a pas de recommandations spécifiques mises en évidence concernant les adolescents. Les distractions visuelles et musicales ne sont efficaces ni chez l'adulte, ni chez l'adolescent.

Mesures NON recommandées (efficacité non démontrée ou diminution de l'immunogénicité)

réchauffer le vaccin (en frottant le contenant entre les mains);

ne pas regarder l'aiguille pendant l'injection;

stimuler manuellement le site d'injection par frottement ou pincement ;

administrer des analgésiques oraux avant ou en même temps que la vaccination.

Sources

Littérature grise

1. La douleur des vaccinations, où en sommes-nous en 2012 ? - PEDIADOL [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.pediadol.org/La-douleur-des-vaccinations-ou-en.html>
2. pdf [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9039.pdf?ua=1>

Les données de la littérature

Nous avons exclu de la recherche les revues n'évaluant pas l'efficacité des méthodes utilisées pour gérer la douleur ou l'anxiété lors d'un geste douloureux, les revues étudiant l'efficacité de ces méthodes pour des gestes douloureux autres que la vaccination (la revue devait inclure au moins une étude sur la vaccination), les revues portant sur la gestion de la douleur et de l'anxiété en période néo-natale (non concernée par la vaccination de routine), ainsi que l'évaluation de ces méthodes sur d'autres paramètres que l'anxiété et la douleur (comme par exemple l'immunogénicité).

----- DONNÉES PROVENANT DES REVUES DE LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSES

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont étudié l'efficacité de différentes méthodes sur la réduction de la douleur ou de la détresse lors d'un geste douloureux (dont la vaccination).

Chez l'enfant, les méthodes ayant prouvé leur efficacité dans la prévention de la douleur liée au geste vaccinal sont: les solutions sucrées chez les nourrissons de moins de 2 ans, l'allaitement avant ou pendant la vaccination, la distraction (vidéo, musique et jouet), les exercices de respiration, l'hypnose, les techniques d'injection (injection du vaccin le moins douloureux en premier, injection simultanée de vaccin, absence d'aspiration avant l'injection, ...), la position lors de l'injection (emmaillotage et peau à peau pour le nouveau-né, maintien de l'enfant < 3 ans, position assise si > 3 ans), la présence parentale et les produits anesthésiants.

Chez l'adulte, les méthodes ayant prouvé leur efficacité sont les produits anesthésiants et le spray réfrigérant.

D'autres méthodes ont été rapportées dans ces revues. Par soucis de lisibilité, leurs résultats n'ont pas été cités ci-dessous, car les études retrouvaient soit des preuves insuffisantes soit une absence de bénéfice.

La plupart des méta-analyses rapportent les résultats via la DMS : Différence de Moyenne Standardisée (Cf. Lexique).

Prévention de la douleur et de l'anxiété lors de l'injection chez l'enfant

Les solutions sucrées

Selon la revue systématique de Kassab et al., publiée en 2015, l'utilisation de solutions sucrées chez le nourrisson de 1 à 12 mois pendant le geste douloureux réduit la durée des pleurs : Différence Moyenne (DM) = -13.47 secondes [IC 95% : -16.80 à -10.15] (7 essais sur 790 nourrissons) par rapport à l'eau. [17]

Selon les revues systématiques de Shah et al. et Taddio et al., publiées en 2015, l'utilisation de solutions sucrées permet de réduire la détresse du nourrisson : DMS = -0.76 [IC 95% : -1.19 à -0.34] (sur 2071 nourrissons < 2 ans) pour le saccharose et DMS = -0.69 [IC 95% : -1.03 à -0.35] (6 études sur 818 nourrissons < 1 an). [7], [15]

A contrario, la revue systématique de Harrison et al., publiée en 2015, incluant uniquement des enfants de plus de 1 an, n'a retrouvé aucune preuve d'efficacité de l'utilisation des solutions sucrées chez les enfants d'âge scolaire et des résultats contradictoires chez les enfants d'âge préscolaire (avec au total 8 études sur 808 enfants). [16]

Selon une autre revue systématique de Shah et al., publiée en 2009, l'administration de saccharose est associée à une diminution de la douleur : DMS = -0.56 [IC 95% : -0.72 à -0.40] (6 études sur 665 nourrissons) et une diminution de la durée des pleurs : DM = -9.41 secondes [IC 95% : -13.18 à -5.64] (4 études sur 499 nourrissons). [4]

L'allaitement du nourrisson

Selon la revue systématique de Harrison et al., publiée en 2016, l'allaitement maternel permet une réduction de la durée des pleurs de 38 secondes : DM = -38 secondes [IC 95% : -50 à -26] (6 études sur 547 nourrissons < 6 mois pour la plupart; preuves de qualité moyenne) et une diminution des scores de la douleur : DMS = -1.7 [IC 95% : -2.2 à -1.3] (5 études sur 310 nourrissons; preuves de qualité moyenne) comparé à l'eau ou à l'absence de traitement. [3]

Selon la revue systématique de Shah et al., publiée en 2015, l'allaitement du nourrisson avant le geste douloureux permet de réduire la détresse aiguë : DMS = -1.43 [IC 95% : -2.14 à -0.72] (2 études sur 100 enfants; preuves de qualité faible à moyenne). L'allaitement du nourrisson pendant le geste douloureux permet de réduire la détresse aiguë : DMS = -1.78 [IC 95% : -2.35 à -1.22] (8 études sur 792 nourrissons; preuves de qualité faible), résultat également repris par la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2015. [7], [15]

Selon l'autre revue systématique de Shah et al., publiée en 2009, l'allaitement (avant, pendant et après le vaccin) permet de réduire la douleur : DMS = -2.03 [IC 95% : -2.26 à -1.80] (4 études sur 474 nourrissons) et de réduire la durée des pleurs : DM = -38 secondes [IC 95% : -42.27 à -33.73] (3 études sur 344 nourrissons). [4]

La succion non nutritive (doigt ou tétine)

Selon la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2015, la succion non nutritive permet la réduction de la détresse aiguë : DMS = -1.88 [IC 95% : -2.57 à -1.18] (2 études sur 186 nourrissons < 4 mois; preuves de qualité faible). [9]

Selon la revue systématique de Riddell et al., publiée en 2015, la succion non nutritive chez le nouveau-né (< 3 mois) permet de réduire la douleur < 30 secondes après le geste douloureux : DMS = -1.20 [IC 95% : -2.01 à -0.38] (5 études sur 270 nouveau-nés; preuves de qualité très faible) et la douleur 30 secondes après le geste : DMS = -0.90 [IC 95% : -1.54 à -0.25] (7 études sur 325 nouveau-nés; preuves de qualité très faible). Chez le nourrisson (> 1

mois), la succion permet de réduire la douleur 30 secondes après le geste douloureux : DMS = -1.34 [IC95% : -2.14 à -0.54] (2 études sur 151 nourrissons). [6]

La distraction : raconter une histoire, écouter de la musique, discuter d'autre chose, etc.

Selon la méta-analyse de Birnie et al., publiée en 2018, la distraction (chez les enfants de 2 à 19 ans) au cours du geste douloureux réduit la douleur auto-déclarée de l'enfant : DMS = -0.56 [IC 95% : -0.78 à -0.33] (30 études sur 2802 enfants) et la détresse auto-déclarée : DMS = -0.82 [IC 95% : -1.45 à -0.18] (4 études sur 426 enfants), avec des preuves de qualité faible à très faible. [11]

Selon la revue systématique de Riddell et al., publiée en 2015, la distraction vidéo chez le nourrisson (> 1 mois) réduit la douleur immédiate (< 30 secondes après le geste douloureux) : DMS = -0.70 [IC 95% : -1.13 à -0.27] (1 étude sur 90 nourrissons; preuves de qualité très faible) ; et la douleur après 30 secondes suivant le geste douloureux : DMS = -0.84 [IC 95% : -1.20 à -0.47] (1 étude sur 126 nourrissons). [6]

Selon une autre revue systématique de Birnie et al., publiée en 2015, la distraction verbale réduit uniquement la détresse de l'enfant : DMS = -1.22 [IC 95% : -1.87 à -0.58] (2 essais sur 46 enfants âgés de 3 à 7 ans; preuves de qualité faible). La distraction vidéo a montré une réduction de la détresse uniquement DMS = -0.58 [IC 95% : -0.82 à -0.34] (5 essais sur 328 enfants âgés de 2 à 12 ans; preuves de qualité très faible). La distraction musicale a démontré une réduction de la douleur, de la détresse avant la vaccination et dans les 30 secondes suivant la vaccination avec respectivement : DMS = -0.45 [IC 95% : -0.71 à -0.18] (3 essais sur 361 enfants âgés de 3 à 7 ans; preuves de qualité faible), DMS = -0.48 [IC 95% : -0.86 à -0.10] et DMS = -0.49 [IC 95% : -0.87 à -0.11] (2 essais sur 118 enfants; preuves de qualité faible). [13]

Selon une seconde revue systématique de Riddell et al., publiée en 2015, la distraction vidéo avec la stimulation d'un tiers réduit la détresse avant la vaccination : DMS = -0.49 [IC 95% : -0.76 à -0.22] (2 études sur 216 enfants < 3 ans) et la détresse dans les 30 secondes après la vaccination : DMS = -0.68 [IC 95% : -1.04 à -0.32] (1 étude sur 126 enfants; preuves de qualité moyenne). La distraction avec un jouet stimulée par un tiers diminue la détresse pré et post-vaccinale : DMS = -0.47 [IC 95% : -0.91 à -0.02] (1 étude sur 81 enfants < 3 ans; preuves de qualité faible). La distraction avec un jouet sans la stimulation d'un tiers réduit la détresse dans les 30 secondes suivant la vaccination : DMS = -0.93 [IC 95% : -1.86 à 0.00] (4 études sur 290 enfants < 3 ans). [14]

Selon la revue systématique de Chambers et al., publiée en 2009, la distraction menée par l'enfant s'est avérée efficace pour réduire la douleur auto-déclarée : DMS = -0.28 [IC 95% : -0.54 à -0.03] (3 études sur 241 enfants) et la distraction dirigée par une infirmière a été efficace pour réduire la détresse quel que soit l'observateur : DMS = 0.61 [IC 95% : -0.68 à -0.12] (3 études sur 206 enfants). [12]

Les exercices respiratoires

Selon la méta-analyse de Birnie et al., publiée en 2018, les exercices respiratoires chez l'enfant de 2 à 19 ans ont réduit la douleur auto-déclarée : DMS = -1.04 [IC 95% : -1.86 à -0.22] (4 études sur 298 enfants, avec un niveau de preuve très faible). [11]

Selon la revue systématique de Birnie et al., publiée en 2015, les exercices de respiration réalisés avec un jouet ont réduit la douleur lors de la vaccination : DMS = -0.49 [IC 95% : -0.85 à -0.13] (2 essais sur 123 enfants) et sur la détresse (pré et post-vaccinale) : DMS = -0.55 [IC 95% : -0.82 à -0.28] (4 essais sur 222 enfants). [13]

Selon la revue systématique de Chambers et al., publiée en 2009, les exercices de respiration ont été efficaces pour réduire la douleur ou la détresse lors de la vaccination : douleur auto-déclarée par les enfants : DMS = -0.43 [IC 95% : -0.76 à -0.09] (2 études sur 141 enfants) ; la détresse évaluée par l'observateur : DMS = -0.40 [IC 95% : -0.68 à -0.11] (2 études sur 125 enfants) et la détresse déclarée par l'infirmière : DMS = -0.57 [IC 95% : -0.98 à -0.17] (2 études sur 100 enfants), avec des preuves de qualité moyenne. [12]

L'hypnose

Selon la méta-analyse de Birnie et al., publiée en 2018, l'hypnose au cours du geste douloureux diminue la douleur et la détresse auto-rapportée avec respectivement : DMS = -1.40 [IC 95% : -2.32 à -0.48] et DMS = -2.53 [IC 95% : -3.93 à -1.12] (5 études sur 176 enfants), avec des preuves de qualité très faible. [11]

Les produits anesthésiants locaux

Selon les revues systématiques de Shah et al. et Taddio et al., publiées en 2015, l'utilisation d'anesthésiants locaux permet de réduire la détresse aiguë du nourrisson (VS placebo ou traitement contrôle) : DMS = -0.91 [IC 95% : -1.36 à -0.47] (13 études avec 1424 nourrissons). De plus, les auteurs rapportent qu'il n'y a aucune preuve d'un effet négatif des anesthésiants locaux sur la réponse immunitaire du vaccin. [7], [15]

Selon la seconde revue systématique de Shah et al., publiée en 2009, l'utilisation d'anesthésiants locaux chez l'enfant a permis une diminution de la douleur auto-déclarée par l'enfant : DMS = -0.25 [IC 95% : -0.49 à -0.01] (2 études sur 276 enfants), de la douleur observée : DMS = -0.43 [IC 95% : -0.60 à -0.26] (4 études sur 527 nourrissons) et DMS = -0.75 [IC 95% : -1.00 à -0.49] (2 études sur 253 nourrissons et enfants) selon l'échelle utilisée, et de la durée des pleurs : DM = -28.88 secondes [IC 95% : -40.23 à -17.54] (2 études sur 110 enfants). [4]

La technique d'injection

- Injection des vaccins les plus douloureux en dernier

Selon la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2009, la douleur signalée par l'observateur ou les parents est plus faible quand le vaccin DPTaP-Hib (Pentacel*) est injecté avant le vaccin anti-pneumococcique (Prevenar*) : DMS (observateur) = -0.40 [IC 95% : -0.76 à -0.04] et DMS (parents) = -0.57 [IC 95% : -0.93 à -0.20] (1 étude sur 120 enfants). [8]

Selon les deux revues systématiques de Taddio et al., publiées en 2015, l'injection en dernier du vaccin le plus douloureux (le vaccin contre le pneumocoque après le DPTaP-Hib et contre l'hépatite B après le BCG) permet de réduire la détresse aiguë du nourrisson : DMS = -0.69 [IC 95% : -0.98 à -0.4] (2 études sur 196 nourrissons < 6 mois, preuves de qualité modérée). [9], [15]

- Utilisation du vaccin le moins douloureux

Selon la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2009, la douleur auto-rapportée est plus faible avec le vaccin Priorix* qu'avec le vaccin MMR-II* : DMS = -0.66 [IC 95% : -0.81 à -0.50] (2 essais sur 680 enfants) et le risque de pleurs était plus faible avec le PRIORIX : RR = 0.66 [IC 95% : 0.59 à 0.74] (3 essais sur 404 nourrissons et enfants). [8]

- Injection simultanée de vaccins

Selon la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2015, les injections simultanées de vaccins ont réduit la détresse aiguë du nouveau-né par rapport aux injections séquentielles : DMS = -0.56 [IC 95% : -0.87 à -0.25] (2 études sur 172 nourrissons de 2 à 6 mois; preuves de qualité faible). Le bénéfice n'a pas été retrouvé dans l'étude incluant des enfants âgés de 4 à 6 ans. [9]

- Ne pas faire d'aspiration avant d'injecter

Selon la revue systématique de Sisson et al., publiée en 2015, l'administration plus rapide du vaccin sans aspiration est moins douloureuse que la technique standard selon 2 études sur un total de 313 nourrissons. [2]

Selon les deux revues systématiques de Taddio et al., publiées en 2015, la détresse aiguë du nourrisson était réduite au cours de l'injection intramusculaire dans le groupe sans aspiration : DMS = -0.82 [IC 95% : -1.18 à -0.46] (2 études sur 313 nourrissons). [9], [15]

Selon une autre revue systématique de Taddio et al., publiée en 2009, l'injection intramusculaire rapide sans aspiration est moins douloureuse que l'injection lente avec aspiration : DMS = -0.62 à -0.97 selon l'échelle d'hétéro-évaluation utilisée [p <0,05] et moins d'enfants pleuraient : RR = 0.52 [IC 95% : 0.38 à 0.72] (1 étude sur 113 nourrissons). [8]

- La taille de l'aiguille

Selon la revue systématique de Beirne et al., publiée en 2018, l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de diamètre plus large (0.6mm VS 0.5mm) est associée à une légère réduction de la durée des cris : DM = - 8 secondes [IC 95% : -13.14 à -2.86] (selon 1 étude sur 320 nourrissons de 0 à 6 mois; preuves de qualité moyenne). L'utilisation d'une aiguille de 25mm (VS 16 mm) serait associée à moins de réactions locales graves (rougeur ou gonflement étendus à la cuisse) après la vaccination par DTcE - Hib (selon un essai sur 458 enfants; preuves de qualité moyenne). [5]

- Le site d'injection

Selon la revue systématique de Taddio et al., publiée en 2015, l'injection dans le muscle vaste latéral réduit la détresse (VS injection dans le deltoïde) : DMS = -0.70 [IC 95% : -1.00 à -0.41] (1 essai sur 185 nourrissons de 4 mois; preuves de qualité faible). [9]

La position lors de l'injection***- L'emballage***

Selon la revue systématique de Riddell et al., publiée en 2015, l'emballage du nouveau-né (< 3 mois) permet de réduire la douleur immédiate (< 30 secondes après le geste douloureux) : DMS = -1.26 [IC 95% : -1.92 à -0.60] (1 étude sur 42 nouveau-nés; preuves de qualité très faible). [6]

- Le peau à peau

Selon les deux revues systématiques de Taddio et al., publiées en 2015, le contact peau à peau chez les nouveau-nés de 0 à 1 mois a entraîné une diminution de la détresse aiguë (<30 secondes après le geste) : DMS = -0.65 [IC 95% : -1.05 à -0.25] et de la récupération : DMS = -0.89 [IC 95% : -1.26 à -0.52] (3 études sur 736 nouveau-nés; preuves de qualité moyenne). [9], [15]

- Le maintien de l'enfant < 3 ans

Selon les deux revues systématiques de Taddio et al., publiées en 2015, le maintien du nourrisson pendant la vaccination permet de réduire la détresse aiguë en ne prenant en compte que 2 des 3 études citées (DMS = -1.25 [IC 95% : -2.05 à -0.46], 2 études sur 107 nourrissons). Le maintien du nourrisson après le geste vaccinal permet de réduire la détresse du nourrisson : DMS = -0.65 [IC 95% : -1.08 à -0.22] (2 études sur 417 nourrissons de < 4 mois; preuves de qualité faible à très faible). [9],[15]

- La position assise chez l'enfant > 3 ans

Selon les deux revues systématiques de Taddio et al., publiées en 2015, la peur auto-déclarée a été réduite chez les enfants en position assise (VS allongée) : DMS = -0.39 [IC 95% : -0.77 à -0.01], ainsi que la détresse observée : DMS = -10.3 [IC 95% : -20.18 à -0.42] (1 étude sur 107 enfants de 4 à 6 ans; preuves de qualité faible). [9], [15]

La présence parentale et l'information des parents (sur les possibilités de gestion de la douleur de leurs enfants)

Selon la revue systématique de Riddell et al., publiée en 2015, la présence parentale permet de diminuer la détresse avant la vaccination : DMS = -0.85 [IC 95% : -1.35 à -0.35] (2 essais 67 enfants; preuves de qualité faible). L'éducation des parents sur la gestion de la douleur avant le jour du vaccin permet de réduire la détresse aiguë de l'enfant : DMS = -0.35 [IC 95% : -0.57 à -0.13] (3 essais sur 350 enfants) ; ainsi que l'information des parents le jour du vaccin permet de réduire la détresse pré et post-vaccination : DMS = -0.48 [IC 95% : -0.82 à -0.15] (4 études sur 262 enfants), avec des preuves de qualité faible. [10]

Les interventions combinées

Selon la méta-analyse de Birnie et al., publiée en 2018, les interventions cognitivo-comportementales combinées chez l'enfant de 2 à 19 ans ont diminué la douleur rapportée par l'observateur : DMS = -0.52 [IC 95% : -0.73 à -0.30] (4 études sur 385 enfants, avec des preuves de qualité très faible à faible), mais les résultats sont non significatifs sur la douleur et la détresse auto-déclarées. [11]

Selon la revue systématique de Shah et al., publiée en 2009, la combinaison de ≥ 2 interventions analgésiques était plus efficace que les interventions utilisées seules sur : la douleur auto-déclarée de l'enfant : DMS = -0.52 [IC 95% : -0.73 à -0.30] (4 études sur 350 enfants), la durée des pleurs : DM = -18.87 secondes [IC 95% : -32.05 à -5.69] (3 études sur 229 nourrissons et enfants), la douleur observée par les parents DMS = -0.76 [IC 95% : -0.98 à -0.55] (3 études sur 365 nourrissons et enfants) et la douleur observée par l'infirmière : DMS = -0.99 [IC 95% : -1.20 à -0.77] (3 études sur 368 nourrissons et enfants). [4]

Selon la revue systématique de Chambers et al., publiée en 2009, les interventions cognitivo-comportementales combinées ont été efficaces pour réduire la douleur auto-déclarée par les enfants : DMS = -0.75 [IC 95% : -1.03 à -0.48] (3 études sur 242 enfants) ainsi que la détresse évaluée par l'observateur ou les parents. [12]

Prévention de la douleur et de l'anxiété lors de l'injection chez l'adulte

Les anesthésiants locaux

Selon la revue systématique de Shah et al. publiée en 2015 et la revue systématique de Hogan et al. publiée en 2010, l'utilisation d'anesthésiants locaux est efficace pour réduire la douleur auto-rapportée : DMS = -0.85 [IC 95% : -1.38 à -0.32] (1 étude sur 60 adolescents et adultes; preuves de qualité moyenne). [1], [7]

Les sprays réfrigérants

Selon la revue systématique de Shah et al. publiée en 2015 et la revue systématique de Hogan et al. publiée en 2010, l'utilisation de spray réfrigérant est efficace pour réduire la douleur aiguë rapportée : DMS = -0.78 [IC 95% : -1.08 à -0.48] (1 étude sur 185 adultes; preuves de faible qualité). [1], [7]

L'application d'une pression avant l'injection

Selon la revue systématique de Hogan et al., publiée en 2010, une pression du pouce sur le site d'injection pendant > 10 secondes provoquent une diminution de l'indice de douleur moyen ($p < 0.001$) d'après une seule étude sur 74 adultes. [1]

Sources

Revue systématique et méta-analyse

1. Hogan M-E, Kikuta A, Taddio A. A systematic review of measures for reducing injection pain during adult immunization. *Vaccine*. 10 févr 2010;28(6):1514-1521. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

2. Sisson H. Aspirating during the intramuscular injection procedure: a systematic literature review. *J Clin Nurs*. sept 2015;24(17-18):2368-75. Prisma ●●○ ; Amstar ●●○

3. Harrison D, Reszel J, Bueno M, Sampson M, Shah VS, Taddio A, et al. Breastfeeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 oct 2016;10:CD011248. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
4. Shah V, Taddio A, Rieder MJ, HELPinKIDS Team. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review and meta-analyses. *Clin Ther.* 2009;31 Suppl 2:S104-151. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
5. Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, Shiely F, Fitzgerald T, MacLeod F. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2018 [cité 1 oct 2018];(8). Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
6. Riddell RRP, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2015 [cité 1 oct 2018];(12). Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
7. Shah V, Taddio A, McMurtry CM, Halperin SA, Noel M, Pillai Riddell R, et al. Pharmacological and Combined Interventions to Reduce Vaccine Injection Pain in Children and Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* oct 2015;31(10 Suppl):S38-63. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
8. Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2009;31 Suppl 2:S48-76. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
9. Taddio A, Shah V, McMurtry CM, MacDonald NE, Ipp M, Riddell RP, et al. Procedural and Physical Interventions for Vaccine Injections: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* oct 2015;31(10 Suppl):S20-37. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
10. Pillai Riddell R, Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Noel M, Chambers CT, et al. Process Interventions for Vaccine Injections: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* oct 2015;31(10 Suppl):S99-108. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
11. Birnie KA, Noel M, Chambers CT, Uman LS, Parker JA. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2018 [cité 1 nov 2018];(10). Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
12. Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM, HELPinKIDS Team. Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: a systematic review. *Clin Ther.* 2009;31 Suppl 2:S77 103. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
13. Birnie KA, Chambers CT, Taddio A, McMurtry CM, Noel M, Pillai Riddell R, et al. Psychological Interventions for Vaccine Injections in Children and Adolescents: Systematic Review of Randomized and Quasi-Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* oct 2015;31(10 Suppl):S72-89. Prisma ●●●● ; Amstar ●●○
14. Pillai Riddell R, Taddio A, McMurtry CM, Chambers C, Shah V, Noel M, et al. Psychological Interventions for Vaccine Injections in Young Children 0 to 3 Years: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* oct 2015;31(10 Suppl):S64-71. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
15. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ.* 22 sept 2015;187(13):975 82. Prisma ●●○ ; Amstar ●○
16. Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, Ohlsson A, Beyene J, Stevens B. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
17. Kassab M, Foster JP, Foureur M, Fowler C. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●

PEUR DES EFFETS SECONDAIRES

En Bref

L'OMS définit les effets indésirables comme tout événement médical défavorable qui suit la vaccination et qui n'a pas forcément une relation causale avec l'utilisation du vaccin. Les données des essais cliniques et des systèmes de surveillance apportent des informations concernant les effets indésirables des vaccins. Les vaccins engendrent des effets indésirables bénins transitoires : signes locaux (douleur, induration, érythème) et parfois des effets généraux (fièvre, irritabilité, fatigue, myalgie, céphalée, etc.). Pour certains vaccins, il existe des preuves scientifiques qu'ils sont associés à des effets indésirables sévères très rares. Cependant, les bénéfices de ces vaccins restent favorables en comparaison à la rareté de ces effets indésirables graves.

Les effets indésirables qui diffèrent par rapport aux effets indésirables bénins communs à l'ensemble des vaccins sont : (chiffres de l'OMS)

Diptérie Tétanos Poliomyélite	Pneumocoque	Hépatite B
- Anaphylaxie (pour la valence tétanique)	- Hyperthermie (> 38°) : chez 1 enfant sur 3 +/- crises convulsives - Somnolence : chez 1 enfant sur 2	- Anaphylaxie (notamment aux levures) : 1.1 pour 1 million de doses
Haemophilus influenzae B	Coqueluche	Rougeole Oreillon Rubéole
Ø	- Episode d'hypotonie hyporéactivité : 14 à 62 pour 100 000 doses	- Fièvre (entre J7 et J12) : dans 5 à 15%
Grippe	- Crise fébrile : 0.5 pour 100 000 doses	- Eruption cutanée (entre J6 et J10) : dans 2 à 5%
- Crise fébrile (risque majoré en cas d'administration simultanée du vaccin anti-pneumococcique et anti-grippal) - Anaphylaxie (à l'œuf ou à la gélatine) : 0.7 cas pour un million de doses	- Cris persistants : 0 à 0.2%	- Crise fébrile : 1/3 000 doses - Thrombocytopénie : 1/30 000 doses - Anaphylaxie : 1 à 3.5 pour 1 million de doses - Tuméfaction parotide : 1 à 2%
Zona	Papillomavirus humain	Méningocoque C
Ø	- Anaphylaxie : 1.7 à 2.6 pour 1 million de doses	- Anaphylaxie

L'OMS définit les effets indésirables secondaires à la vaccination comme « tout événement médical défavorable qui suit la vaccination et qui n'a pas forcément une relation causale avec l'utilisation du vaccin. L'événement indésirable peut être un signe défavorable ou involontaire, une constatation anormale en laboratoire, un symptôme ou une maladie ».

Nous avons exclu les revues étudiant uniquement les différences d'effets indésirables entre deux vaccins ciblant la même maladie, les études dont les effets secondaires étaient rapportés mais ne faisaient pas partie des objectifs principaux de l'étude, les études portant sur un effet secondaire ou une catégorie d'effets secondaires précis (ceci faisant l'objet d'une recherche spécifique, Cf. les effets secondaires médiatisés).

Diphthérie tétanos poliomyélite

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-DTP sont : [1], [2]

Pour les vaccins combinés DTCa :

- Anaphylaxie chez les sujets adultes allergiques, avec une preuve élevée (pour la valence tétanique);
- Pas d'association avec le diabète de type I chez l'enfant, avec une preuve modérée.

Pour les vaccins combinés DTPCa-Hib :

- Crises fébriles chez l'enfant, avec une preuve modérée. Dans une large étude post-AMM de haute qualité, le risque est estimé à 5.5 cas sur 100 000 personnes par jour.

Pour les vaccins combinés DTCa, anti-poliomyélitique, anti-Hib, anti-HB et ROR :

- Pas d'association avec les leucémies chez l'enfant, avec une preuve élevée.

La revue systématique et méta-analyse de Jefferson et al., publiée en 2004, compare les vaccins avec adjuvant aluminique et sans adjuvant. 8 études ont été incluses dans la revue et 5 dans la méta-analyse. [3]

Chez les enfants de moins de 18 mois : les vaccins contenant de l'aluminium sont associés à une augmentation significative des indurations et érythèmes locaux jusque 7 jours : OR = 1.70 [IC 95% : 1.07 à 2.69] en modèle à effets aléatoires, mais significativement moins de réactions (tous types confondus) lors des 24 premières heures : OR = 0.18 [IC 95% : 0.08 à 0.41] en modèle à effets aléatoires. La fréquence des réactions locales de tous types dans les 7 jours, des malaises, des convulsions et des cris persistants ne diffèrent pas entre les deux types de vaccins.

Chez les enfants âgés de 10 à 16 ans : pas de différence pour les signes locaux sauf pour la douleur persistante au point d'injection plus de 14 jours avec les vaccins contenant de l'aluminium : OR = 2.05 [IC 95% : 1.25 à 3.38] en modèle à effet fixe (mais non significatif en modèle à effets aléatoires).

La revue ne retrouve pas d'argument suggérant la survenue d'effets secondaires graves et persistants au long cours. Cependant, il faut tenir compte du faible nombre d'études permettant d'obtenir ces conclusions.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [5], [6]

Pour le vaccin anti-DT :

- Chez l'enfant (basé sur une étude prospective chez des enfants de 0 à 6 ans) : rougeur locale 7.6%, œdème local 7.6%, douleur 9.9%, fièvre

14.9%, somnolence 14.9%, irritabilité 22.6%, vomissements 2.6%, anorexie 7.0% et pleurs persistants 0.7%.

- Chez l'adulte : douleur 43%, gêne dans la mobilité du bras 14%, œdème 3.8%, état de malaise 5.1% et fièvre 1.7%.

Pour le vaccin anti-poliomyélite inactivé : érythème au point d'injection (0.5 à 1%), induration (3 à 11%) et douleur à la palpation (14 à 29%). Certains vaccins contiennent de petites quantités de streptomycine, de polymyxine B et de néomycine qui peuvent en théorie provoquer des réactions chez les sujets allergiques (mais réactions non observées). Aucune réaction grave associée.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-DTCa. [7]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [4]: convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes : anaphylaxie chez des sujets allergiques (pour la valence tétanique);

En faveur d'un rejet : diabète de type I;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les spasmes du nourrisson, les convulsions, l'ataxie, l'autisme, les maladies neurologiques démyélinisantes (SEP, SGB, etc.), le syndrome d'opsoclonie myoclonie, les myocardites, les arthropathies, la fibromyalgie, la mort inattendue du nourrisson, le purpura thrombopénique et l'anaphylaxie (pour les valences diphtérique et coqueluche acellulaire).

Sources

Reuves systématiques

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
3. Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. févr 2004;4(2):84-90. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

Littérature grise

4. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
5. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1
6. pdf [Internet]. [cité 15 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1
7. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Coqueluche

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin contre la coqueluche sont : [1], [2]

Pour les vaccins combinés DTCa :

Pas d'association avec le diabète de type I chez l'enfant, avec une preuve modérée.

Pour les vaccins combinés DTPCa-Hib :

Crises fébriles chez l'enfant, avec une preuve modérée. Dans une large étude post-AMM de haute qualité, le risque est estimé à 5.5 cas sur 100 000 personnes par jour.

Pour les vaccins combinés DTCa, anti-poliomyélitique, anti-Hib, anti-HB et ROR :

Pas d'association avec les leucémies chez l'enfant, avec une preuve élevée.

La revue systématique Cochrane de Zhang et al., publiée en 2014, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins anticoquelucheux acellulaires (Ca) chez les enfants. 52 essais sur l'innocuité ont été inclus sur un total de 136 541 sujets, mais la plupart comparent le vaccin acellulaire au vaccin à cellule entière. [4]

Les études comparant le vaccin acellulaire au placebo retrouvent :

Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le risque de ne pas terminer la série primaire de vaccination à cause d'effets secondaires, ni pour la mortalité toute cause, ni pour la mortalité à cause d'infection, ni sur le risque de convulsion, ni sur le risque d'épisode d'hypotonie hyporéactivité, ni pour les effets secondaires mineurs (anorexie, somnolence, fièvre, irritabilité, vomissement, cris prolongés, rougeur – douleur au niveau du site d'injection).

Une augmentation des cas d'œdème au site d'injection dans le groupe recevant le vaccin acellulaire, pour la 3e dose de la série primaire de vaccination : RR = 1.13 [IC 95% : 1.07 à 1.20]; et de la rougeur au site d'injection après la 2e dose : RR = 8.76 [IC 95% : 3.89 à 19.72].

Aucun cas d'encéphalopathie n'a été déclaré parmi les 14 521 doses de vaccin acellulaire ni parmi les 4 129 doses de placebo.

Les auteurs concluent que le profil d'innocuité des vaccins acellulaires est satisfaisant, sous réserve que la puissance statistique de la méta-analyse n'est peut-être pas suffisante pour détecter des effets secondaires rares.

La revue systématique de Jefferson et al., publiée en 2003, évalue le profil de sécurité du vaccin contre la coqueluche (vivant et acellulaire) seul ou associé (avec la diphtérie et le tétanos) en comparaison au groupe contrôle (placebo ou vaccin DT).[3] Le vaccin acellulaire comparé au contrôle (placebo ou vaccin DT) n'engendre pas plus de réactions

locales (RR = 1.04 [IC 95% : 0.92 à 1.17]), ni de fièvre ($t^{\circ} > 38$ après une dose, RR = 1.06 [IC 95% : 0.97 à 1.16]), ni de convulsions (RR = 1.12 [IC 95% : 0.30 à 4.22]), ni d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (RR = 0.15 [IC 95% : 0.02 à 0.90]), ni de pleurs inconsolables (RR = 1.43 [IC 95% : 0.88 à 2.31]).

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. Il n'existe pas d'études décrivant les effets indésirables pour la seule valence anti-coquelucheuse, puisqu'elle est toujours associée à d'autres valences.[6]

Les effets indésirables bénins décrits pour les vaccins DTCa (taux moyens estimés pour les 3 premières doses) sont :

- Fièvre (supérieure à 40° : 0.9%, supérieure à 38.4° : 2.8%) ;
- Rougeur (supérieure à 20mm : 3.3%, de 1 à 20mm : 31.4%) et oedème (supérieur à 20mm : 4.2%, de 1 à 20mm : 20.1%) ;
- Douleur modérée (6.5%, cris ou protestations au toucher), douleur sévère (0.4%, pleurs quand le membre bouge) ;
- Irritabilité modérée (12.4%, pleurs prolonges et refus de jouer), irritabilité sévère (4.7%, pleurs persistants, ou enfant inconsolable) ;
- Somnolence (42.7%) ;
- Anorexie (21.7%).

Les effets indésirables graves décrits pour les vaccins DTCa sont :

- Œdème étendu du membre (2 à 6% lors des 4e et 5e doses, disparaissant sans séquelle) ;
- Cris persistants (0 à 0.2 cas pour 100 doses) ;
- Episodes d'hypotonie-hyporéactivité (14 à 62 cas pour 100 000 doses pour les vaccins acellulaires). Ce syndrome est défini par l'apparition brutale d'une faiblesse, d'une réactivité réduite, d'une pâleur ou d'une cyanose. Il semble exister une relation de causalité entre ce syndrome et le vaccin contre la coqueluche à germe entier (valence Ce, non utilisée en France): le risque estimé est de 57 à 250 cas pour 100 000 doses. La cause n'est pas connue. On observe un rétablissement spontané sans séquelle (notamment neurologique).
- Crises fébriles (0.5 cas pour 100 000 doses);
- Pas de risque d'encéphalopathie et d'anaphylaxies répertorié.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Comittee to Review Adverse Effets of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-DTCa. [7]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [5]: convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un

rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

En faveur d'un rejet : diabète de type I;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les spasmes du nourrisson, les convulsions, l'ataxie, la myélite transverse, l'autisme, les maladies neurologiques démyélinisantes (SEP, SGB, ..), le syndrome d'opsoclonie myoclonie, les myocardites, les arthropathies, la fibromyalgie, la mort inattendue du nourrisson, le purpura thrombopénique et l'anaphylaxie.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
3. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 16 mai 2003;21(17-18):2003-14. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
4. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough

in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 sept 2014;(9):CD001478. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Littérature grise

5. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
6. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1
7. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Hépatite B

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-HB sont : [1], [2]

Anaphylaxie chez les sujets adultes allergiques aux levures, avec une preuve modérée ;

Pas d'association avec la sclérose en plaques (déclenchement de la SEP ou exacerbation) chez l'adulte et l'enfant, avec une preuve modérée.

Pour les vaccins combinés DTCa, anti-poliomyélitique, anti-Hib, anti-HB et ROR :

Pas d'association avec les leucémies chez l'enfant, avec une preuve élevée.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [4]

Douleur locale (3 à 29%) ;

Érythème ou tuméfaction locale (3%) ;

Température supérieure à 37.7° (1 à 6%);

Céphalées (3%);

Anaphylaxie liée aux levures (1.1 pour un million de doses).

Le rapport détaille le cas de plusieurs pathologies (SEP, SGB, diabète de type 1, chute de cheveux, syndrome de fatigue chronique, maladies auto-immunes) dont un lien avec la vaccination a été suspecté. Le rapport indique qu'aucune relation de causalité n'a été retenue pour ces pathologies.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-HB. [5]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [3]: convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes pour l'anaphylaxie chez des sujets allergiques aux levures;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les convulsions, les maladies démyélinisantes (dont la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain Barré), les maladies systémiques et rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, érythème noueux, vascularites, lupus érythémateux, arthropathie psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, fibromyalgie), le diabète de type I.

Sources

Revues systématiques

1. Maglione MA, Das L, Raan L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raan L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

3. conclusions.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur:

<http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>

4. July_2014_HepB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1

5. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur:

<https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Haemophilus Influenza

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-haemophilus sont : [1], [2]

Pas d'association avec des effets indésirables sévères à court terme chez l'enfant, avec une preuve modérée.

Pour les vaccins combinés DTPCa-Hib :

Crises fébriles chez l'enfant, avec une preuve modérée. Dans une large étude post-AMM de haute qualité, le risque est estimé à 5.5 cas sur 100 000 personnes par jour.

Pour les vaccins combinés DTCa, anti-poliomyélitique, anti-Hib, anti-HB et ROR :

Pas d'association avec les leucémies chez l'enfant, avec une preuve élevée.

La revue systématique et méta-analyse de Swingler et al., publiée en 2007, étudie les vaccins conjugués dans la prévention des infections à Haemophilus Influenzae de type B. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté dans les essais incluant un total de 257 000 nourrissons. [3]

La méta-analyse de Obonyo et al., publiée en 2006, étudie l'efficacité de la vaccination anti-HiB chez l'enfant. 6 des 8 essais inclus ont rapporté les effets secondaires du vaccin. [4]

Etant donné l'hétérogénéité des données rapportées, il n'a pas été possible de combiner les données.

La plupart des effets étaient modérés et transitoires. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient : la fièvre (5 essais), les pleurs excessifs (5 essais), la douleur locale (4 essais), l'irritabilité (4 essais) et l'anorexie (2 essais).

1 épisode d'hypotonie hyporéactivité a été rapporté dans 1 essai. La fréquence moyenne des convulsions était de 3 pour 1000 dans les 3 essais ayant mentionné cet effet.

Les auteurs concluent que le vaccin était bien toléré dans l'ensemble des essais et que les effets secondaires sérieux étaient rares.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [3]

Les effets indésirables décrits pour le vaccin anti-Hib monovalent sont :

- Réactions au point d'injection (10%), douleur ou sensibilité au point d'injection (20 à 25%) ;
- Fièvre (2%) ;

- Pas de manifestations graves post-vaccinales répertoriées.

Il n'y a pas de différence significative sur le plan de l'innocuité entre le DTCa seul et le DTCa-Hib.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
3. Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B

infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2007;(2):CD001729. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)

4. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2006;25(2):90-7. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)

Littérature grise

5. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_AEFI_HiB_final_FR.pdf?ua=1

Pneumocoque

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-pneumococcique sont : [2], [3]

Crises fébriles chez l'enfant, avec une preuve modérée. Dans une étude épidémiologique (basée sur le Vaccine Safety Datalink), le risque chez les enfants de 16 mois est estimé à 13.7 cas sur 100 000 enfants (avec une augmentation en cas d'administration concomitante avec le vaccin anti-grippal inactivé à 44.9 cas sur 100 000).

La méta-analyse de Ruiz-Aragon et al., publiée en 2013, analyse la tolérance du vaccin anti-pneumococcique à 13 valences chez les enfants. 9 études ont été incluses. [1]

Les effets indésirables bénins sont des réactions locales : sensibilité (47%), rougeur (27%), œdème (25%), induration (22%) ; et des réactions systémiques : irritabilité (71%), fièvre (29%), diminution de l'appétit (37%), diminution du sommeil (38%), augmentation du sommeil (57%).

Il n'y a pas d'effet indésirable grave signalé.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [4] Concernant le vaccin anti-pneumococcique à 13 valences :

Réaction au point d'injection chez 1 enfant sur 5 ;

Somnolence et anorexie chez 1 enfant sur 2 ;

Irritabilité chez 1 enfant sur 7 ;

Hyperthermie : entre 38 et 39° chez 1 enfant sur 3, à plus de 39° chez 1 enfant sur 20 ;

Aucune réaction grave notifiée à ce jour.

Sources

Revue systématique

1. Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine*. 4 nov 2013;31(46):5349-58. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

2. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

3. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

4. July_2014_pneumo_final_FR.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_pneumo_final_FR.pdf?ua=1

Rougeole Oreillons Rubéole

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-ROR sont : [1], [2]

Anaphylaxie chez les enfants allergiques, avec une preuve élevée ;

Convulsions fébriles chez l'enfant, avec une preuve élevée ;

Purpura thrombocytopénique (PT) chez l'enfant, avec une preuve modérée ;

Arthralgies transitoires chez l'enfant et chez la femme adulte, avec une preuve modérée ;

Pas d'association avec l'autisme chez l'enfant, avec une preuve élevée ;

Pas d'association avec le diabète I chez l'adulte, avec une preuve modérée. Une large étude épidémiologique de haute qualité retrouve un RR = 0.71 [IC 95% : 0.61 à 0.83].

Pour les vaccins DTCa, anti-poliomyélitique, anti-Hib, anti-HB et ROR :

Pas d'association avec les leucémies chez l'enfant, avec une preuve élevée.

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2012, évalue l'efficacité et les effets indésirables associés au vaccin ROR chez les enfants de moins de 15 ans. Les effets indésirables identifiés sont : [3]

Méningites aseptiques : /!\ ces souches ne sont plus contenues dans les vaccins actuels (PRIORIX et M-M-RVAXPRO)

- Leur association est significative avec les vaccins contenant les souches Urabe et Leningrad-Zagreb des oreillons (respectivement, à la troisième semaine post-vaccin, RR = 14.28 [IC 95%: 7.93 à 25.71] et RR = 22.5 [IC 95% : 11.8 à 42.9]), en se basant sur 2 études de cas temporelles. Ces dernières présentent un risque de biais modéré selon les auteurs. Elles portent sur plus d'un million et demi d'enfants. Le risque est augmenté 1 à 10 semaines après l'exposition au vaccin.
- Il n'y a pas d'association mise en évidence avec les vaccins contenant la souche Jeryl Lynn des oreillons (données d'une étude cas-témoins et d'une étude de série de cas auto-contrôlée).

Crises fébriles :

- Leur association est significative avec les vaccins contenant les souches Moraten (rougeole), Jeryl Lynn (oreillons) et Wistar RA (rubéole). Selon une étude de cohorte (plus de 500 000 enfants), cette association est mesurée par un RR de 1.10 [IC 95% : 1.05 à 1.15] chez les enfants de 3 mois à 5 ans dans les deux semaines suivant l'exposition.
- Deux études de série de cas auto-contrôlée trouvent une augmentation du risque de survenue de convulsions fébriles avec une incidence relative de 4.09 [IC 95% : 3.1 à 5.33] chez les enfants de 12 à 23 mois et de 5.68 [IC 95% : 2.31 à 13.97] chez les enfants de 12 à 35 mois, 6 à 11 jours après la vaccination.

Purpuras Thrombocytopéniques (PT) :

- Un risque accru de PT dans les 6 semaines post-vaccination est retrouvé dans 2 études cas-témoins (RR = 6.3 [IC 95% : 1.3 à 30.1] chez les enfants de 12 à 23 mois ; OR = 2.4 [IC 95% : 1.2 à 4.7] de 1 mois à 18 ans) ; une série de cas auto-contrôlée retrouve également cette augmentation de risque.
- Il n'y a pas d'association significative retrouvée avec l'autisme, les encéphalites, l'asthme, les leucémies, la rhinite allergique, le diabète de type I, les troubles de la marche, la maladie de Crohn, les maladies neurologiques démyélinisantes et les infections virales ou bactériennes.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-ROR. [6]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [4]: convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes pour l'encéphalite rougeoleuse chez les sujets ayant une immunodépression, les crises fébriles, l'anaphylaxie;

En faveur d'une acceptation pour les arthralgies transitoires chez la femme et l'enfant (pour la rubéole);

En faveur d'un rejet pour l'autisme, le diabète de type 1;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les convulsions apyrétiques, les méningites, l'ataxie, les maladies neurologiques démyélinisantes (dont la SEP, le SGB), les arthralgies chroniques, la chute de cheveux, la fibromyalgie.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [5]

Les effets indésirables attribués à la souche rougeole sont :

- Réactions au point d'injection (dans 17 à 30% des cas) ;
- Fièvre ($t^{\circ} > 39.4$ chez 5 à 15%, observée entre le 7ème et le 12ème jour après la vaccination, et dure entre un et deux jours) ;
- Éruptions cutanées (chez 2 à 5%, observées 7 à 10 jours après la vaccination, et durant environ deux jours) ;
- Convulsions fébriles (1 cas pour 3 000 doses) ;
- Thrombocytopénies (1 cas sur 30 000 doses) ;
- Anaphylaxies (1 à 3.5 cas pour un million de doses). Selon l'OMS, ces cas semblent être attribués à des composants différents des protéines d'œuf, comme la gélatine utilisée comme stabilisateur. Chez les patients allergiques à l'œuf, le risque de réactions graves est faible (l'OMS considère dans ce rapport que l'antécédent d'allergie à l'œuf ne constitue donc plus une contre-indication au vaccin antirougeoleux);
- Encéphalomyélite (risque potentiel non prouvé inférieur à 1 cas pour un million de doses). Ce chiffre provient d'études de surveillance passive et, selon l'OMS, il n'y a pas de preuve de l'existence d'un lien de causalité. Ce chiffre est à mettre en balance avec le taux d'encéphalites causées par le virus sauvage (1 cas sur 1 000), avec 50% de séquelles irréversibles du système nerveux central ;
- Pas d'association avec le SGB;
- Pas d'association avec les maladies inflammatoires de l'intestin ;
- Pas d'association avec l'autisme (ni d'autres troubles du développement).

Les effets indésirables attribués à la souche oreillons sont :

- Réactions bénignes au point d'injection (17 à 30%) ;

- Tuméfactions de la parotide (1 à 2%, qui apparaît 10 à 14 jours après la vaccination) ;
- Méningites à liquide claire (1 à 10 cas sur un million de doses, 2 à 3 semaines après la vaccination). Selon l'OMS, il n'y a pas de preuve de causalité établie pour les souches Jeryl Lynn, utilisées en France, contrairement à d'autres souches ;
- Orchites, surdités neurosensorielles, myosites, arthrites (cas isolés rapportés).

Les effets indésirables attribués à la souche rubéole sont :

- Réactions bénignes au point d'injection (17 à 30%) ;
- Fièvre (2%) ;
- Arthralgies aiguës et arthrites aiguës chez des filles pubères (respectivement 25% et 10%), survenant 1 à 3 semaines après la vaccination, pendant une durée de 1 jour à 3 semaines.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
3. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 févr 2012;(2):CD004407. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

Littérature grise

4. conclusions.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
5. May_2014_MMR_final_FR.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf?ua=1
6. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Méningocoque

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-méningococcique conjugué sont : [1], [2]

Anaphylaxie chez les enfants allergiques, avec une preuve modérée.

La revue systématique de Snape et al., publiée en 2005, évalue les différents programmes de vaccination contre le méningocoque C. Concernant le profil de sécurité du vaccin anti-méningocoque C : [3]

Les essais cliniques pré-AMM retrouvent des effets indésirables communs aux vaccins : douleur et œdème au site d'injection, fièvre, cris et irritabilité, somnolence ou troubles du sommeil, anorexie, diarrhée, vomissement, céphalée, myalgies. La fréquence de ces effets indésirables était comparable à celle des autres vaccinations de routine.

Les auteurs rapportent une étude de surveillance active sur 2796 nourrissons recevant les vaccins de routine et le vaccin anti-méningocoque. 1804 nourrissons ont rapporté un effet indésirable dans le mois suivant la vaccination. Parmi ces enfants, 49 nourrissons ont présenté 58 effets indésirables potentiellement liés au vaccin (dont 4 effets indésirables sérieux : hypotonie, cris persistant, agitation, éruption maculo-papuleuse). Cependant les seules réactions attribuées au vaccin anti-méningocoque sont les réactions au site d'injection. La surveillance passive menée au Royaume Uni par la MHRA (Medical and Healthcare Products Regulatory Agency) a reçu 12 880 notifications pour l'administration de plus de 18 millions de dose. On retrouve une incidence de 1 crise fébrile pour 60 000 doses, de 1 réaction anaphylactique pour 500 000 doses. Le reste du profil de sécurité était semblable aux études pré-AMM.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats-Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-méningococcique.[5]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [4] : convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes pour l'anaphylaxie ;

Preuves insuffisantes pour conclure pour l'encéphalopathie, les maladies neurologiques démyélinisantes (dont la SEP et le SGB), la céphalée chronique.

Le guide de l'OMS « Maladies ciblées et vaccins » rapporte un excellent profil de sécurité du vaccin anti-méningococcique : [6]

Pour le vaccin conjugué :

- Réaction au point d'injection, fièvre, irritabilité ;
- Aucune manifestation grave.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review.

Pediatrics. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for

Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

3. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* janv 2005;5(1):21-30. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

Littérature grise

4. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report>

%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf

5. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur:

<https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

6. pdf [Internet]. [cité 15 juill 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/immunization/documents/IIP_Module1_fr.pdf

Papillomavirus humain

La revue systématique de Pomfret et al., publiée en 2011, évalue l'efficacité et les effets indésirables du vaccin anti-HPV quadrivalent :[1]

Selon les données post-AMM récoltées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), sur les 23 millions de doses distribuées jusqu'en fin 2008 aux États-Unis, le VAERS a reçu 11 916 déclarations. Parmi les effets secondaires, 94% sont des effets secondaires mineurs et 6% des effets secondaires sévères.

Il y a eu 31 déclarations de syndrome de Guillain-Barré, dont 10 ont été confirmées (ce qui correspond au taux attendu en population générale dans cette tranche d'âge). Les événements thrombo-emboliques ont eu lieu chez des patientes ayant d'autres facteurs de risque.

Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a conclu qu'aucune preuve ne permet actuellement de rattacher ces 6% d'effets sévères au vaccin.

Les autres systèmes de surveillance des vaccins (le « Vaccine Safety Datalink » et le « Project and the Clinical Immunization Safety Assessment ») n'ont pas retrouvé de lien entre les effets sévères et la vaccination. Il n'y a notamment aucune preuve permettant d'établir un lien entre le vaccin et les événements thrombo-emboliques, les réactions allergiques, les AVC, le syndrome de Guillain-Barré ou toute autre maladie du système nerveux central ou périphérique.

La vaccination des femmes enceintes n'a pas augmenté le risque de malformation congénitale, ni de fausse couche, ni la mortalité infantile.

Concernant le vaccin bivalent, la revue mentionne que les effets secondaires les plus rapportés sont les réactions locales, la fatigue, les céphalées, la fièvre, les éruptions cutanées et les troubles digestifs. Aucun effet secondaire grave supplémentaire n'est retrouvé en comparaison du placebo.

La revue de Stillo et al., publiée en 2015, analyse les effets indésirables du vaccin anti-HPV notifiés en pré-licence et en post-AMM :[2]

Dans les études avant l'obtention de l'AMM : une augmentation des réactions locales (érythème, douleur et œdème) ; une augmentation des effets secondaires systémiques (nausées, fièvre, vertiges) ; le taux d'effets secondaires sévères était similaire au groupe placebo. Les auteurs citent une méta-analyse où les effets secondaires sévères sont similaires entre le groupe vaccin et placebo : OR = 0.998 (IC95% : 0.87 à 1.14).

Dans les études post-AMM :

- Augmentation des réactions locales
- Augmentation des effets systémiques : céphalées et fatigue essentiellement ; mais aussi des troubles gastro-intestinaux, myalgies, syncopes, urticaire, fièvre, arthralgies, etc.
- Les effets secondaires sévères sont rares et aucun n'est relié scientifiquement à la vaccination :
 - Evènements thrombo-emboliques veineux : des cas d'évènements thrombo-emboliques ont été signalés (mais toujours avec la présence d'autres facteurs de risque). Deux études scandinaves ont affirmé l'absence de lien avec la vaccination (RR = 0.86 [IC95% : 0.55 à 1.36] et RR= 0.77 [IC95% : 0.53 à 1.11]).
 - Syndrome de Guillain-Barré (SGB) : selon le CDC, le nombre de SGB déclaré au VAERS est compatible avec le nombre de SGB attendu pour cette tranche d'âge. Sur les 6 études citées, deux retrouvent un taux de SGB plus élevé dans le groupe vacciné tandis que les 4 autres (dont une étude cas-témoin de grande ampleur) ne retrouvent pas de lien. Une autre étude de grande ampleur sur plus de 600 000 doses de vaccins, à partir des données du système de pharmacovigilance VSD, ne retrouve pas de lien statistiquement significatif.
 - Lupus : les auteurs déclarent qu'avec les données actuelles, il se peut qu'il y ait un lien entre la vaccination et l'exacerbation de la maladie lupique. Cependant les auteurs rappellent que cette catégorie est plus à risque de cancer du col et que la vaccination est d'autant plus importante.
 - Pas d'augmentation des maladies auto immunes liée à la vaccination.
 - Pas d'augmentation du nombre de décès.

La revue systématique de Vichnin et al., publiée en 2015, résume les données concernant le profil de sécurité du vaccin quadrivalent à partir des données post-homologation obtenues à partir des systèmes de surveillance passive et active. Les auteurs concluent que seules les syncopes et possiblement les infections cutanées sont associées à la vaccination anti-HPV. Les effets secondaires sérieux comme les conséquences sur la grossesse, les maladies auto-immunes (dont le syndrome de Guillain-Barré et la sclérose en plaques), l'anaphylaxie, la maladie thrombo-embolique et les AVC ont été largement recherchés mais aucun signal de sécurité n'est détecté en comparant les taux retrouvés aux taux de base dans la période pré-vaccinale. [6]

Concernant les systèmes de surveillance active :

Aux Etats-Unis, le VSD, sur une analyse de 600 558 doses de vaccin anti-HPV, ne retrouve aucun signal de sécurité concernant le SGB, la maladie thrombo-embolique veineuse, les AVC et l'appendicite.

Dans les registres de sécurité du Danemark et de la Suède, on note 3 études :

- Une cohorte nationale de 997 585 filles dont 30% ont été vaccinées, avec 53 réactions recherchées, retrouvant 3 signaux de sécurité avec une augmentation de risque pour la maladie de Behcet (RR = 3.37), la maladie de Raynaud (RR = 1.67) et le diabète de type 1 (RR = 1.29).

- Une série de cas sur 1 613 798 filles a étudié le lien entre la vaccination et la maladie thrombo-embolique ne retrouve pas d'association significative.
- Une autre cohorte nationale étudie l'association entre la vaccination et les maladies démyélinisantes (dont la SEP) sur 3 983 824 filles dont 789 082 ont été vaccinées et ne retrouve pas d'association significative.

Une étude cas-témoin menée en Californie ne retrouve pas d'association entre la vaccination et les maladies neurologiques démyélinisantes dans les 3 ans suivant la vaccination.

Concernant les systèmes de surveillance post-homologation financés par les laboratoires :

L'étude menée aux Etats-Unis retrouve une augmentation des syncopes et des infections cutanées, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de la thyroïdite d'Hashimoto (RR = 1.29 [IC 95% : 1.08 à 1.56]).

L'étude menée en France ne retrouve pas de signal de sécurité concernant les maladies auto-immunes.

Dans les extensions à long terme des effets secondaires, concernant les effets indésirables sérieux, seul un cas de paralysie du nerf VII a été relié à la vaccination.

Concernant les systèmes de surveillance passive :

Le VAERS a détecté durant les 2 premières années un possible signal de sécurité concernant les syncopes et les maladies thrombo-emboliques. Entre 2006 et 2014, 25 176 effets indésirables ont été rapportés, dont 7.6% sont classés comme sérieux, pour un total de 67 millions de doses.

Le système de surveillance passive australien a détecté comme effets indésirables sérieux des cas de syncope, des réactions anaphylactiques et des convulsions.

Concernant le registre de grossesse mettant en commun les données de l'EMA, du Canada et de la FDA : on ne retrouve pas de signal de sécurité des vaccinations faites par erreur lors de la grossesse.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-HPV sont : [3], [4]

Douleur au point d'injection, avec une preuve élevée;

Anaphylaxie chez des sujets allergiques, avec une preuve modérée ;

Fièvre, céphalées, symptômes gastro-intestinaux et éruptions cutanées, avec une preuve modérée ;

Pas d'association avec l'arthrite rhumatoïde juvénile, le diabète de type I, le syndrome de Guillain-Barré, les convulsions, les syncopes, les AVC, les événements thrombo-emboliques veineux, avec une preuve modérée.

La revue de Goncalves et al., publiée en 2014, évalue les effets indésirables de la vaccination anti-HPV. 12 études impliquant 29 540 sujets ont été incluses : [5]

Les effets indésirables mis en évidence concernant le vaccin bivalent sont :

- Les effets indésirables locaux en général (OR = 2.33 [IC 95% : 1.61 à 3.36]), la douleur (OR = 3.29 [IC 95% : 3.00 à 3.60]), l'œdème (OR = 3.14 [IC 95% : 2.79 à 3.53]), la rougeur (OR = 2.41 [IC 95% : 2.17 à 2.68]), les myalgies (OR = 1.97 [IC 95% : 1.77 à 2.20]), les arthralgies (OR = 1.40 [IC 95% : 1.20 à 1.64]), la fatigue (OR = 1.29 [IC 95% : 1.18 à 1.42]), la fièvre (OR = 1.21 [IC 95% : 1.03 à 1.42]), les céphalées (OR = 1.17 [IC 95% : 1.06 à 1.28]), les troubles gastro-intestinaux ne sont pas significatifs ;

Les effets indésirables mis en évidence concernant le vaccin quadrivalent sont :

- La douleur (OR = 2.88 [IC 95% : 2.42 à 3.43]) et l'œdème (OR = 2.65 [IC 95% : 2.04 à 3.44]).

Pour les deux vaccins, il n'y a pas d'association significative avec l'événement «symptômes généraux». Les OR sont alors de 1.07 [IC 95% : 0.82 à 1.41] pour le bivalent et de 1.11 [IC 95% : 1.00 à 1.23] pour le quadrivalent.

La revue systématique de Angelo et al., publiée en 2014, résume les données concernant le profil de sécurité du vaccin bivalent à partir des données de surveillance post-homologation. [8]

Les 10 effets indésirables les plus déclarés sont : les douleurs au site d'injection, la fièvre, les céphalées, les nausées, les vertiges, les œdèmes au site d'injection, les malaises, la pâleur, les myalgies et les syncopes.

Aucun signal de sécurité n'est repéré pour les maladies auto-immunes. Concernant la paralysie faciale et le syndrome de Guillain-Barré, les taux observés étaient similaires aux taux attendus.

Aucun signal de sécurité n'est retrouvé à partir des registres de grossesse.

Concernant les décès suivant la vaccination, aucun n'est relié au vaccin.

Au Royaume Uni, une étude a été menée suite à un signal de sécurité à partir des systèmes de surveillance passive pour les réactions allergiques. Le taux d'anaphylaxie est alors estimé à 3 pour 1 000 000 de doses, le taux d'angio-œdème à 8 pour 1 000 000 et le taux de syncope à 32 pour 1 000 000.

La surveillance renforcée suite à l'instauration des programmes de vaccination au Royaume-Uni et aux Pays-Bas confirme le profil de sécurité satisfaisant.

La revue systématique et méta-analyse de Lu et al., publiée en 2011, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins anti-HPV contre les lésions précurseurs du cancer du col. 7 essais portant sur 44 142 femmes ont été inclus. La période de suivi des essais varie entre 26 et 60 mois. Concernant le profil de sécurité, les effets indésirables sérieux estimés liés à la vaccination sont : le bronchospasme, les céphalées, l'hypertension, les douleurs au site d'injection et la diminution de la mobilité de l'articulation à proximité de ce site, les frissons et la fièvre. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le taux d'effets indésirables sérieux entre les groupes témoins et les groupes vaccinés. Les auteurs concluent que le vaccin est sûr et généralement bien toléré. [7]

La revue de Slade et al, publiée en 2009, étudie l'ensemble des effets indésirables déclarés au VAERS entre début 2006 et fin 2008 pour le vaccin anti-HPV quadrivalent. 12 424 déclarations ont été reçues, dont 6.2% concernait des effets indésirables graves. Pour 100 000 doses distribuées, il a été déclaré : 8.2 syncopes, 7.5 réactions au site d'injection, 6.8 cas de vertiges, 5.0 cas de nausées, 4.1 cas de céphalées, 3.1 réactions d'hypersensibilité, 2.6 cas d'urticaire, 0.2 événement thrombo-embolique veineux et de syndrome de Guillain-Barré (taux inférieur au taux d'incidence de base du SGB attendu chez des femmes de 9 à 26 ans), 0.1 cas d'anaphylaxie et de décès, 0.0 cas de myélite transverse et de pancréatite. Seuls les cas d'événements thrombo-emboliques veineux et de syncopes étaient supérieurs aux taux de base attendus et ont constitué un signal de sécurité. [9]

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats-Unis, via le «Comittee to Review Adverse Effects of Vaccines», publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-HPV. [12]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [10] : convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

En faveur d'une acceptation du lien pour l'anaphylaxie chez des sujets allergiques;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les maladies neurologiques démyélinisantes (dont la SEP et le SGB), la neuropathie du plexus brachial, la pancréatite, les événements thrombo-emboliques, les arthralgies et la sclérose latérale amyotrophique.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [11]

Les effets indésirables concernant le vaccin quadrivalent sont :

- Réactions au point d'injection (83%) ; érythèmes et tuméfactions locaux (25%) ; réactions locales importantes (5.7%) ;
- Réactions systémiques : céphalées (26%), troubles gastro-intestinaux (17%), fièvre (13%), urticaire (3%), myalgies (2%), arthralgies (1%) ;
- Anaphylaxies (1,7 à 2,6 cas sur un million de doses).

Les effets indésirables concernant le vaccin bivalent sont :

- Réactions locales : douleur au point d'injection (78%), tuméfaction (26%), rougeur (30%) ;
- Réactions systémiques : fatigue (33%), céphalées (30%), myalgies (28%), arthralgies (10%), troubles gastro-intestinaux (13%), fièvre (3%), éruptions cutanées (1%), urticaire (0.46%) ;

Il ne semble pas y avoir d'effets indésirables sévères (notamment de maladies auto-immunes type SGB) attribuables à ces vaccins, hormis l'anaphylaxie.

Sources

Revue systématique

1. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther.* Févr 2011;36(1):1-9. (Prisma ●○○; Amstar ●○○)
2. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf.* Mai 2015;14(5):697-712. (Prisma ●○○; Amstar ●○○)
3. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●; Amstar ●●●)
4. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●; Amstar ●●●)
5. Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis.* Déc 2014;18(6):651-9. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
6. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2015;34(9):983-91. (Prisma ●○○ Amstar ●○○)
7. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 12 janv 2011;11:13. (Prisma ●●●; Amstar ●●●)
8. Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2014;23(5):456-65. (Prisma ●○○ Amstar ●○○)
9. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 19 août 2009;302(7):750-7. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

Littérature grise

10. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
11. pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HP_V_final_FR.pdf?ua=1
12. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Grippe

La méta-analyse Cochrane de Jefferson et al., mise à jour en février 2018 (1ère publication en 2007), évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les enfants de moins de 16 ans en bonne santé. Concernant le profil de sécurité du vaccin inactivé, évalué par 8 essais cliniques randomisés et 3 études de cohorte : [5]

Les effets secondaires rapportés sont la fièvre, la rhinorrhée, les signes locaux au site d'injection (rougeur, douleur, œdème), malaise, céphalée.

Les auteurs indiquent que les recherches effectuées ne permettent pas de rassembler l'ensemble des données mondiales sur les effets secondaires. Les auteurs signalent la diversité des définitions des effets indésirables déclarés, rendant difficile le regroupement de ces données. De plus, les données d'inocuité du vaccin trivalent inactivé chez les enfants de moins de 2 ans sont faibles.

La seconde méta-analyse Cochrane de Demicheli et al., mise à jour en février 2018 (1ère publication en 1999), évalue l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux chez les adultes en bonne santé comparés au placebo ou à l'absence de vaccination. Concernant le profil de sécurité des vaccins inactivés, 21 études ont été incluses : [4]

Augmentation du risque de fièvre RR = 1.55 [IC 95% : 1.26 à 1.91] selon 13 études sur 23 850 participants, avec un niveau de preuve élevé ;

Augmentation des signes locaux RR global = 2.44 [IC 95% : 1.82 à 3.28]: la douleur : RR = 3.13 [IC 2.44 à 4.02], de la rougeur RR = 2.59 [IC 95% : 1.77 à 3.78] et de l'induration RR = 4.28 [IC 95% : 1.25 à 14.67]; Augmentation du risque de myalgies : RR = 1.74 [IC 95% : 1.41 à 2.14], d'asthénie : RR = 1.19 [IC 95% : 1.05 à 1.36] et de malaise : RR = 1.51 [IC 95% : 1.18 à 1.92].

Aucune augmentation de risque lié à la grossesse (notamment sur l'avortement ou la mortalité néonatale).

Concernant le syndrome de Guillain-Barré : augmentation du risque après la vaccination pandémique contre la grippe porcine de 1976 avec un taux de 1 pour 100 000 vaccinations (selon 1 étude de cohorte). Après ajustement sur les facteurs de confusion, pas d'augmentation statistiquement significative pour le vaccin pandémique H1N1 de 2009 selon 1 étude cas-témoin. Aucune augmentation de risque dans les études de cohorte ni dans les études cas-témoins pour le vaccin saisonnier.

Absence d'augmentation de risque pour les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques (selon 1 étude de cohorte et 4 études cas-témoins), le purpura thrombopénique auto-immun et la polyarthrite rhumatoïde.

La seconde méta-analyse de Demicheli et al., mise à jour en 2018, étudie la tolérance du vaccin anti-grippal chez le sujet âgé (> 65 ans). 4 essais cliniques randomisés et 3 études de surveillance ont été inclus. Les effets indésirables supplémentaires en comparaison au placebo sont : [3]

Sensibilité locale et bras endolori : OR = 3.56 [IC 95 % : 2.61 à 4.87] ;

Rougeur, œdème et induration : OR = 8.23 [IC 95% : 3.98 à 17.05] ;

Il n'y a pas d'association significative entre le vaccin et les effets indésirables généraux (contre placebo), dont les malaises, la fièvre, les symptômes des voies respiratoires hautes, les céphalées ou nausées ;

Les études concernant les effets indésirables rares sont trois études de surveillance étudiant le syndrome de Guillain-Barré. Seule l'étude de surveillance menée aux Etats-Unis avec l'utilisation du vaccin porcin pandémique lors de la saison grippale 1976-1977 retrouve une forte association avec un sur-risque de syndrome de Guillain-Barré : RR = 5.2 [IC 95 % : 3.9 à 7.0]. Il n'y avait pas d'association retrouvée dans les 2 autres études de surveillance sur le vaccin trivalent inactivé.

La revue systématique de Halsey et al., publiée en 2016, résume les données disponibles sur la sécurité des vaccins anti-grippaux chez l'enfant. Les auteurs ont sélectionné 6001 articles, au sujet de 108 vaccins anti-grippaux (entier ; inactivé : monovalent, bivalent, trivalent, quadrivalent ; etc.), produits dans 27 pays par 47 industries différentes. Les vaccins les plus récents sont plus sûrs que les anciens vaccins grâce à l'amélioration des méthodes de production. [6]

Les auteurs concluent que la plupart des vaccins anti-grippaux sont sûrs et que la majorité des sujets recevant ces vaccins ont des effets secondaires de faible intensité et transitoires. Concernant les vaccins inactivés injectables :

Les effets secondaires les plus rapportés pour le vaccin inactivé sont les réactions locales (surtout pour les vaccins avec adjuvant) et les réactions systémiques modérées (malaise, myalgies, frissons, etc.). Le vaccin est associé à une augmentation des cas de placard inflammatoire au site d'injection pouvant simuler une dermo-hypodermite.

Certains effets indésirables sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte : comme la fièvre et les convulsions. Une augmentation des cas de fièvre (moins fréquente pour les vaccins inactivés) et des convulsions est retrouvée pour certains vaccins inactivés en fonction de leur mode de fabrication. Une augmentation de la fièvre est retrouvée en cas de co-administration avec le vaccin anti-pneumococcique à 13 valences.

Le taux d'anaphylaxie est d'environ 1 cas pour 1 million de dose. Une augmentation des cas de syndrome oculoréspiratoire est retrouvée avec certains vaccins (diminution du taux avec les vaccins plus récents).

Certains vaccins spécifiques ont été associés à des cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez l'adulte : les vaccins anti-grippaux pandémiques (grippe porcine) produits en 1976 ont augmenté les cas avec un taux de 1 pour 100 000 ; et les vaccins pandémiques de 2009 ont été responsables d'une augmentation des cas de SGB à un taux de 1 à 3 pour 1 million de doses délivrées dans les 6 semaines suivant la vaccination. En revanche, les preuves sont insuffisantes pour conclure à un risque chez l'enfant.

Deux vaccins anti-grippaux pandémiques (H1N1 2009) ont été associés à une augmentation du risque de narcolepsie, dans plusieurs pays, avec des variations en fonction des prédispositions génétiques.

Les preuves réfutent une relation causale entre le vaccin antigrippal et la sclérose en plaques (déclenchement de la maladie, risque de poussée) ; de même pour le risque de thrombopénie immuno-allergique, les arthrites inflammatoires, la paralysie de Bell.

La revue systématique de Maglione et al., publiée en 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés chez les enfants aux États-Unis. Cette revue fait partie du rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States», de l'Agency for Healthcare Research and Quality. 67 études ont été incluses. La conclusion est qu'il existe la preuve que certains vaccins sont associés à des effets indésirables sévères, mais extrêmement rares. Ce risque est à peser avec les bénéfices apportés par la vaccination. En tenant compte des données de la revue, mais aussi du rapport final (sur les enfants, adultes et femmes enceintes - 166 études), les effets indésirables imputables ou réfutés pour le vaccin anti-grippal sont : [1], [2]

Convulsions fébriles chez l'enfant, avec un risque majoré si ces vaccins sont injectés en même temps que les vaccins anti-pneumococciques conjugués, avec une preuve modérée;

Symptômes gastro-intestinaux bénins chez l'enfant, avec une preuve modérée;

Syndromes pseudo-grippaux chez l'enfant, avec une preuve faible;

Anaphylaxie chez les sujets adultes allergiques (à l'œuf ou à la gélatine), avec une preuve élevée;

Syndrome de Guillain-Barré pour le vaccin pandémique monovalent H1N1 de 2009, avec une preuve élevée.

L'excès de risque est alors estimé à 1.6 cas par million de vaccinés, dans les 42 jours suivants la vaccination;

Arthralgies, myalgies, malaises, fièvre, et douleur au point d'injection chez les adultes, avec une preuve élevée;

Pas d'association avec des événements cardio-vasculaires chez le sujet âgé, avec une preuve élevée.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des Etats Unis, via le «Comittee to Review Adverse Effets of Vaccines», publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-grippal. [9]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve [7]: convaincantes pour un lien de causalité (augmentation importante du risque dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes pour l'anaphylaxie chez les sujets allergiques à l'œuf ou la gélatine ;

Preuves en faveur d'une acceptation pour le syndrome oculo-respiratoire (pour deux vaccins utilisés au Canada)

Preuves en faveur d'un rejet d'une association pour la paralysie faciale et l'exacerbation d'asthme ou de maladie respiratoire ;

Preuves insuffisantes pour l'encéphalopathie, les convulsions, les maladies neurologiques démyélinisantes (dont la SEP et le SGB), la neuropathie du plexus brachial, le lupus, la périartérite noueuse, la fibromyalgie, l'AVC, l'infarctus du myocarde et les arthropathies.

Les fiches d'informations sur la sécurité des vaccins de l'OMS, via le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), énoncent les effets secondaires répertoriés par vaccin. [8]

Réactions bénignes transitoires (10 à 64%) au point d'injection ;

Fièvre (12% chez les enfants de 1 à 5 ans et 5% chez les 6-15 ans) ;

Anaphylaxie (0.7 cas pour un million de doses) ;

Syndrome de Guillain-Barré (1 à 2 cas pour un million de doses). Cependant il n'y a pas d'association de causalité prouvée pour les vaccins saisonniers (notamment ceux utilisés en France). Par contre, il existe une association entre SGB et grippe (comme facteur déclenchant) retrouvée dans plusieurs études.

Syndrome oculo-respiratoire (76 cas pour 100 000 doses). C'est un syndrome associant œil rouge, toux, sibilance, oppression thoracique, difficulté à respirer, odynophagie et œdème de la face. Il se produit dans les 2 à 24 heures après la vaccination et disparaît généralement dans les 48 heures. Il a été décrit au Canada, avec une relation de causalité démontrée dans plusieurs études, concernant deux vaccins spécifiques utilisés dans ce pays uniquement.

Il est rappelé que le vaccin anti-grippal est recommandé chez la femme enceinte. Aucun élément de preuve n'indique un effet délétère de ce vaccin sur le fœtus.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. Août 2014;134(2):325-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for

Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)

3. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 01 2018;2:CD004876. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

4. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD001269. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
5. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD004879. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
6. Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine.* 30 déc 2015;33 Suppl 5:F1 67. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
7. conclusions.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
8. July_2014_Influenza_final_FR.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
9. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Littérature grise

Zona

La méta-analyse de Tricco et al., publiée en 2018, étudie l'efficacité et la sécurité des vaccins contre le zona chez les sujets de plus de 50 ans. 27 études (dont 22 essais cliniques randomisés) sur 2 044 504 patients ont été incluses dans la revue systématique. Concernant la sécurité du vaccin vivant atténué : [5]

Les réactions au site d'injection sont augmentées avec le vaccin vivant atténué contre le zona par rapport au placebo : RR = 3.04 [IC 95% : 1.89 à 4.31] selon 8 études sur 62 932 participants.

Les réactions systémiques sont similaires par rapport au groupe placebo : RR = 1.22 [IC 95% : 0.83 à 2.15] selon 6 études sur 61 697 participants.

Les effets indésirables sérieux sont similaires par rapport au groupe placebo : RR = 1.08 [IC 95% : 0.91 à 1.30] selon 6 études sur 74 588 participants.

Les effets indésirables occasionnant le retrait du sujet de l'étude sont similaires par rapport au groupe placebo : RR = 0.90 [IC 95% : 0.40 à 2.11] selon 5 études sur 35 490 participants.

Aucune étude incluse n'a étudié le risque de maladie auto-immune.

Les taux de décès sont similaires au groupe placebo : RR = 0.97 [IC 95% : 0.59 à 1.43] selon 5 études sur 73 407 participants.

La méta-analyse de Gagliardi et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité et les effets indésirables du vaccin anti-zona chez le sujet âgé, en comparant le vaccin vivant atténué avec un placebo. Les données sur la tolérance ont un niveau de preuve modéré. [4]

Le taux de réactions locales est plus important dans le groupe vaccin anti-zona : RR = 2.99 [IC 95% : 2.75 à 3.26], selon 3 études sur 6986 sujets avec un niveau de preuve modéré ;

Le taux de participant ayant au moins un événement indésirable est plus élevé dans le groupe vaccin anti-zona : RR = 1.70 [IC 95% : 1.61 à 1.80] selon 3 études sur 6986 sujets ;

Le taux de participant ayant au moins un événement indésirable sérieux est similaire dans les deux groupes : RR = 1.08 [IC 95% : 0.96 à 1.2] selon 4 études sur 50 896 sujets, avec un niveau de preuve modéré ;

Le nombre d'hospitalisation est similaire dans les deux groupes : RR = 1.00 [IC 95% : 0.93 à 1.07] selon 6 études sur 6616 sujets avec un niveau de preuve modéré ;

Le nombre de décès est similaire dans les deux groupes : RR = 1.01 [IC 95% : 0.92 à 1.11] selon 3 études sur 50 687 sujets avec un niveau de preuve modéré.

La revue systématique de Ferahta et al., publiée en 2016, évalue l'efficacité, la sécurité et le rapport coût/bénéfice des vaccins contre le zona chez les sujets de plus de 50 ans. 62 études ont été incluses. Concernant le profil de sécurité du vaccin : [3]

1.4% des patients rapportent des effets indésirables généraux. Les effets indésirables locaux sont plus fréquents dans le groupe vaccinés (48% VS 16%). Le suivi à long terme (en moyenne : 3.39 ans) ne montre pas de différence entre les deux groupes concernant l'hospitalisation ou les décès.

Une étude de pharmacovigilance menée en 2006 en Californie sur 29 486 sujets vaccinés et une autre étude de pharmacovigilance multicentrique ne retrouvent aucun signal de sécurité.

Le rapport final intitulé «Safety of vaccines used for routine immunisation in the United States », de l'Agency for Healthcare Research and Quality, retrouve une association du vaccin anti-zona avec les réactions allergiques au point d'injection, avec un niveau de preuve modéré. [1]

La revue systématique Cochrane de Chen et al., publiée en 2011, étudie l'efficacité de la vaccination vivante atténuée contre le zona dans la prévention des névralgies post-zostériennes (NPZ). Un seul ECR a été inclus et correspond à l'étude SPS. Concernant le profil de sécurité évalué dans les 42 jours suivant la vaccination sur 6616 sujets : [2]

Les éruptions ressemblant à la varicelle et les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe vaccinés. Dans la sous étude menée pour évaluer la sécurité du vaccin, les effets indésirables de tout type et les effets indésirables sévères étaient plus fréquents dans le groupe vaccinés, avec respectivement : RR = 1.69 [IC 95% : 1.60 à 1.79] et RR = 1.53 [IC 95% : 1.03 à 2.25], avec un niveau de preuve élevé.

Aucun cas de zona ne contenait la souche vaccinale (c'est-à-dire qu'aucune donnée n'indique que le vaccin puisse déclencher un zona).

Les auteurs concluent que le vaccin est sûr pour la prévention des zonas et des douleurs post-zostériennes.

Sources

Revue systématique

1. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
2. Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 16 mars 2011;(3):CD007795. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

3. Ferahta N, Achek I, Dubourg J, Lang P-O. [Vaccines against Herpes zoster: Effectiveness, safety, and cost/benefit ratio]. Presse Med. févr 2016;45(2):162-76. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
4. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev. 3 mars 2016;3:CD008858. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
5. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki A-A, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and

older: systematic review and network meta-analysis.
BMJ. 25 oct 2018;363:k4029. (Prisma ●●●●; Amstar
●●●)

PEUR DES COMPOSANTS DU VACCIN

En Bref

Le tableau ci-dessous présente les principaux composants retrouvés dans les vaccins ainsi que leur fonction. Chaque vaccin a une composition unique et ne contient pas forcément l'ensemble de ces constituants :

Composants	Rôle	Exemples (non exhaustif)
Les antigènes	Activent le système immunitaire qui produit une réponse protectrice dirigée contre-eux (notamment via la production d'anticorps).	- Anatoxine tétanique ou diphtérique - Antigènes de Bordetella pertussis - Antigènes de surface du VHB - Virus poliomyélitiques inactivés - Virus de la rougeole atténuée etc.
+/- Les adjuvants	Permettent d'augmenter et de moduler la réponse immunitaire provoquée par l'antigène vaccinal injecté, de manière à être plus efficace et plus durable. Nécessaires pour les vaccins inactivés.	- Sels d'aluminium - Phosphate de calcium - Les squalènes
+/- Les conservateurs	Empêchent la contamination et la prolifération bactérienne ou fongique.	- Les dérivés du phénol - Thiomersal (aucun vaccin pédiatrique en France)
+/- Les stabilisants	Préservent l'efficacité du vaccin pendant le transport et le stockage face aux modifications de température et de pH.	- Gélatine - Albumine - Sucres : lactose et saccharose - Acides aminés
+/- Les composants à l'état des traces (Substances utilisées au cours de la fabrication et persistant en quantités infimes)	Évitent les contaminations bactériennes des cellules en culture.	- Antibiotiques : néomycine, polymyxine B, streptomycine et gentamicine.
	Favorisent la croissance des cultures virales ou bactériennes	- Protéines d'oeuf, albumine, levures, glycérol, sérum, acide aminés
	Inactivent les virus ou les toxines composant les vaccins (vaccins inactivés)	- Formaldéhyde

L'innocuité des vaccins et de ses composants fait l'objet de nombreuses mesures de surveillance, avant et après son autorisation de mise sur le marché.

Par mesure de précaution, le thiomersal n'est désormais plus utilisé dans la composition des vaccins pédiatriques en France. Cependant, il n'y a pas de preuve d'effets nocifs du thiomersal contenu dans les vaccins en dehors de réactions d'hypersensibilités locales.

Le formaldéhyde est classé parmi les cancérigènes. Toutefois, la quasi-totalité est éliminée au cours du processus de fabrication, de sorte que la quantité présente dans les vaccins est plusieurs centaines de fois inférieure à celle considérée comme nocive. De plus, la quantité naturellement présente dans le corps d'un nourrisson est 50 à 70 fois supérieure à la quantité qu'il reçoit par un vaccin.

Les adjuvants font l'objet d'un article à part : voir "*adjuvants - aluminium - Narcolepsie*"

Les composants des vaccins

De nombreux composants sont présents dans les vaccins, utiles pour son bon fonctionnement ou au cours de son processus de fabrication. On y retrouve les antigènes, les conservateurs, les stabilisants, les adjuvants, les antibiotiques et autres composants à l'état de traces.[1]

La composition de chaque vaccin est disponible sur les liens suivants : DTP, coqueluche, Haemophilus influenzae b, hépatite B, pneumocoque, Rougeole-Oreillons-Rubéole, Méningocoque C, grippe, zona et papillomavirus.

LE PROCESSUS DE FABRICATION DES VACCINS

Le processus de fabrication est long et complexe. On estime qu'il faut entre 6 mois et 2 ans pour produire un vaccin. 70% du temps est en réalité consacré aux contrôles de qualité et de sécurité effectués à chaque étape de la fabrication.[4]

Les étapes de fabrication

[Figure 75 : Les étapes de fabrication d'un vaccin]

1/ La première étape consiste à produire la substance active, c'est à dire l'antigène. L'antigène provient du germe responsable de l'infection (bactérie, virus...), et il peut être :[4]

le germe lui-même sous la forme vivante mais atténuée (vaccins vivants atténués)

le germe ou une fraction du germe inactivé, ou encore une toxine produite par le germe. (vaccins inactivés)

Les étapes de production de la substance active sont les suivantes :[4][5]

Constituer la banque de germes : c'est-à-dire regrouper les virus et les bactéries et les conserver de manière à garder leurs propriétés constantes.

Mettre en culture et amplifier : Il s'agit de constituer un milieu avec un support nutritif pour leur développement.

Certains milieux sont constitués de cellules ou sur des oeufs de poule (grippe, fièvre jaune). Tous les paramètres doivent être soigneusement maîtrisés (durée, température, pression, composition du milieu, aération etc.).

Extraire l'antigène produit du milieu de culture (la "récolte").

Purifier la substance de toute impureté et la concentrer par des procédés physiques (centrifugation).

Inactiver la substance produite (si nécessaire) par la chaleur ou par des agents chimiques (ex: formaldéhyde) afin de supprimer le pouvoir pathogène tout en conservant le pouvoir immunogène.

Fabriquer "les valences antigéniques", c'est à dire rassembler les substances antigéniques en un seul composé appelé "valence antigénique". Par exemple, la valence antigénique contre la poliomyélite regroupe trois antigènes regroupées ensemble.

2/ La seconde étape consiste à obtenir le produit final : c'est la mise en forme pharmaceutique :[4][5]

Assembler les valences pour constituer les vaccins combinés

Formuler le vaccin : cela consiste à ajouter les adjuvants afin d'augmenter la réponse immunitaire, les stabilisants afin d'améliorer la stabilité du produit et les conservateurs afin d'empêcher les contaminations.

Répartir le produit en flacon ou en seringue de manière stérile.

Lyophiliser le vaccin (si besoin) : cela consiste à retirer l'eau et à le transformer en poudre, ce qui lui assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation

Conditionner, c'est-à-dire étiqueter les vaccins et les mettre en boîte sous forme de lots. Chaque lot représente un ensemble homogène de fabrication de doses.

Contrôler les lots : les vaccins font l'objet d'un double contrôle, par l'industriel et par une autorité indépendante.

S'ils sont satisfaisants, les lots sont libérés et prêts à être commercialisés.

Livrer les lots en pharmacies, centres de vaccination, hôpitaux etc.

De nouveaux modes de production

La technique de génie génétique : elle consiste à insérer le gène codant pour l'antigène dans le génome d'une cellule animale, d'une levure, d'une bactérie ou d'un virus. On parle de vaccins recombinants. Plusieurs solutions sont alors possibles :[2][4]

On attend que la cellule synthétise l'antigène in vitro, puis on purifie et extrait l'antigène qui constitue alors la matière première du vaccin. C'est la méthode utilisée notamment pour les vaccins contre hépatite B et les papillomavirus.

On injecte le virus portant le gène codant après l'avoir atténué à l'individu, sous forme de vaccin. Celui-ci va alors se répliquer au sein des cellules de l'hôte et produire l'antigène.

La synthèse chimique : elle consiste à reproduire in vitro l'antigène complet, de manière complètement artificielle.[2]

LES COMPOSANTS DES VACCINS

Les antigènes

Les antigènes sont les molécules dérivées de la structure des organismes infectieux qui sont reconnus comme "étrangers" par le système immunitaire (SI). Ils sont à la base du principe de la vaccination. Une fois détectés, le système immunitaire s'active et produit une réponse protectrice dirigée contre ces antigènes, principalement via la production d'anticorps.[1]

Le fonctionnement de la vaccination ainsi que les différents types de vaccins sont détaillées dans l'articles : "*La vaccination et ses avantages*"

- **Les adjuvants**

Les adjuvants sont conçus pour augmenter et moduler la réponse immunitaire provoquée par l'antigène vaccinal injecté (la renforcent, l'accélèrent et la prolongent). Ils sont indispensables pour les vaccins inactivés qui sont moins immunogènes que les vaccins vivants. De plus, ils permettent de réduire la quantité d'antigènes par dose et le nombre total de doses nécessaires et renforcent la réponse chez les populations au système immunitaire défaillant (sujets âgés, immunodéficients, nourrissons).

Ils sont utilisés depuis des décennies et à ce jour, il en existe plusieurs centaines de types différents : le plus connu et l'un des plus anciens couramment utilisé étant les sels d'aluminium.[1][2][6]

Les adjuvants et leur sécurité sont détaillées dans l'article "*adjuvants, aluminium et narcolepsie*".

- **Les conservateurs (Thiomersal)**

Le rôle des conservateurs est de maintenir l'asepsie des vaccins en empêchant la contamination et la prolifération bactérienne ou fongique, qui pourrait survenir en cas de contamination accidentelle du vaccin, comme cela peut être le cas lors de la ponction répétée des flacons multidoses. Ils peuvent également être utilisés au cours du processus de fabrication pour empêcher la prolifération bactérienne.[1][7]

Il existe différentes substances, les principaux étant le thiomersal (ou thimérosal) et les dérivés du phénol (phénol et 2-phénoxyéthanol).[3][6]

- **Les stabilisants**

Leur rôle est de préserver l'efficacité du vaccin pendant toute la durée du transport et du stockage.[1][3]

En effet, certains paramètres peuvent se modifier et influencer la stabilité du vaccin, comme la température ou le pH du vaccin (acidité / alcalinité) avec le risque d'une perte d'efficacité. Les stabilisants maintiennent le vaccin actif face aux changements provisoires de température et de pH. Ils sont donc essentiels, en particulier lorsque la chaîne du froid n'est pas fiable.[1]

Les stabilisants sont notamment représentés par les sucres, la gélatine, les acides aminés ou encore l'albumine (exemple : saccharose, le lactose-sorbitol, le sorbitol-gélatine, les sels de potassium ou de sodium, acide glutamique, glycine etc.) [1][6][8]

- **Les composants à l'état de traces (Formaldéhyde / Antibiotiques)**

Il s'agit de substances qui ont été utilisées au cours du processus de fabrication et progressivement éliminées au cours des différentes étapes. Cependant, elles peuvent persister à des quantités jugées infimes, dites "à l'état de traces". Celles-ci servent :

A éviter les contaminations bactériennes des cellules en cours de culture.[1] Il s'agit des antibiotiques dont les plus fréquents sont les suivants : néomycine, polymyxine B, streptomycine, gentamicine, kanamycine et l'amphotéricine B.[6]

A favoriser la croissance des cultures virales ou bactériennes, nécessaire à la fabrication du vaccin. Par exemple : les protéines d'oeufs, l'albumine, levures, glycérol, sérum (ex : sérum foetal de veau ou bovin), acides aminés et enzymes. [3][6][8]

A inactiver les virus ou les toxines composant les vaccins. Le plus fréquent étant le Formaldéhyde, mais également fréquemment le Glutaraldéhyde.[3][6] Ils sont quasi-éliminés de la composition des vaccins suite au processus de purification.[1]

- Sources

Littérature grise

1. MODULE 2 – Composants des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/composants-des-vaccins.html>
2. GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf
3. Parents | Making the Vaccine Decision | CDC [Internet]. 2017 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/vaccine-decision/index.html>
4. Processus de fabrication d'un vaccin [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Processus-de-fabrication-d-un-vaccin>
5. infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf>
6. Canada A de la santé publique du, Canada A de la santé publique du. Page 15 : Guide canadien d'immunisation : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation [Internet]. aem. 2007 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-clé-immunisation/page-15-contenu-agents-immunisants-utilises-canada.html>
7. Research C for BE and. Questions about Vaccines - Thimerosal in Vaccines Questions and Answers [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm>
8. Research C for BE and. Vaccine Safety & Availability - Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm187810.htm>

Sécurité des composants vaccinaux

Plusieurs freins à la vaccination sont cités concernant les composants vaccinaux, principalement concernant l'impression d'un manque de sécurité des composants ou leur dangerosité : “les composants ne sont pas sûrs”, “les vaccins sont des poisons” (mercure, aluminium, formaldéhyde), “les conservateurs provoquent des dégâts neurologiques” etc. [4]

LES VACCINS SONT-ILS DES POISONS ? SURVEILLANCE ET SECURITE.

L'innocuité des vaccins (et ses composants) fait l'objet de nombreuses mesures de surveillance. Elle est évaluée avant leur commercialisation avec l'étape préclinique chez l'animal, puis chez l'Homme dans les essais cliniques de phase 1 à 3. Après obtention de l'AMM, la surveillance des vaccins est poursuivie via la pharmacovigilance passive et active.

> Pour plus de détails sur les méthodes de surveillance et la sécurité vaccinale, cliquez ici.

> Pour avoir accès aux effets indésirables des vaccins, cliquez ici.

LA TOXICITE DES CONSERVATEURS (LE MERCURE) ?

Qu'est-ce que le Thiomersal ?

Le thiomersal est un conservateur très souvent utilisé depuis les années 1930 dans de nombreux pays. Son rôle est de prévenir la prolifération bactérienne ou fongique et de maintenir l'asepsie du vaccin, notamment dans les flacons multidoses, permettant ainsi de réduire les besoins et les coûts de stockage des vaccins.[5] Il peut également être utilisé au cours du processus de fabrication afin d'empêcher la prolifération des germes ou en tant qu'agent inactivateur, mais il est alors ensuite éliminé par la suite de manière à ce que seules des traces persistent.[1][6]

Son emploi (comme les autres conservateurs) s'est justifié au début du XXe, à la suite de plusieurs décès et complications graves liés à des contaminations bactériennes de certains vaccins multidoses.[1]

D'un point de vue biochimique, le thiomersal est composé à 49.6% d'éthylmercure.[5] Lorsqu'il est utilisé en tant que conservateur, la concentration de thiomersal dans le vaccin est de l'ordre de 0.003% à 0.01%, soit maximum 25-50µg/dose.[1][8]

- Quel est impact du mercure sur la santé ?

Le mercure est un métal que l'on trouve naturellement dans l'environnement. L'être humain peut être exposé à deux types de mercure organique différents : le méthylmercure et l'éthylmercure.

Le méthylmercure est produit de manière naturelle dans l'environnement. On le retrouve dans certains poissons et coquillages pollués par l'activité humaine. Une consommation importante peut exposer l'individu à des taux élevés de méthylmercure, à l'origine d'une toxicité multiple menaçant le développement du fœtus et du nourrisson : neurotoxicité (atteinte du système nerveux central), mais aussi toxicité digestive, immunitaire, pulmonaire, rénale, cutanée et ophtalmique.[10][14]

L'éthylmercure, dérivé du thiomersal contenu dans les vaccins, se comporte différemment. Celui-ci est métabolisé et éliminé par l'organisme beaucoup plus rapidement (demi-vie de 6 jours versus 40 à 50 jours

pour le méthylmercure), ce qui rend l'exposition dans le sang plus brève et ne permet pas une accumulation du composé lorsque les vaccins sont administrés successivement. [6][10][14]

Le mercure existe également sous forme inorganique. Il est notamment employé sous cette forme dans certains produits cosmétiques (crèmes et savons éclaircissants). Ils sont jugés dangereux pour la santé humaine et sont interdits dans de nombreux pays.

- **Le principe de précaution**

A la fin des années 1990, une préoccupation est apparue, notamment aux Etats-Unis, à partir de l'hypothèse selon laquelle l'exposition précoce au thiomersal pourrait être associée à des déficits neuropsychologiques (comme l'autisme, les déficits d'attention, l'hyperactivité etc.) chez les enfants ainsi qu'à des atteintes rénales. Ces soupçons se basaient notamment sur des données disponibles concernant l'autre composé mercuriel, le méthylmercure. [8][9][10]

En 1999, la FDA a comparé la quantité de mercure qu'un enfant pouvait recevoir suite aux vaccinations systématiques et la limite fixée concernant l'exposition au méthylmercure, étant donné l'absence de directives pour l'éthylmercure. L'exposition maximale liée à la vaccination était souvent conforme, mais pouvait selon certaine formulation vaccinale ou certains nourrissons (prématurés) dépasser cette limite. [1][7]

Ainsi, malgré l'absence de données évoquant un préjudice quelconque pour le nourrisson, les services de santé américains (dont l'académie de pédiatrie, le National Institute Health, le CDC et la FDA) ont recommandé la réduction voire l'élimination du mercure dans les vaccins administrés aux nourrissons par principe de précaution. Cette décision a été prise devant la possibilité de créer des vaccins aussi sûrs et efficaces sans thiomersal, notamment en réalisant des conditionnements à usage unique. [6]

En France, les agences de santé se sont ralliées aux agences européennes et à l'OMS afin d'inciter les laboratoires à développer des vaccins unidoses ne contenant pas de thiomersal en vue d'une utilisation en pédiatrie. [8] Ainsi depuis 2002, en Europe et aux Etats-Unis, tous les vaccins indiqués chez l'enfant sont désormais dépourvus de thiomersal ou n'en contiennent plus qu'à l'état de trace (à l'exception du vaccin anti-grippal aux Etats-Unis). A noter qu'en France, seuls deux vaccins en contenaient (vaccin anti-hépatite B et anti-grippal) dans les années 1990. [10]

- **Le thiomersal est-il toxique ?**

Le mercure en tant que tel peut avoir deux grands types d'effets sur l'organisme humain : une toxicité neurologique et rénale, et des phénomènes allergiques. Mais qu'en est-il du thiomersal ?

A/ Thiomersal et toxicité neurologique et rénale

La revue systématique de Spencer et al., publiée en 2017, passe en revue les effets indésirables liés aux vaccins. Selon les auteurs, il n'y a pas de lien entre l'exposition au thiomersal et des anomalies du fonctionnement neuropsychologique ou l'autisme. [3]

La revue systématique de Ball et al., publiée en 2001, a cherché à évaluer l'impact de l'utilisation du thiomersal dans les vaccins administrés chez les enfants. Les principales conclusions tirées de la revue sont les suivantes : [1]

Chez l'être humain, les données sont peu nombreuses sur la toxicité de l'éthylmercure à faible dose. Les données issues du VAERS de 1990 à 1998 (système de surveillance passif américain) révèlent la survenue des événements suivants, sans qu'une relation de cause à effet ne puisse être clairement établie (liée au limite de ce système) :

- réactions au site d'injection (13 cas)
- d'éruptions cutanées (9 cas) ou d'urticaire (8 cas)
- d'oedème (5 cas dont un oedème angioneurotique)
- de syndromes pseudo-grippaux (4 cas).
- d'anaphylaxie, réaction allergique sévère, épisode de sifflement et malaise (1 cas)

Le seul risque bien étayé du thiomersal est le risque de réaction d'hypersensibilité retardée.

Aucune preuve n'est retrouvée pour la toxicité d'une exposition à faible dose d'éthylmercure chez l'homme.

Cependant, les données animales suggèrent que l'éthylmercure pourrait avoir une toxicité proche du méthylmercure (chez l'animal).

L'exposition chronique à de faibles doses de méthylmercure a été étudiée au cours d'épisodes de contaminations, comme dans les années 1950 avec du poisson contaminé au Japon et dans les années 1970, avec la contamination de graines en Irak. Celle-ci peut provoquer des anomalies neurologiques (ex : retard développemental).

L'exposition accidentelle à de fortes doses de thiomersal (3 mg/kg à plusieurs centaines de mg/kg) peut être responsable d'une toxicité aiguë : nécrose locale, hémolyse aiguë, coagulation intra-vasculaire disséminée, néphrotoxicité (nécrose tubulaire aiguë) et des lésions du système nerveux central (coma voire décès).

Cependant, cela correspond à des doses plus de 100 fois supérieures à celles des vaccins.

Les auteurs concluent que la revue systématique n'a révélé aucune preuve d'effets nocifs causés par le thiomersal contenu dans les vaccins en dehors de réactions d'hypersensibilité locales, dans la limite de nombreuses lacunes sur le sujet.

Selon l'OMS, après avoir suivi pendant plus de 10 ans les données scientifiques sur l'utilisation du thiomersal dans les vaccins, le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins a conclu qu'il n'existait pas d'élément laissant à penser que la quantité employée dans les vaccins présente un risque pour la santé. De plus l'OMS estime que l'utilisation de flacons multidoses demeure la meilleure option pour les programmes de vaccination systématique de nombreux pays car ils sont sûrs, efficaces, limitent les besoins en capacité de stockage et la quantité de déchets générée et contribuent à réduire les coûts vaccinaux.[14]

Selon les données du CDC, aucun effet nocif n'a été signalé avec le thiomersal en dehors de réactions locales mineures au point d'injection. Une toxicité au thiomersal ou à l'éthylmercure n'a été démontrée qu'à des expositions 100 à 1000 fois supérieures à celles présentes dans les vaccins. [6][7]

Selon le Département Américain de la Santé (HHS), le thiomersal (à la différence du méthylmercure) est sans danger du fait de sa moindre capacité à s'accumuler dans le corps et son utilisation en très faibles quantités.[11]

Selon l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), le thiomersal a été évalué à plusieurs reprises en France, mais aussi par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) à l'échelle européenne et l'OMS au niveau mondial : [8]

Les analyses convergent pour considérer que l'existence du risque neurologique n'est pas établie au plan scientifique. Les vaccins concernés contiennent des doses minimales de thiomersal (0.003% à 0.01% soit maximum 25-50µg/dose). A ces doses, tout risque de toxicité est a priori exclu.

Aucune étude n'a évalué l'impact sur le développement embryonnaire et foetal de vaccination chez la femme enceinte à ce sujet.

Compte tenu de ces propriétés en tant que conservateur indispensable dans les présentations de vaccins multi-doses, les bénéfices de l'utilisation du thiomersal l'emportent sur le risque toxicologique théorique.

Selon l'académie de médecine de France, [10] la quantité de thiomersal contenue dans les vaccins est faible et les études préliminaires sur l'exposition à de très faibles doses n'ont pas permis d'identifier d'effets secondaires.

B/ Thiomersal et autisme ou troubles apparentés

Aucune preuve épidémiologique ne vient supporter l'association entre le thiomersal et l'autisme.

Voir l'article sur "l'autisme et la vaccination"

C/ Thiomersal et risque allergique

La revue systématique de Montana et al., publiée en 2010, a pour but d'évaluer les données de sécurité concernant les vaccins contenant du thiomersal.[2] Le thiomersal est responsable de réactions d'hypersensibilité retardée. Cela peut se traduire par une réaction inflammatoire cutanée, 48-72h après la vaccination et persistant quelques jours. La sensibilisation au thiomersal peut être testée par des tests cutanés, mais ceux-ci sont jugés peu fiables sur le risque de présenter une hypersensibilité retardée. Ainsi, chez les patients allergiques au thiomersal, 90% ne développeront pas de signe clinique après l'injection d'un vaccin en contenant.

La revue systématique de Ball et al., publiée en 2001, a cherché à évaluer l'impact de l'utilisation du thiomersal dans les vaccins administrés chez les enfants.[1] Selon les auteurs, les réactions d'hypersensibilité de type retardée suite à une exposition au thiomersal sont bien connues. L'importance des réactions n'est pas interprétée de la même manière selon les études, certaines estimant qu'elles sont suffisamment importantes pour exiger l'élimination du thiomersal dans les produits pharmaceutiques, et d'autres non.

Selon l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), le thiomersal est un allergène de contact auquel 10 à 12% de la population serait allergique. Cependant, plus de 90% des patients ayant une allergie de contact au thiomersal ne développent aucune réaction à l'administration du vaccin. [8]

Selon l'académie de médecine de France,[10] l'exposition à de faibles doses de thiomersal (notamment dans le cadre de son utilisation en produits cosmétiques) est associée à des réactions d'hypersensibilité, généralement de type retardée. Cependant, en date de l'avis (2003), aucune réaction anaphylactique au thiomersal suite à l'administration d'un vaccin n'a été observée. Cela reste donc un risque théorique. De plus, peu de données étayent le fait que l'allergie soit induite par les vaccins.

LA TOXICITE DU FORMALDEHYDE

Qu'est ce que le Formaldéhyde ?

Le Formaldéhyde est un gaz, souvent commercialisé sous forme liquide (appelé formol).[15] Il est utilisé, dans le cadre de la vaccination, afin d'inactiver les virus (ex : le vaccin anti-poliomyélite inactivé) et détoxifier les toxines bactériennes (par exemple les vaccins à base d'anatoxine diphtérique et tétanique).[5]

Le formaldéhyde n'est pas uniquement retrouvé dans les vaccins. Celui-ci est produit naturellement par l'organisme, et donc présent dans le corps humain.[12] Il est également utilisé comme désinfectant (insecticide, fongicide), comme fixateur et comme liant dans des résines (revêtements muraux, sol, meubles etc.). Les expositions sont principalement professionnelles et environnementales. Plus de 190 000 travailleurs y seraient exposés issus d'une centaines de milieux professionnels variés (vétérinaire, cosmétique, médical, industrie, agriculture). Enfin, il est fréquemment présent dans l'air intérieur et sa concentration dans l'air des logements est jugée importante en France.[15]

- Un agent cancérigène reconnu

Une exposition excessive au formaldéhyde peut provoquer des cancers. En effet, depuis 2004, le formaldéhyde est classé par le CIRC (Centre Internationale de Recherche sur le Cancer) comme un cancérigène avéré chez l'homme (groupe 1), responsable de cancers du nasopharynx et de leucémies myéloïdes.[15]

Les données suggèrent que les effets toxiques s'exercent par voie aérienne et localement par exposition directe chez les personnes en contact régulier (notamment par exposition professionnelle). Depuis 2009, le cancer du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle (préparation du formol, utilisation dans certains laboratoires, vernissage de parquets, etc.).[12][15]

- **Les données de sécurité pour les vaccins**

Au cours de la production des vaccins inactivés, le processus de purification permet d'éliminer la quasi-totalité du formaldéhyde initialement présent. Ainsi, la quantité présente dans les vaccins est infime, plusieurs centaines de fois inférieure à celle considérée comme nocive pour les humains et nourrissons selon l'OMS. [5]

Selon la Société de Pathologie infectieuse de Langue Française (SPILF), bien que le formaldéhyde soit reconnu comme cancérigène, cette toxicité apparaît pour des quantités plusieurs milliers de fois plus importantes que les traces présentes dans le vaccin suite à sa fabrication. Ainsi, prétendre que ces quantités pourraient présenter un risque n'est basé sur aucune réalité scientifique.[13]

Selon le Département Américain de la Santé et la Foods And Drugs Administration (FDA) : [11][12]

Le formaldéhyde utilisé dans les vaccins n'est présent qu'en très petites quantités dans le produit final, si infime qu'elle n'est pas jugée toxique.

Le formaldéhyde est produit naturellement par l'organisme. Selon les études, la quantité de formaldéhyde présent dans l'organisme d'un nourrisson est 50 à 70 fois supérieure à la quantité maximale qu'il pourrait recevoir avec une dose de vaccin.

Il n'existe aucune preuve établissant un lien entre le cancer et une exposition peu fréquente aux faibles quantités de formaldéhyde induites par les vaccins.

LES ADJUVANTS, L'ALUMINIUM ET LA NARCOLEPSIE

Voir l'article sur les "adjuvants - Aluminium et Narcolepsie".

LA SECURITE DES AUTRES COMPOSANTS

Le risque allergique et les composants vaccinaux

Les réactions anaphylactiques à un vaccin sont rares mais graves. Une réaction allergique grave à l'administration antérieure du même vaccin ou en cas d'antécédent d'anaphylaxie à un de ses composants contre-indique la vaccination. Les composants concernés sont notamment les antibiotiques (streptomycine, néomycine, polymyxine), la gélatine, le latex, les levures ou l'oeuf.

Voir l'article : "anaphylaxie et vaccinations"

Cependant, la FDA (Food and Drugs Administration) précise que les antibiotiques les plus fréquemment responsables de réactions allergiques sévères (pénicillines, céphalosporines et sulfamides) ne sont pas utilisés dans la production de vaccins. Les antibiotiques utilisés (néomycine, polymyxine B, streptomycine et gentamicine) ne sont présents qu'en très faible quantité, quasiment indétectables, et n'ont pas été clairement associés à des réactions allergiques graves.[12]

Sources

Revue systématique

1. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. mai 2001;107(5):1147-54. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
2. Montana M, Verhaeghe P, Ducros C, Terme T, Vanelle P, Rathelot P. Safety review: squalene and thimerosal in vaccines. *Thérapie*. déc 2010;65(6):533-41. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
3. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician*. 15 juin 2017;95(12):786-94.(Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)

Littérature grise

4. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
5. MODULE 2 – Composants des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/composants-des-vaccins.html>
6. Understanding Thimerosal, Mercury, and Vaccine Safety - CDC. february 2013. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/vacsafe-thimerosal-color-office.pdf>
7. Research C for BE and. Questions about Vaccines - Thimerosal in Vaccines Questions and Answers [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm>
8. Fiche-Thiomersal.pdf Affsaps [Internet]. Disponible sur:

9. L'abandon du thiomersal pour la conservation des v... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/3781-l-abandon-du-thiomersal-pour-la-conservation-des-vaccins-fait-debat-aux-etats-unis>
10. Le mercure et les vaccins [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2003 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/le-mercure-et-les-vaccins/>
11. Vaccine Ingredients | Vaccines.gov [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vaccines.gov/basics/vaccine_ingredients/index.html
12. Research C for BE and. Vaccine Safety & Availability - Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm187810.htm>
13. comm-presse-spilf-petition-vaccin-hexavalent-20150206.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/comm-presse-spilf-petition-vaccin-hexavalent-20150206.pdf>
14. OMS | Thiomersal - questions/réponses [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_questions_and_answers/fr/
15. Formaldéhyde et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/302-Formaldehyde.ce.aspx>

ANAPHYLAXIE ET VACCINATION

En Bref

Les réactions anaphylactiques à un vaccin sont rares mais graves. Elles sont estimées entre 1 et 3 cas par million de doses vaccinales en fonction des vaccins. La vaccination n'est pas contre-indiquée chez un sujet allergique sauf s'il a présenté une réaction allergique grave suite à l'administration antérieure du même vaccin ou en cas d'antécédent d'anaphylaxie à un de ses composants : antibiotiques (streptomycine, polymyxine et néomycine), gélatine, latex, levures ou l'œuf (fièvre jaune, le vaccin anti-grippal fait l'objet de recommandations spécifiques). Dans ce cas, un bilan allergologique semble impératif.

En cas de réaction allergique évocatrice d'une hypersensibilité immédiate sans anaphylaxie, la vaccination peut se faire sous certaines précautions, avec notamment une surveillance médicale renforcée.

Il est recommandé (en population générale) de surveiller le sujet vacciné 15 minutes après l'injection du vaccin.

ESTIMATION DE L'ANAPHYLAXIE APRÈS LA VACCINATION

La revue systématique de Vanlander et al., publiée en 2014, analyse la survenue de l'anaphylaxie après la vaccination chez les enfants afin de dresser des recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'anaphylaxie. Le risque d'anaphylaxie est estimé à 0,65 par million de doses [IC 95% : 0,21 à 1,53], tout vaccin confondu (selon une seule étude descriptive, dans une population de plus de deux millions d'enfants, ayant reçu 7.5 millions de doses de vaccins). [1]

L'incidence de l'anaphylaxie est plus élevée pour les vaccins ROR et HPV :

pour le ROR de 1 pour 100 000 doses (basée sur une étude de cas prospective) ;

pour le HPV bivalent de 1.4 par million de doses (étude de cas rétrospective) ;

pour le HPV quadrivalent de 2.6 pour 100 000 doses (une étude de cas rétrospective) et de 1.7 par million de doses (une étude de cohorte).

Les fiches d'information de l'OMS sur les fréquences des réactions post vaccinales, estiment l'incidence de l'anaphylaxie en fonction des vaccins : [5]

Vaccin anti-ROR (souche rougeole) : 1 à 3.5 pour un million de doses ;

Vaccin anti-HPV (quadrivalent) : 1.7 pour un million de doses ;

Vaccin anti-tétanique et diphtérique : 1.6 cas pour un million de doses ;

Vaccin anti-Hépatite B : 1.1 pour un million de doses ;

Vaccin anti-grippal : 0.7 cas pour un million de doses ;

Vaccin anti-méningocoque C : 0.7 pour un million de doses ;

Vaccins DTCa, Hib et pneumocoques : incidences non répertoriées.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, via le « Committee to Review Adverse Effects of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non aux vaccins. [6]

Ils sont classés en 4 catégories de preuve : preuves convaincantes pour un lien de causalité (augmentation du risque importante dans les études épidémiologiques ou mécanisme physiopathologique convaincant), en faveur d'une acceptation (preuve épidémiologique modérée d'une augmentation ou mécanisme physiopathologique possible), en faveur d'un rejet, et insuffisantes pour accepter ou rejeter un lien de causalité (absence de preuve épidémiologique ou mécanisme physiopathologique peu convaincant ou inexistant).

Preuves convaincantes d'un lien de causalité avec l'anaphylaxie pour les vaccins contre la toxine tétanique, l'hépatite B (allergie à la levure), la grippe (allergie à l'œuf ou la gélatine), le ROR, le méningocoque.

Preuves en faveur d'une acceptation d'un lien de causalité avec l'anaphylaxie pour les vaccins contre le Papillomavirus humain.

Preuves insuffisantes pour conclure ou non à un lien de causalité avec l'anaphylaxie pour les vaccins contre la toxine diphtérique et la coqueluche.

PRÉVENTION ET VACCINATION DU SUJET ALLERGIQUE

La vaccination est rarement contre-indiquée chez les sujets allergiques : seules de rares situations sont de réelles contre-indications. Il faut rappeler qu'une personne allergique n'est pas allergique à tout. De même, une allergie grave à un vaccin ne contre-indique pas toutes les vaccinations mais seulement le vaccin auquel le sujet a réagi ou ceux contenant le composant responsable de la réaction allergique. [7]

Grâce à la purification du contenu du vaccin, les réactions allergiques graves sont rares. [4]

Les contre-indications à la vaccination pour le sujet allergique

Les allergies supposées, non avérées, ou les allergies chez des proches de la famille ne sont pas des contre-indications.

Les contre-indications pour le sujet allergique sont : [3], [4], [8]

Un antécédent d'allergie grave au même vaccin administré antérieurement, ou à l'un des composants du vaccin;

Pour les allergies aux antibiotiques (néomycine et streptomycine) et à la gélatine, seules les réactions anaphylactiques immédiates sont une contre-indication ;

Pour les personnes allergiques à l'œuf, il faut distinguer deux types de vaccin :

- Les vaccins cultivés sur des œufs embryonnés de poule (grippe, fièvre jaune, encéphalite à tiques) sont à risque pour le sujet allergique (contre-indication en cas d'antécédent d'anaphylaxie à l'œuf). Concernant le vaccin grippal inactivé, un antécédent de réaction allergique grave à l'œuf constitue une contre-indication selon la notice du vaccin. Cependant, l'ACIP et le CDC ont mis à jour leur recommandation en août 2018. La

vaccination anti-grippale est recommandée sans précaution d'administration en cas de réaction urticarienne (bénigne) à l'oeuf. De plus, elle est désormais recommandée en cas d'allergie grave à l'oeuf sous surveillance médicale rapprochée. [10]

- Les vaccins cultivés sur fibroblastes de poulet (rougeole, oreillon, rubéole) pour lesquels le risque, en cas d'allergie à l'oeuf, est quasi nul.

Une anamnèse suggérant une réaction de type anaphylactique doit conduire à la réalisation d'un bilan allergologique. [7]

En revanche, ne sont pas des contre-indications absolues : [7]

Une allergie non grave, à un vaccin ou un de ses composants ;

Une allergie, même grave, à un autre vaccin ou un des composants pour les autres vaccins (ne contenant pas le composant mis en cause).

Cependant, une surveillance médicale renforcée et des précautions supplémentaires sont recommandées.

Les précautions chez un sujet allergique

Il est recommandé de : [4], [7]

Ne pas vacciner pendant une poussée évolutive d'une maladie ;

S'assurer de l'absence d'antécédent allergique grave à l'un des composants du vaccin ;

S'assurer de l'absence de réaction allergique grave au vaccin que l'on va injecter ;

Réaliser un bilan allergologique en cas d'anamnèse suggérant une réaction de type anaphylactique;

La prescription d'un anti-histaminique est recommandée par certaines institutions.

La revue systématique de Zafack et al., publiée en 2017, étudie le risque de récurrence d'un événement indésirable suivant la vaccination. 29 articles ont été inclus. Les études ont rapporté 3 types de réactions allergiques : le syndrome oculo-respiratoire, les événements de type allergiques et les réactions anaphylactiques. [2]

Récurrence des événements de type allergiques : dans les 8 études (594 patients) où une nouvelle vaccination est pratiquée chez des patients ayant eu un événement allergique, le risque de récurrence de l'événement allergique est de 5% [IC 95% : 3.3 à 6.8]. Parmi ces récurrences, il n'y a aucun cas d'anaphylaxie.

Récurrence de l'anaphylaxie : la ré-immunisation des sujets ayant eu une réaction anaphylactique est rapportée dans 2 études sur 133 patients et aucune récurrence d'anaphylaxie n'est rapportée après la re-vaccination.

Récurrence du syndrome oculo-respiratoire : le risque varie de 10 à 37% selon les études parmi les 4 études incluses.

Les précautions dans la population générale

Rechercher à l'interrogatoire les antécédents d'allergie grave à un ancien vaccin, les allergies graves à des antibiotiques ou au latex, les allergies graves après ingestion de levures ou de gélatine. [1], [7]

Il est recommandé au vaccinateur d'avoir un accès facile à un kit d'urgence contenant de l'adrénaline. [1]

Le CDC recommande aux professionnels de santé de surveiller 15 minutes le sujet vacciné (surtout les adolescents) : les réactions anaphylactiques ont lieu dans les premières minutes et 80% des syncopes vagues (à risque de traumatisme secondaire à la chute) ont lieu dans les 15 premières minutes. [3]

LES SUBSTANCES ET LES VACCINS À RISQUE

Les substances à risque

La revue systématique de Vanlander et al., citée ci-dessus, a identifié plusieurs allergènes vaccinaux : [1]

L'ovalbumine et les protéines d'œuf :

Les composants du vaccin ROR sont cultivés dans des cultures cellulaires de fibroblastes de poulet. Cependant, la quantité d'antigène d'œuf contenue dans le vaccin est inférieure à la quantité nécessaire pour déclencher une réaction allergique. La vaccination des enfants allergiques (sans antécédent d'anaphylaxie) à l'œuf est donc possible en soins premiers.

Concernant les vaccins contre la fièvre jaune et la grippe, cultivés à partir de cellules d'embryon de poulets, des traces de protéines d'œuf peuvent être retrouvées. Les enfants ayant une histoire d'allergie à l'œuf doivent recevoir le vaccin sous surveillance en permanence.

La gélatine (contenue dans le ROR et le DTCa) : le CDC conseille que les sujets ayant un antécédent d'anaphylaxie à la gélatine doivent être vaccinés avec une grande précaution.

Les levures : les vaccins hépatite B et le quadrivalent papillomavirus sont préparés à partir de souche de *Saccharomyces Cerevisiae* (levure de boulanger). Un antécédent d'anaphylaxie à la levure constitue pour le CDC une contre-indication aux vaccins en contenant.

Le latex : il est contenu dans le matériel de la seringue ou du flacon. La CDC recommande que les vaccins fournis dans des flacons ou des seringues contenant du caoutchouc naturel ne doivent pas être administrés à un sujet ayant des antécédents d'anaphylaxie au latex. Pour les allergies non anaphylactiques (allergie de contact ou aux gants en latex), ces vaccins peuvent être administrés.

Les résidus d'antibiotique (néomycine, polymyxine, streptomycine) : un antécédent d'anaphylaxie à l'un de ces antibiotiques est une contre-indication aux vaccins les contenant. L'allergie de type dermatite de contact n'empêche pas la vaccination.

Les sels d'aluminium n'ont jamais été identifiés comme responsables d'anaphylaxie post-vaccinale, selon les auteurs.

Les vaccins à risque

Se référer à la notice de chaque vaccin.

Ce tableau ne se substitue pas à la lecture de chaque notice avant l'injection d'un vaccin chez un sujet ayant un antécédent allergique grave. A titre indicatif : [1], [4], [9]

Vaccin	Œuf	Gélatine	Antibiotiques	Levure	Latex
Grippe	Oui	Oui (Fluenz Tetra°)	Oui		
Polio inactivé injectable			Néomycine		
Rougeole – Oreillon - Rubéole	Quasi nul	Oui (MMR Vax Pro°)	Néomycine		
Varicelle		Oui (Varivax°)	Néomycine		
Menjugate° (méningocoque C)					Oui
Infanrix Hexa° et Hexyon°			Polymyxine, néomycine, streptomycine (Hexyon°)	Oui	
Gardasil° et Gardasil 9° (HPV)				Oui	
Engerix B° et HB Vax Pro°				Oui	Oui (HB Vax Pro°)

Sources

Reuves systématiques

1. Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine*. 30 mai 2014;32(26):3147-54. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
2. Zafack JG, De Serres G, Kiely M, Gariépy M-C, Rouleau I, Top KA-M, et al. Risk of Recurrence of Adverse Events Following Immunization: A Systematic Review. *Pediatrics*. Sept 2017;140(3). (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

3. General Recommendations on Immunization [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>
4. GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf
5. OMS | Fiches d'information de l'OMS sur les fréquences des réactions post vaccinales [Internet]. WHO. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/fr/

6. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
7. Vaccination des personnes allergiques [internet]. [cité 16 juill 2018]. Disponible sur : <http://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Vaccination-des-personnes-allergiques>
8. Une allergie aux œufs est-elle une contre-indication à la vaccination ? [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Questions-pratiques/Je-dois-me-faire-vacciner-que-dois-je-savoir/Une-allergie-aux-oeufs-est-elle-une-contre-indication-a-la-vaccination>
9. Mesvaccins.net [Internet]. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
10. Grohskopf LA. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2018 [cité 21 nov 2018];67. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.html>

METHODES DE SURVEILLANCE / INNOCUITE VACCINALE

En Bref

Avant la commercialisation d'un vaccin, l'innocuité et l'efficacité sont testées chez l'animal (étape pré-clinique), puis chez l'Homme dans des essais cliniques de phase 1 à 3. Si la sécurité et l'efficacité sont démontrées, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA) peuvent délivrer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) permettant la commercialisation du vaccin.

Afin de détecter les effets indésirables rares ou d'apparition tardive, les interactions médicamenteuses et l'efficacité dans des groupes spécifiques de la population, la surveillance est poursuivie après l'AMM via la pharmacovigilance. Cette surveillance est à la fois passive (par un recueil des notifications d'effets indésirables qui détecte les signaux de sécurité) et active (via des études de pharmaco-épidémiologie par exemple pour étudier le lien de causalité entre l'effet notifié et le vaccin).

De plus, chaque vaccin est accompagné d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) incluant des mesures de pharmacovigilance renforcées et une surveillance de son bon usage. Enfin, le processus de libération de lots permet de garantir au patient que chaque lot a bénéficié d'un contrôle de qualité indépendant avant sa commercialisation.

Particularité des vaccins

Le développement d'un médicament jusqu'à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Ce parcours est strictement encadré par la loi. [3] La sécurité des médicaments est évaluée avant leur commercialisation, dans le cadre d'une procédure nationale ou européenne d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation garantit que chaque patient traité reçoive des vaccins dont la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrées et validées. [5]

Les vaccins nécessitent des méthodes de surveillance particulières et plus strictes par rapport aux thérapeutiques classiques. En effet, contrairement aux autres médicaments : le vaccin est administré chez un sujet sain ; il a pour but de prévenir et non de soigner une maladie ; il concerne l'ensemble de la population et l'ensemble des tranches d'âge (dont les sujets vulnérables comme les nourrissons, les femmes enceintes, les sujets âgés, les sujets atteints de pathologies chroniques) ; le vaccin est un produit biologique dont les lots sont davantage soumis à la variation et à l'instabilité. [2], [4]

Les controverses fréquentes au sujet de la sécurité vaccinale peuvent s'expliquer du fait : [1], [4]

De la faible acceptation des risques, d'autant plus que les vaccins s'adressent à une population saine et souvent pédiatrique;

Que certains programmes de vaccination ont été mis en place il y a plusieurs décennies : la couverture vaccinale élevée et l'efficacité des vaccins ont permis la quasi-disparition de la maladie, alors que les effets secondaires liés aux vaccins perdurent voire augmentent avec la couverture vaccinale. Ce phénomène explique les phases d'évolution d'un programme de vaccination, comme le montre le graphique ci-contre (Cf. la page Epidémiologie vaccinale) ;

[Figure 1 : Maturation d'un programme de vaccination]

De la découverte d'effets indésirables rares après la mise sur le marché du vaccin (due à la difficulté d'identifier les effets indésirables rares avant l'AMM);

De la complexité du calendrier vaccinal avec l'ajout de nouveaux vaccins (accompagné de la peur de la surcharge du système immunitaire);

De la balance bénéfico-risque, qui est souvent examinée uniquement au niveau individuel et difficilement au niveau sociétal;

Du laps de temps entre le risque suspecté rapidement relayé par les médias et les réseaux sociaux, et le temps nécessaire pour confirmer ou infirmer ce risque de manière scientifique et solide.

Sources

Revue narrative

1. Chen RT, Shimabukuro TT, Martin DB, Zuber PLF, Weibel DM, Sturkenboom M. Enhancing Vaccine Safety Capacity Globally: A Lifecycle Perspective. *Am J Prev Med.* déc 2015;49(6 Suppl 4):S364-376.

Littérature grise

2. aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigations/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf

3. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur:

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0#vac](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0#vac)

4. OMS. LES BASES DE LA SÉCURITÉ DES VACCINS [Internet]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>

5. Vaccination Info Services. PROCÉDURE DE MISE SUR LE MARCHÉ [Internet]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>

Surveillance pré-AMM

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ POUR L'OBTENTION D'UNE AMM

Chaque vaccin doit prouver sa sécurité d'utilisation avec des tests d'innocuité qui dépendent de sa composition, de la population cible, etc. De même, pour les nouveaux adjuvants, les organismes réglementaires recommandent qu'ils soient évalués seuls puis intégrés dans la composition finale du vaccin, lors de l'étape d'évaluation préclinique. Les directives utilisées pour évaluer l'innocuité des vaccins sont fixées par des organismes réglementaires tels que l'EMA en Europe ou la FDA aux Etats-Unis. [3], [4], [5], [8]

L'évaluation préclinique

La première étape est d'abord préclinique avec les études in-silico (bio-informatique), in vitro et l'expérimentation animale (in vivo). Elles évaluent les critères pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du médicament. Cette étape permet notamment d'estimer la dose à administrer chez l'homme, à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal. [4], [5], [8], [12]

- L'évaluation clinique

La sécurité est évaluée chez l'homme à travers des essais cliniques qui se déroulent en 3 phases : [11], [12]

	Objectif de l'essai clinique	Taille de l'échantillon	Effets secondaires détectés
Essai clinique de phase 1	1ère administration chez l'Homme. Tester la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin candidat chez quelques personnes à faible risque (généralement des adultes en bonne santé) afin de déterminer la tolérance.	Dizaines	
Essai clinique de phase 2	Surveiller la sécurité, les effets secondaires potentiels, la réponse immunitaire et déterminer la posologie optimale ainsi que le calendrier vaccinal.	Centaines	Effets indésirables courants
Essai clinique de phase 3	Étudier l'efficacité clinique dans la prévention de la maladie et fournir plus d'informations sur la sécurité à partir d'une population plus hétérogène et des périodes d'observation plus longues. Ces essais sont le plus souvent randomisés, en double aveugles et contrôlés contre placebo.	Milliers	Effets indésirables courants (fréquence > 1/10 000)

Ces essais sont encadrés par la loi : chaque étude doit préalablement obtenir l'avis favorable d'un comité de protection des personnes et l'autorisation de l'ANSM. Les grandes études bénéficient souvent d'un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données, habilité à ordonner l'arrêt de l'étude si nécessaire. [3], [12]

- La délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'AMM permet de garantir que chaque patient traité reçoive des vaccins dont la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrées et validées. L'AMM atteste alors que le rapport bénéfice/risque est satisfaisant indépendamment de toute considération économique. [12], [13] Le dossier d'AMM regroupe alors toutes les informations concernant le développement du médicament, notamment le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). [9] Il faut compter environ 1 an entre le dépôt du dossier et l'obtention de l'AMM. [12]

Il existe quatre procédures d'autorisation pour les médicaments français : trois procédures européennes et une procédure nationale. [12], [13]

La procédure nationale concerne les médicaments autorisés uniquement en France. L'AMM est délivrée par l'ANSM.

Les procédures européennes :

- La procédure centralisée : l'AMM est délivrée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) via un comité spécialisé (le CHMP = Comité des médicaments à usage humain) qui émet un avis qui sera accepté ou non par la Commission Européenne. C'est la procédure la plus fréquente. Cette autorisation est alors valide dans tous les états membres de l'Union Européenne.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : l'AMM obtenue dans un Etat membre de l'Union européenne est reconnue dans les autres pays de l'UE.
- La procédure décentralisée : le dossier de demande d'AMM est soumis à l'ensemble des pays de l'UE (le médicament ne doit avoir d'AMM dans aucun des pays de l'UE au moment de sa demande).

LES LIMITES DE L'ÉVALUATION PRÉ-AMM

L'évaluation de la sécurité des vaccins avant leur mise sur le marché n'est pas suffisante. En effet, ces essais ne s'adressent qu'à une partie de la population (avec l'exclusion de certains sous-groupes spécifiques) et n'ont pas une puissance ni une durée de surveillance suffisantes pour détecter l'apparition d'effets indésirables rares ou d'apparition tardive, la protection à long terme et l'efficacité des différents calendriers vaccinaux. De plus les interactions médicamenteuses ne sont pas prises en compte dans ces essais. Ces limites expliquent la nécessité de la surveillance post-AMM. De plus, ces essais n'évaluent pas certains effets indésirables retrouvés en condition réelle comme ceux liés aux procédures de stockage ou d'administration incorrectes. [2], [6], [9], [11]

Limites communes à l'ensemble des études de sécurité

La qualité de la déclaration des effets indésirables dans les essais cliniques randomisés doit être améliorée, notamment dans la standardisation des définitions des événements indésirables qui est indispensable pour pouvoir conclure sur l'ensemble des données (ex: avec une méta-analyse des effets indésirables). [7]

La revue systématique de Muehlhans et al., publiée en 2012, analyse la déclaration des effets indésirables des vaccins dans les essais cliniques dans les pays en développement. 50 essais ont été inclus, publiés entre 1989 et 2011. 90% des essais utilisaient des systèmes de surveillance active (ex: informations recueillies lors des consultations médicales prévues par l'essai). La durée moyenne de suivi était de 73 jours. Dans 21 des 50 essais, les effets indésirables sont classés selon leur gravité. Les définitions des effets indésirables dans les suites de la vaccination ont été données dans 35 des 50 essais, dont seulement 2 utilisaient les définitions de la Brighton Collaboration (Cf. Onglet "Pharmacovigilance internationale"). L'effet indésirable le plus rapporté était la fièvre (dans 27 des 50 essais inclus), avec 16 définitions différentes de ce même effet indésirable. [1]

Revue systématique

1. Muehlhans S, Richard G, Ali M, Codarini G, Elemuwa C, Khamesipour A, et al. Safety reporting in developing country vaccine clinical trials-a systematic review. *Vaccine*. 9 mai 2012;30(22):3255-65. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○

Revue narratives

2. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. Sept 2012;40(5):393-7.

3. Kanasa-athan N, Shaw A, Stoddard JJ, Vernon TM. Ensuring the optimal safety of licensed vaccines: a perspective of the vaccine research, development, and manufacturing companies. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S16-22.

4. Marshall V, Baylor NW. Food and Drug Administration regulation and evaluation of vaccines. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S23-30.

5. Brennan FR, Dougan G. Non-clinical safety evaluation of novel vaccines and adjuvants: new products, new strategies. *Vaccine*. 2 mai 2005;23(24):3210-22.

6. Santuccio C, Trotta F, Felicetti P. Ongoing pharmacovigilance on vaccines. *Pharmacol Res*. Févr 2015;92:2-5.

7. Jefferson T. The role of editorial peer review in the evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2073-5.

8. Garçon N, Segal L, Tavares F, Van Mechelen M. The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: the AS04 experience. *Vaccine*. 15 juin 2011;29(27):4453-9.

9. Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2091-5.

Littérature grise

10. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur:

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0#vac](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0#vac)

11. OMS. LES BASES DE LA SÉCURITÉ DES VACCINS [Internet]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>

12. Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>

13. Vaccination Info Services. PROCÉDURE DE MISE SUR LE MARCHÉ [Internet]. Disponible sur: <http://www.vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Procedure-de-mise-sur-le-marche>

Pharmacovigilance nationale

RÔLES DE LA PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance consiste à détecter des signaux de sécurité, élaborer et évaluer les hypothèses de causalité entre le signal de sécurité et le médicament, prévenir les effets indésirables des médicaments, y compris les réactions liées aux vaccins.

Le nombre de centres nationaux de pharmacovigilance participant au programme de surveillance internationale des effets indésirables médicamenteux a considérablement augmenté, passant de 10 en 1968 à 108 en 2012. [20]

La surveillance des MAPI (Manifestations Post-Vaccinales Indésirables)

Selon l'OMS, une manifestation post-vaccinale indésirable (MAPI) est définie comme :

« Tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l'administration d'un vaccin et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec la vaccination. L'événement indésirable peut correspondre à un signe défavorable ou imprévu, à un résultat de laboratoire anormal, à un symptôme ou à une affection ». Elle est à distinguer des "réactions indésirables" aux vaccins (effets secondaires), qui sont un sous-ensemble des MAPI, provoquées par un vaccin correctement administré. [20]

L'OMS distingue 5 catégories de manifestations post-vaccinales indésirables : [2], [6], [16], [17], [20]

Les réactions liées au vaccin (ex: douleur, fièvre, etc.);

Les réactions liées à un défaut de qualité du vaccin (du produit ou du système d'injection);

Les réactions liées à une erreur de vaccination (mauvaise manipulation, prescription ou administration);

Les réactions liées à l'anxiété face à la vaccination (malaise vagal);

Les événements fortuits (coïncidences), c'est à dire tout événement qui survient dans les suites de la vaccination mais non causé par celle-ci.

Une MAPI sera considérée comme grave, si elle entraîne un décès, est potentiellement mortelle, nécessite une hospitalisation, entraîne une incapacité ou une malformation congénitale, nécessite une intervention pour prévenir une déficience ou un trouble permanent. [17], [20]

Les professionnels de santé doivent notifier les MAPI suivantes : [20]

Les MAPI graves ;

Les signaux et événements associés à un vaccin récemment introduit ;

Les MAPI pouvant être dues à une erreur de vaccination ;

Les événements importants de cause inexplicée survenant dans les 30 jours suivant la vaccination ;

Les événements suscitant une forte inquiétude de la part des parents ;

Les gonflements, rougeurs, douleurs au site d'injection qui durent plus de 3 jours ou s'étendent au-delà de l'articulation la plus proche.

Ce sont ces MAPI qui devront faire l'objet d'une évaluation de causalité.

La surveillance de l'impact épidémiologique de la vaccination

Le but est de mesurer l'impact au long terme de la vaccination (incidence, mortalité) et de vérifier l'adéquation entre les souches circulantes et la vaccination. La surveillance post AMM est donc indispensable pour évaluer en temps réel la balance bénéfice-risque de la vaccination. [16], [20]

Conclure ou non à un lien causal entre la vaccination et les MAPI

Certaines MAPI nécessitent l'évaluation d'un lien de causalité. Les critères pour juger d'un lien de causalité sont décrits sur la page : Epidémiologie vaccinale - Coïncidence et causalité.

Etablir la balance bénéfice-risque

Une fois qu'une association entre une MAPI et la vaccination est établie, le rapport bénéfice-risque est évalué. La décision de poursuivre ou non l'administration du vaccin doit être prise. De plus, des stratégies de gestion et de minimisation des risques sont adoptées : modification des informations de prescription, mise en place de mesures pour réduire ce risque chez les vaccinés, suspension ou retrait du produit, etc. Les comités techniques nationaux et les agences nationales de réglementation jouent un rôle clé dans cette décision. [16]

ORGANISATION GÉNÉRALE DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU NATIONAL

Le rôle de l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR)

L'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) de chaque pays est chargée d'entretenir un système national de surveillance des MAPI. Chaque pays doit mettre en place un comité d'examen des MAPI, qui a pour rôle d'étudier les MAPI qui lui sont transmises, de rechercher un lien causal et d'émettre des recommandations (investigation supplémentaire, mesure corrective, ...). [20] En France, il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

La surveillance passive via un système de notifications spontanées

Il constitue l'élément central de la plupart des systèmes de surveillance de la sécurité post-AMM en raison de son organisation relativement facile, de son faible coût et de sa capacité à détecter les événements inattendus. Les événements peuvent être signalés par les professionnels de santé ou par les patients. La principale limite de ce système de surveillance est la sous notification des effets indésirables. Ces systèmes permettent de détecter un signal de sécurité (ils ne recherchent pas d'effets indésirables précis et ne permettent pas de conclure ou non à un lien causal). [20]

Les limites des systèmes de surveillance passive sont : le manque de précision ou de fiabilité concernant le patient ou l'usage du médicament, l'augmentation des déclarations en cas d'affaire médiatique ou judiciaire, la sous-déclaration (en particulier des événements peu graves), le nombre de personne exposée inconnu (rendant impossible de connaître le pourcentage de vaccinés concernés). [15], [16]

Il s'agit du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) aux Etats-Unis, des CRP (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) en France et du système EUDRAVIGILANCE en Europe.

La surveillance active

La surveillance active en pharmacovigilance peut se faire à travers les : [8], [10], [20]

Essais cliniques post AMM, pour évaluer les effets sur la sécurité et l'immunogénicité en cas de changement concernant : la formulation d'un vaccin, la souche vaccinale utilisée, l'âge de la vaccination, le nombre de doses et le calendrier vaccinal, l'administration simultanée des vaccins, etc.

Études de surveillance de phase IV (études de pharmaco-épidémiologie), dont l'objectif est de détecter des événements indésirables non détectés lors des essais pré-AMM avec des cohortes pouvant aller jusqu'à 100 000 participants souvent recrutés auprès des organismes d'assurance maladie sur une période de quatre à six ans. Il peut s'agir d'études "cas-témoins", d'études "cas observés - cas attendus", etc.

Des autres sources, comme : [20]

- Les bases de données reliées entre elles (ex : Vaccine Safety Datalink) qui couvrent de grandes populations (plusieurs milliers ou millions de personnes) et peuvent détecter de très rares effets indésirables. Ce sont de puissants outils pour vérifier les hypothèses émises lors des signalements de sécurité.
- Ou encore, les centres cliniques (ex : le CISA), les réseaux Sentinelles (ex: les pédiatres pour la surveillance du vaccin anti-pneumococcique), les registres de grossesse, etc.

D'autres pays proposent des méthodes actives centrées sur le sujet vacciné, notamment par communication électronique, comme le système SmartVax* en Australie qui récolte les effets indésirables suivant la vaccination en envoyant un SMS au sujet vacciné pour récolter les éventuels effets remarquables. [1]

LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE

C'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui assure l'organisation de la pharmacovigilance en France, par l'intermédiaire des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments ; ainsi que la surveillance des événements indésirables liés à leur utilisation. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication et de recherche. [10], [19]

Les professionnels de santé ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspect au CRPV dont ils dépendent. Les 31 CRPV saisissent les effets indésirables qu'ils reçoivent dans la base nationale de pharmacovigilance. Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable. Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques ont aussi l'obligation de déclarer tout effet indésirable à l'ANSM. [21] Cependant, le signalement spontané est loin d'être exhaustif, puisqu'on estime que seuls 1 à 10% des effets indésirables graves sont notifiés. [10]

Sur l'ensemble de l'année 2016, 55 761 signalements ont été rapportés aux CPRV (dont 64% sont des effets indésirables graves). Les médecins sont à l'origine de 71% des déclarations (7% par les médecins généralistes et 64% par les autres spécialistes) et les pharmaciens à l'origine de 21%. Les patients sont responsables de 5% des signalements. [18]

En France, l'imputabilité d'un effet à un vaccin est jugée en fonction de la combinaison entre les critères d'imputabilité intrinsèque (chronologie, mécanisme physiopathologique, ...) et d'imputabilité extrinsèque (données de la littérature concernant le vaccin).

Concernant les essais cliniques post-AMM et les études de surveillance de phase IV, elles sont réalisées par les laboratoires pharmaceutiques eux-même ou par des organismes de recherche comme l'INSERM, parfois à la demande de l'ANSM. Le laboratoire pharmaceutique titulaire d'une AMM est soumis à une obligation légale de collecter en continu les données et d'exercer des activités de pharmacovigilance. [23]

LA PHARMACOVIGILANCE AUX ÉTATS UNIS

La pharmacovigilance s'organise à plusieurs niveaux aux Etats-Unis.

[Figure 34 : Organisation de la pharmacovigilance aux Etats-Unis]

Détecter les signaux de sécurité et émettre une hypothèse

Le VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System, est un système passif de notifications spontanées spécifique aux vaccins, alimenté par les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients. Il est évalué par deux autorités sanitaires nationales : la FDA (Food and Drug Administration) et le CDC (Centers for Disease Control and prevention). Un exemple récent a été la détection d'un signal de sécurité pour le vaccin anti-rotavirus dans les 9 mois suivants son homologation, en raison de la survenue de 15 invaginations intestinales aiguës ayant entraîné l'arrêt de la commercialisation du vaccin RotaShield*. [7], [10], [11], [12], [15], [22]

Tester les hypothèses

Le VSD, Vaccine Safety Datalink, est un système de surveillance active qui effectue, en collaboration entre le CDC et des organisations privées de soins (comme des groupements hospitaliers), la surveillance des effets indésirables des vaccins. Les organisations de soins transmettent au VSD des informations médicales sur leurs membres (ex: âge, statut vaccinal, hospitalisations, consultations externes, etc.), ce qui représente environ 9 millions de patients par an. Il permet notamment de mener des études de phase IV (basées sur la population) pour conclure ou non à une preuve de causalité entre l'effet et le vaccin. Son analyse cyclique rapide permet une surveillance active continue avec actualisation hebdomadaire des données de surveillance. Cette analyse à cycle rapide a particulièrement été utile pour surveiller la sécurité du vaccin pandémique lors de la grippe pdm09(H1N1) de 2009, avec des analyses de type "cas observés - cas attendus". En revanche, il bénéficie d'une population plus petite que le VAERS ne permettant pas l'identification des événements très rares. [5], [12], [14], [15]

Le CISA, Clinical Immunization Safety Assessment, est un réseau de 7 centres de recherche universitaire spécialisés dans la sécurité vaccinale. Les objectifs du CISA sont : [3], [4], [5], [9], [15], [20]

Etudier la physiopathologie des effets indésirables ;

Identifier les facteurs de risque liés aux effets indésirables ;

Etablir la probabilité qu'un effet indésirable soit lié à la vaccination ;

Conseiller les responsables pour l'élaboration de recommandations vaccinales à l'intention des sujets à risque accru de MAPI.

Le PRISM, Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring system, est un autre système de surveillance active qui utilise les données de différentes bases de données (comme les compagnies d'assurance maladie ou les registres de vaccination) pour constituer de vastes cohortes. Ce système a l'avantage d'être rapide et de pouvoir répondre à des questions de sécurité en quelques jours. [5], [15]

Sources

Revue systématique

1. Cashman P, Macartney K, Khandaker G, King C, Gold M, Durrheim DN. Participant-centred active surveillance of adverse events following immunisation: a narrative review. *Int Health*. 01 2017;9(3):164-76. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Revue narratives

2. Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15 16):2059-63.

3. Chen RT, Pool V, Takahashi H, Weniger BG, Patel B. Combination vaccines: postlicensure safety evaluation. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2001;33 Suppl 4:S327-333.

4. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. Sept 2012;40(5):393-7.

5. Chen RT, Shimabukuro TT, Martin DB, Zuber PLF, Weibel DM, Sturkenboom M. Enhancing Vaccine Safety Capacity Globally: A Lifecycle Perspective. *Am J Prev Med*. déc 2015;49(6 Suppl 4):S364-376.

6. Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15 16):2091-5.

7. Marshall V, Baylor NW. Food and Drug Administration regulation and evaluation of vaccines. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S23-30.

8. Santuccio C, Trotta F, Felicetti P. Ongoing pharmacovigilance on vaccines. *Pharmacol Res*. Févr 2015;92:2-5.

9. Williams SE, Klein NP, Halsey N, Dekker CL, Baxter RP, Marchant CD, et al. Overview of the Clinical Consult Case Review of adverse events following immunization: Clinical Immunization Safety

Assessment (CISA) network 2004-2009. *Vaccine*. 16 sept 2011;29(40):6920-7.

10. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. [Pharmacovigilance of vaccines]. *Arch Pediatr*. Févr 2006;13(2):175-80.

11. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 26 août 2015;33(36):4398-405.

12. Ball R, Horne D, Izurieta H, Sutherland A, Walderhaug M, Hsu H. Statistical, epidemiological, and risk-assessment approaches to evaluating safety of vaccines throughout the life cycle at the Food and Drug Administration. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S31-38.

13. Garçon N, Segal L, Tavares F, Van Mechelen M. The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: the AS04 experience. *Vaccine*. 15 juin 2011;29(27):4453-9.

14. Baggs J, Gee J, Lewis E, Fowler G, Benson P, Lieu T, et al. The Vaccine Safety Datalink: a model for monitoring immunization safety. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S45-53.

15. Nesin M, Sparer O. Vaccine monitoring systems: A potential model for medications in pregnancy. *Semin Perinatol*. Nov 2015;39(7):524-9.

16. Di Pasquale A, Bonanni P, Garçon N, Stanberry LR, El-Hodhod M, Tavares Da Silva F. Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6672-80.

Littérature grise

17. aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur:

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigati on/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf

18. Bulletins des vigilances - ANSM [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>

19. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0#vac](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0#vac)

20. OMS. LES BASES DE LA SÉCURITÉ DES VACCINS [Internet]. Disponible sur: [http://fr.vaccine-](http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html)

[safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html](http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html)

21. Surveillance des effets indésirables des vaccins [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: [https://vaccination-info-](https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins)

[service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins](https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins)

22. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <https://vaers.hhs.gov/index.html>

23. Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>

Pharmacovigilance internationale

LA PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU EUROPÉEN

[Figure 35 : Organisation de la pharmacovigilance au niveau européen]

Eudravigilance est un système de surveillance passive. Il s'agit d'une base de données européenne qui collecte les notifications des effets indésirables, sous l'autorité de l'EMA (European Medicines Agency). L'organisation de ce système de surveillance est basée sur le modèle français, avec un recueil des notifications décentralisé et leur évaluation centralisée. Les notifications proviennent des autorités sanitaires nationales de l'ensemble des pays de l'UE et des entreprises pharmaceutiques. Les signaux de pharmacovigilance sont analysés par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Il assure le contrôle de la sécurité des médicaments et émet si besoin des recommandations (retrait, suspension, études complémentaires, etc.). Ses recommandations sont ensuite validées par le CHMP (Comité Européen des Médicaments à usage Humain).[3], [5]

VAESCO (Vaccine Adverse Events Surveillance & Communication) est un système de surveillance active, financé par l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Il a notamment été utilisé lors de la grippe pandémique en surveillant l'association entre la narcolepsie et le vaccin antigrippal pandémique. [2]

LA PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Seuls quelques pays ont la capacité et les outils (réseaux de grandes bases de données) pour évaluer les hypothèses de lien de causalité et les prouver/rejeter scientifiquement. La collaboration internationale est donc essentielle. [1]

[Figure 36 : Organisation de la pharmacovigilance au niveau international]

1. Le PIDM (Programme International De Pharmacovigilance de l'OMS)

Le programme international de pharmacovigilance de l'OMS a été créé en 1968. Il s'agit d'un réseau composé de centres nationaux de pharmacovigilance et du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale: le Uppsala Monitoring Center, qui se charge d'alimenter la base de données mondiale "VigiBase". En 2012, plus de 100 pays ont rejoint le programme.

- La base de pharmacovigilance passive

VigiBase est la plus importante et complète des bases de données de pharmacovigilance. Elle est maintenue par le centre de surveillance Uppsala en Suède (Uppsala Monitoring Center) sous mandat de l'OMS. Cette base de données est évaluée par le GACVS (Comité Consultatif Mondial de la Sécurité Vaccinale). En novembre 2017, elle comptabilisait plus de 16 millions de déclarations d'effets indésirables et plus de 120 pays participent à la collecte des données couvrant 90% de la population mondiale. [4], [6], [7]

- Le GACVS

Créé en 1999, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) est la principale instance consultative mondiale qui conseille l'OMS sur la sécurité vaccinale pour lui permettre de réagir avec rapidité et rigueur scientifique. Les comptes rendus du GACVS sont publiés dans le Relevé Épidémiologique Hebdomadaire (REH). [1], [4]

- Les organismes harmonisant les outils de pharmacovigilance

Ils ont pour rôle de veiller à l'utilisation de définitions uniques et uniformes pour l'évaluation de la sécurité des vaccins au niveau mondial : [1], [4]

Le Brighton Collaboration élabore des définitions de cas mondialement acceptées pour évaluer les MAPI afin de comparer les données de sécurité entre les essais cliniques et les systèmes de surveillance.

Le Groupe de travail du Conseil des organisations internationales des sciences médicales CIOMS : mis en place conjointement par l'OMS et l'UNESCO, le CIOMS propose notamment des définitions normalisées utiles à la surveillance des vaccins.

- Sources

Revue narrative

1. Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15):2059-63.
2. Santuccio C, Trotta F, Felicetti P. Ongoing pharmacovigilance on vaccines. *Pharmacol Res*. févr 2015;92:2-5.

Littérature grise

3. Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>

4. OMS. LES BASES DE LA SÉCURITÉ DES VACCINS [Internet]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>

5. Surveillance des effets indésirables des vaccins [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: [https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-](https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins)

[vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins](https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins)

6. UMC | WHODrug Portfolio [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio>

7. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>

Autres méthodes de surveillance

LE PLAN DE GESTION DES RISQUES (PGR)

Depuis 2005, un PGR accompagne la demande d'AMM des nouveaux vaccins. Il permet, de manière active et orientée, de mieux caractériser les risques d'un médicament, d'obtenir les informations manquantes lors de l'AMM et de surveiller le bon usage du médicament. Le PGR comporte des mesures de pharmacovigilance renforcées, des études complémentaires (études de pharmaco-épidémiologies) si besoin et un plan de minimisation des risques. Le plan de minimisation des risques comprend une communication (pour les professionnels de santé et les patients) sur les risques importants ou potentiels, la balance bénéfico-risque d'un produit et des conseils de bon usage du médicament dans le but d'améliorer sa sécurité d'emploi. Les PGR peuvent être menés à l'échelle nationale (par l'ANSM) ou européenne (par l'EMA). Par exemple, pour le Gardasil*, en complément du PGR européen, la CNAMTS surveille la survenue de maladies auto-immunes faisant partie des ALD parmi les populations ciblées par le vaccin. [2], [3], [4], [7]

LE PROCESSUS DE LIBÉRATION DE LOTS

Les vaccins sont des produits biologiques de fabrication complexe, dont la qualité est plus à risque de varier d'un lot à l'autre (en comparaison aux autres médicaments).

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières, les mêmes ressources techniques et humaines. Les numéros de lots permettent ainsi d'assurer une traçabilité de la production des médicaments.

La libération de lots est une disposition, issue des directives européennes, qui permet de garantir que tous les lots de vaccins mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale indépendante du fabricant (l'ANSM en France). Elle consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché, par les laboratoires de contrôle de l'autorité nationale (test de stabilité, activité, toxicité spécifique, etc. ; vérification de la traçabilité de l'ensemble des composants, de la pureté du

vaccin, de la composition antigénique ainsi que l'immunogénicité, etc.). En cas de contrôle de qualité satisfaisant, l'obtention du certificat de libération de lots permet la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

Par exemple, pour le vaccin saisonnier antigrippal, plus de 350 lots sont libérés en environ 3 mois pour assurer le début de la campagne de vaccination antigrippale. [1], [5], [6]

PLAN MONDIAL POUR LA SÉCURITÉ DES VACCINS

Le plan mondial pour la sécurité des vaccins mis en place par l'OMS a trois grands objectifs : [6]

Aider les pays à revenus faibles et intermédiaires à disposer d'une capacité minimale pour les activités en rapport avec la sécurité des vaccins ;

Renforcer les capacités d'évaluation de la sécurité vaccinale dans les pays qui introduisent des nouveaux vaccins ou en cas de nouveaux contextes ;

Mettre en place une structure d'appui pour la sécurité des vaccins dans le monde, afin que les pays puissent bénéficier de la collaboration internationale, de la formation et de l'échange d'informations.

Sources

Revue narratives

1. Marshall V, Baylor NW. Food and Drug Administration regulation and evaluation of vaccines. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S23-30.

2. Santuccio C, Trotta F, Felicetti P. Ongoing pharmacovigilance on vaccines. *Pharmacol Res*. Févr 2015;92:2 5.

3. Di Pasquale A, Bonanni P, Garçon N, Stanberry LR, El-Hodhod M, Tavares Da Silva F. Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6672 80.

Littérature grise

4. HCSP. Danger et risques des vaccins : mythes et réalités [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad713740.pdf>

5. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et

des produits de santé [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0#vac](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0#vac)

6. OMS. LES BASES DE LA SÉCURITÉ DES VACCINS [Internet]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>

7. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)

LES INFORMATIONS CONTRADICTOIRES

En Bref

Les sources d'informations sur la vaccination sont multiples et malheureusement pas toujours fiables. Internet et les réseaux sociaux jouent un rôle majeur dans la production et la diffusion de l'information sur la santé. Ces informations circulent à très grande vitesse, sans moyen de contrôle, et avec souvent des contenus plus subjectifs et émotionnels liés à la vaccination. Internet est également le fief des lobbyistes anti-vaccinaux qui l'utilisent activement pour diffuser de fausses informations. L'ensemble perturbe l'individu dans sa décision de se faire vacciner, et participe au phénomène croissant de "l'hésitation vaccinale".

Plusieurs leviers d'actions sont possibles pour limiter la désinformation :

1. Utiliser internet et les réseaux sociaux pour communiquer sur la vaccination de manière fiable ;
2. Corriger les informations erronées par une explication compréhensible et valide ;
3. Promouvoir le renforcement positif des patients chercheurs d'informations sur Internet, car ce sont des patients motivés et acteurs de leur santé ;
4. Apprendre aux patients à reconnaître une information fiable sur Internet :
 - Multiplier les sources et comparer les informations.
 - Se poser au moins 3 questions : Qui écrit ? Quelles sont ses compétences ? Quelles sont ses motivations ?
 - Leur apprendre à effectuer une recherche de qualité.
 - Leur proposer une liste de sites webs sûrs.
5. Connaître en tant que professionnel de santé les critères de qualité d'un site Web

Le manque d'information

LE MANQUE D'INFORMATION

Le manque d'information est un frein régulièrement cité par les patients hésitants : manque d'information sur la vaccination en général, sur les composants des vaccins, sur les risques de la vaccination, mais aussi des doutes sur la fiabilité de l'information ou sur l'apport d'une information sélective de la part des médecins ou du gouvernement. [7]

La revue systématique de Armes et al., publiée en 2017, examine le ressenti des parents à propos de la communication sur la vaccination de leurs enfants : [3]

Le manque d'informations, par rapport à ce qu'ils en attendaient, provoque des inquiétudes ou des regrets pour les décisions de vaccination;

- Les parents souhaitent une information équilibrée sur les avantages et les préjudices de la vaccination, exposée simplement et adaptée à leur situation;
- Ils souhaitent trouver l'information à plusieurs endroits (écoles, pharmacies, bibliothèques, etc.) et avant la consultation pour se faire vacciner;
- Les professionnels de santé jouent un rôle important pour leur décision : une communication trop faible et une relation altérée constituent un frein;
- Les parents évoquent des difficultés à trouver des sources fiables et impartiales.

LE ROLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les professionnels de santé sont la première source d'informations pour les patients concernant les vaccins. Selon le baromètre Santé 2016 : 81.3% des parents déclarent s'informer auprès d'un médecin pour obtenir des informations sur les vaccinations. C'est également la source d'information envers laquelle ils ont le plus confiance : 95.3% déclarent faire tout à fait ou plutôt confiance aux informations apportées par celui-ci. [6]

Ces résultats sont confirmés par la revue systématique de Damyanthi et al., publiée en 2014, mettant en évidence, d'après les 10 études incluses, que les professionnels de santé sont la principale source d'information et également la source la plus fiable. De plus, les parents citant les professionnels de santé comme source d'informations vaccinent davantage leurs enfants que les parents ayant une autre source d'information. [4]

[Figure 76 : Sources d'informations des parents et confiance accordée aux informations sur la vaccination fournies selon la source, France, 2016]

L'impact de la recommandation d'un vaccin par un professionnel de santé

Selon la revue systématique de Smith et al., publiée en 2017, la recommandation d'un vaccin aux parents par les professionnels de santé a un impact positif sur la vaccination de leur enfant.[1] A contrario, l'absence de recommandation ou le fait de déconseiller un vaccin, influence significativement sur la non-vaccination. Ce résultat est confirmé par la revue systématique de Williams et al., publiée en 2014, qui retrouve un lien statistiquement significatif entre la recommandation du vaccin par le professionnel de santé et la vaccination de l'adolescent ($p < 0.03$). [2]

La revue narrative de Kestenbaum et al., publiée en 2015, explique également que la recommandation d'un médecin est souvent citée comme la raison pour laquelle les parents choisissent de vacciner leur enfant. Cela nécessite que le médecin ait confiance en la sécurité et l'efficacité du vaccin, mais aussi, qu'il soit en capacité de répondre aux questions des patients. Pour cela, il doit disposer de ressources fiables et à jour, qu'il peut également partager avec le patient. [5]

⇒ Voir l'article sur *la communication avec un patient hésitant*

LES SITES D'INFORMATION SUR LA VACCINATION

A visée professionnelle

Professionnels vaccination info service : <http://professionnels.vaccination-info-service.fr/>

Santé publique France - InVS : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale>

Guide des vaccinations de l'INPES : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/telechargements.asp>

MesVaccins.net : <https://www.mesvaccins.net/>

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé : <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins>

GreenBook - Information for public health professionals on immunisation :

<https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>

CDC - Centers for Disease Control and Prevention : <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/index.html>

OMS - Relevé épidémiologique hebdomadaire : <http://www.who.int/wer/fr/>

OMS - Comité Consultatif pour la Sécurité Vaccinale (GACVS) :

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/fr/

Avis et rapports du HCSP :

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports?Annee=&Langue=&Type=a&MC0=416&MC1=416+&MC2=>

ECDC - European Centre for Disease prevention and Control : <http://ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/childhood-vaccination/faq>

A visée éducative pour les patients

Vaccination info service : <http://vaccination-info-service.fr/>

Institut Pasteur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies>

Ministère des Affaires Sociales et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/>

Assurance maladie : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vaccination>

CDC - Centers for Disease Control and Prevention : <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>

Le site de l'OMS, qui proposent des infographies sur les avantages de la vaccination à afficher notamment dans les cabinets médicaux : <https://www.who.int/campaigns/immunization-week/2017/infographic/fr/>

COMMUNIQUER AVEC UN PATIENT HESITANT

Voir l'article sur la communication avec un patient hésitant

Sources

Reuves systématiques

1. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 27 2017;35(45):6059-69. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
2. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2584-96. Prisma ●●○ ; Amstar ●○
3. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 07 2017;2:CD011787. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
4. Aidalina M, Damyanthi K. Sources of information and their impact on parents'

vaccination decisions: a systematic review. *International Journal of Public Health and Clinical Sciences*. 15 nov 2014;1(2):121-31. (Prisma ●●○ ; Amstar ●○)

Reuves narratives

5. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.

Littérature grise

6. Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2016/index.asp>
7. MAHE isabelle, Dr Bismuth, Dr Attard. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66

Les informations contradictoires

Les individus font désormais face à des informations multiples sur la vaccination. Ces informations émanent de sources diverses (internet, professionnels de santé, amis, famille, médias...) et peuvent être contradictoires ou inexactes, ce qui peut accentuer l'hésitation à se faire vacciner. [4][14]

INTERNET, LES RESEAUX SOCIAUX ET LA VACCINATION

En France, en 2016, la principale source d'information sur la vaccination est le médecin (81.3%). Toutefois, plus d'un tiers (37.4%) des parents déclarent faire des recherches sur internet à ce sujet, et 11.7% s'informent uniquement sur internet.[15] L'analyse des données de Google montre que 330 000 recherches ont été effectuées en moyenne chaque mois concernant la vaccination en France entre 2012 et 2014.[9]

1. **Le rôle d'internet dans la production et la diffusion de l'information**

Selon les données de la revue narrative de Stahl et al. (2016), le Web et les réseaux sociaux produisaient plus de 48.000 contenus liés à la vaccination chaque mois en 2015, et probablement bien plus si l'on tenait compte des contenus privés, discussions etc. [9] Le passage du Web dit 1.0 au Web 2.0 joue un rôle essentiel : alors que le Web 1.0 était contrôlé par un fournisseur précis, le Web 2.0 permet désormais à tous les utilisateurs de communiquer et de créer de l'information.[10] De ce fait, les informations relatives à la vaccination ont changé avec internet [9]:

N'importe quel internaute peut produire ou partager des informations à un large éventail de lecteurs ;

Les contenus sur les forums et réseaux sociaux sont plus subjectifs et émotionnels ;

L'information se diffuse extrêmement vite grâce à la possibilité de "partage", de "retweet", en temps réel et à grande échelle.

Les moteurs de recherche orientent les internautes

L'influence de Google© peut être considérable et ce pour deux raisons :

Google suggère des mots-clés aux internautes, ce qui peut inciter à rechercher des problématiques sur lesquelles les individus n'auraient pas été informés. [9]

Google oriente l'individu vers certains contenus, car les résultats affichés en premier sont plus susceptibles d'être consultés.[9] Or une étude américaine de 2009 a montré que lorsque les termes anglais "vaccination", "vaccine" ou "immunization" sont recherchés dans Google©, environ un quart des 10 premiers résultats de chaque recherche étaient des sites anti-vaccins.[13]

Internet favorise les rumeurs et les polémiques

Les informations émises sur internet ne sont pas contrôlées, peuvent être anonymes et se diffusent très rapidement. Les idées reçues peuvent donc proliférer librement. L'algorithme de Google n'est pas régi par des considérations de santé publique, mais sur le nombre de clics. Les internautes, plus facilement attirés par les informations inquiétantes (exemple : "vaccin et autisme"), vont donc davantage cliquer dessus. Google peut donc, par son algorithme, amplifier une rumeur ou la maintenir en vie. [9]

Les contenus négatifs sur la vaccination sont nombreux sur Internet

D'une part, un individu va davantage publier son expérience si celle-ci a été négative (inquiétude, effet secondaire réel ou perçu comme tel). Ils ont généralement peu de raison de poster des messages quand tout s'est bien passé. Par ailleurs, il est plus facile de signaler un risque présumé de la vaccination que de promouvoir ses avantages qui nécessite d'avoir accès à des informations scientifiques plus difficile à comprendre. Enfin, Internet est le fief des lobbyistes anti-vaccinaux qui l'utilisent activement pour diffuser leur messages.[9]

- Fiabilité de l'information sur internet

La fiabilité de l'information sur internet pose problème car de nombreux sites contiennent des informations erronées ou inexacts, comme le témoignent les revues ci-dessous.

La revue systématique de Eysenbach et al., publiée en 2002, analyse les études qui évaluent la qualité des informations sur la santé disponibles sur Internet (World Wide Web). 79 études ont été incluses, fournissant 408 rapports d'évaluation sur 5941 sites web de santé et 1329 pages web. 86 critères de qualité différents ont été utilisés,

les plus fréquents étant l'exactitude de l'information, l'exhaustivité, la lisibilité (complexité des phrases), le design du site et de la mise en page et la transparence (auteur, références, mise à jour...).[6]

Sur les 79 études incluses, 55 études (soit 70%) ont conclu à un problème de qualité des informations de santé diffusées sur Internet. Seulement 7 études (soit 9%) ont conclu que l'information était de qualité.

Cependant, les études concluant en faveur d'une information de qualité étaient statistiquement de moins bonne qualité que les autres études.

Le taux de sites web jugés "inexact" varient de 15.4% (dans les études n'ayant pas rapporté les critères d'évaluation ou ayant utilisé leur opinion personnelle) à 38.3% (lorsque les critères proviennent de recommandations cliniques).

Cependant, les auteurs concluent que les méthodes d'évaluation, les critères de qualité et les conclusions tirés varient considérablement et qu'il est nécessaire de mettre en place des critères de qualité communs et validés.

La revue narrative de Patel et al., publiée en 2014, étudie les informations disponibles sur le web concernant la vaccination HPV. De nombreux sites ont des informations inexactes et incomplètes. Une étude montre qu'un tiers des sites ne mentionnent pas que le papillomavirus est une infection sexuellement transmissible, qu'un quart ne mentionne pas le lien avec le cancer du col. Une autre étude révèle que 86% des articles d'actualité sur le web diffusaient des informations inexactes sur l'efficacité du vaccin. [11]

Selon la revue narrative de Betsch et al., publiée en 2011, l'exactitude des informations concernant la prévention des maladies infectieuses sur Internet est très variable.[13] Une étude révèle que la recherche "nettoyage des mains" au cours de la pandémie en 2009 a conduit aux recommandations de l'OMS dans 75 à 80% des cas. En revanche, une autre analyse montre que seulement 51% des informations trouvées concernant la relation entre le vaccin ROR et l'autisme est juste. Par ailleurs, une étude réalisée en 2008 sur le contenu d'un forum pour bébé en Allemagne a révélé que seulement 19% des messages contenaient des informations scientifiques, contre 68% de contenu personnel et émotionnel.

- **Les mouvements anti-vaccination sur Internet**

Une présence importante

Selon les études rapportées par les revues narratives d'Amicizia et al., Hussain et al., Tafuri et al., Betsch : [7][10][12][13]

Globalement, moins les termes de la recherche internet sont précis, plus la probabilité de trouver un site "anti-vaccin" est grande. De plus, ce sont les sujets ayant le moins de connaissance sur la vaccination qui ont des termes de recherche moins précis ce qui les conduit à davantage de contenus anti-vaccin. Une étude réalisée en 2009 aux Etats-Unis révèle que lorsque les termes anglais "vaccination", "vaccine" et "immunization" sont recherchés sur Google, 24% des 10 premiers sites proposés pour chaque terme étaient des sites anti-vaccins. Pour le terme "vaccination" seul, le taux monte à 71%.

Les réseaux sociaux (comme Facebook©), hébergent des centaines de groupes anti-vaccins.

Les réseaux internet permettent le partage de messages anti-vaccin :

- Une étude sur les internautes canadiens a permis de suivre le partage d'informations sur les vaccins anti-grippaux sur les réseaux sociaux (Facebook®, Twitter®, Youtube® et Digg®) : 60% contenaient des informations anti-vaccination.
- Le site Web de partage de vidéo le plus populaire (Youtube®) contient un pourcentage considérable de vidéos négatives (30%) ou contradictoire (20%) sur la vaccination. Ces vidéos ont des taux de visionnage plus élevés que celles pro-vaccin.
- Une analyse des blogs de Myspace sur la vaccination HPV a révélé que 43% d'entre-eux la présentaient de manière négative, citant pour sources des organismes anti-vaccins et des données erronées.

Les principaux thèmes et messages diffusés

Les principaux messages diffusés par les sites anti-vaccinaux sont les suivants : [7][10][12][13]

La vaccination cause la maladie ;

Les vaccins sont inefficaces ;

L'immunité vaccinale est temporaire ;

Les vaccins sont dangereux et toxiques, ils peuvent causer des décès ;

Les vaccins sont contre nature, et une immunité "naturelle" est préférable ;

Les agences de santé, les institutions gouvernementales sont sujet au lobby des laboratoires, ou que toutes sont impliquées dans des complots.

Un mode de vie sain, l'hygiène personnelle et l'alimentation arrêtent les maladies ;

Les maladies ont déjà commencé à disparaître avant l'utilisation des vaccins ;

La multiplicité des vaccins surcharge ou affaiblissent le système immunitaire ;

Propose des conseils pour éviter de réaliser les vaccinations légalement.

Proposition de traitements supérieurs à la vaccination, comme l'homéopathie.

Les techniques de communication utilisées

Leurs techniques de communication sont également bien identifiées : [8][10][12][13]

Utilisation d'un récit narratif avec une forte composante émotionnelle (ex: histoire d'un enfant handicapé ou décédé suite au vaccin...) plutôt qu'un discours scientifique (plus complexe). En effet, la composante personnelle et émotionnelle agit sur les émotions des lecteurs et les incitent davantage à se sentir menacés.

Cette menace modifie leur perception du risque et donc leur intention de vaccination.

Utilisation d'images angoissantes ou menaçantes

Utilisation d'hyperliens menant à d'autres sites anti-vaccinaux

Diffusion d'une information incomplète, sélection des informations.

Ne pas se positionner comme "anti-vaccins", mais plutôt "pour des vaccins sûrs".

- **L'impact négatif d'Internet sur les patients et la vaccination**

Pour toutes les raisons évoquées précédemment, Internet et les réseaux sociaux peuvent impacter négativement l'adhésion à la vaccination. C'est notamment par la modification de la perception du risque (risque de la maladie faible, risque du vaccin important) que le comportement des internautes vis-à-vis de la vaccination peut être influencé. [13]

Selon les données de l'enquête "Baromètre Santé" de 2016, un lien significatif existe entre le fait de consulter internet et une pratique vaccinale minorée. Concernant par exemple le vaccin ROR en 2016 : 94.4% des parents qui s'informent uniquement auprès d'un médecin déclarent que tous leurs enfant de 1 à 15 ans ont reçu la vaccination ROR, contre 84.6% parmi ceux qui se renseignent exclusivement sur internet ($p < 0.001$). [15]

C'est également ce que retrouve [la revue systématique de Damyanthi et al.](#), publiée en 2014. [4] Les parents ayant tendance à considérer davantage les sources d'information autres que les professionnels de santé (internet, médias, famille, amis) sont ceux les moins enclins à la vaccination. De plus, les auteurs concluent que les messages anti-vaccination (plus fréquents sur internet) et les informations trompeuses affectent le processus de prise de décision des parents.

D'autres études incluses dans les [revues narratives d'Amicizia et al., Hussain et al et Betsch](#) constatent également l'impact négatif possible d'internet sur la vaccination : [7][12][13]

1. La navigation sur des sites anti-vaccins peut modifier les comportements :

Une étude en ligne (2008 en Allemagne) a montré que naviguer sur un site anti-vaccin pendant 5 à 10 minutes augmente la perception du risque du vaccin et diminue la perception du risque de ne pas se faire vacciner et de la maladie, par rapport à un site contrôle institutionnel. L'étude révèle que l'acceptation de la vaccination chez les parents a considérablement diminué.

Une seconde étude a été réalisée 5 mois après afin d'évaluer l'effet à long terme de la consultation de ces sites anti-vaccins. Celle-ci a montré que l'inquiétude suscitée envers les vaccins persistaient encore à 5 mois. Les participants confrontés aux sites anti-vaccins ont recherché à plusieurs reprises des informations sur les vaccins (discussions avec le pédiatre, recherche Internet complémentaires) et le taux de vaccination de leurs enfants était plus faible.

2. Repérer les informations inexactes n'est pas toujours facile :

Une étude a évalué la capacité des utilisateurs Internet à détecter la véracité des informations en ligne sur la vaccination. 59% des étudiants participants ont estimé que les sites qu'on leur a présenté étaient tout à fait exacts, alors que seulement 18 sur les 40 sites l'étaient vraiment. Les 22 autres n'étaient pas fondés sur des preuves scientifiques et soutenaient leur dangerosité. Ainsi, 53% des participants ont quitté l'exercice avec des idées fausses sur les vaccins.

De plus, les informations négatives reçoivent plus d'attention et sont perçues plus crédibles que les informations positives.[16]

Il est donc nécessaire que les professionnels de santé apportent une information fiable et compréhensible pour le patient afin de corriger les informations erronées. [4]

LES MEDIAS ET LA VACCINATION

Les données obtenues par le système de surveillance des médias montrent qu'en France, la proportion de messages négatifs sur les vaccins est particulièrement élevée : la France est concernée 154 fois sur 4900 messages négatifs à travers le monde, contre seulement 45 fois sur 9157 messages neutres ou positifs. [9]

1. La fiabilité des informations

Selon la revue systématique de Eysenbach et al., publiée en 2002, la qualité des sites web doit être interprétée dans le contexte plus large des informations contenues dans les autres médias.[6] En effet, selon les auteurs, les études évaluant l'information dans les médias traditionnels font aussi souvent état de fortes prévalences d'informations inexacts ou incomplètes. Une étude précédant cette revue a constaté que 70% des informations sur la santé diffusées à la télévision étaient inexacts, trompeuses ou les deux. Une autre étude a constaté que 55% des articles de presse gratuits, 28,9% des magazines consacrés au mode de vie, 29,9% des magazines d'intérêt général, 17,5% des magazines de santé et 14,1% des journaux ont fourni des informations inexacts. Enfin une étude sur les conseils donnés dans les journaux révèle que 50% sont jugés inexacts dont 58% potentiellement dangereux.

- L'impact des médias sur la vaccination

Même si de nombreux travaux scientifiques ont infirmé les liens de causalité entre les vaccins et diverses maladies, les rumeurs et polémiques, relayées et amplifiées par les médias alimentent les doutes et créent un climat anxieux sur la vaccination. [17] Le meilleur exemple est celui du vaccin ROR, accusé à tort de provoquer l'autisme en Grande-Bretagne. En 1998, le Dr Wakefield présentait en conférence de presse les résultats de son étude publiée dans *The Lancet*, selon laquelle le vaccin ROR était à l'origine de troubles autistiques chez l'enfant. Les médias ont rapidement relayé l'information sans analyse critique. S'en est suivie une chute de la couverture vaccinale ROR en Grande-Bretagne et une augmentation des cas de rougeole. Malgré la démonstration que ces résultats étaient falsifiés, la rétractation de l'article et la radiation du Dr Wakefield en 2010, et une importante campagne de promotion de la vaccination, la couverture vaccinale en 2016 n'avait toujours pas retrouvé son niveau de 1998. La polémique persiste encore sur les réseaux sociaux. [17]

Par ailleurs, la revue systématique de Smith et al., publiée en 2017, analyse les facteurs influençant la vaccination des jeunes enfants.[3] 64 études ont été incluses. L'influence des informations diffusées par les médias était associée soit à l'acceptation soit au refus de se faire vacciner selon les études. Dans 4 études, certains parents ont déclaré avoir refusé la vaccination suite à une information négative relayée par les médias. Cependant, aucune étude n'a évalué l'influence des médias sur la couverture vaccinale.

LE ROLE DE L'ENTOURAGE

La famille et les amis sont amenés à conseiller ou non la vaccination de par leur connaissance ou expérience personnelle. Selon le baromètre santé 2016, les proches constituent la 3e source d'informations sur la vaccination pour 19.2% des Français.[15] Les personnes âgées (grands parents) appartiennent à une génération qui a été témoin de la forte prévalence de maladies et de la mortalité infantile, et ont eu tendance à bien accueillir la vaccination lorsqu'elle a été recommandée. Leur expérience et conseils pourraient aider à lutter contre l'hésitation vaccinale. [2]

La revue systématique de Karthigesu et al., publiée en 2018, étudie l'influence des grands parents sur la décision des parents de vacciner leurs enfants. 6 articles ont été inclus, mais aucun n'avait pour objectif principal d'évaluer l'influence des grands-parents.[2] Si les études ne permettent donc pas de prouver statistiquement une influence, toutes montrent que les traditions, croyances et comportements des grand-parents concernant la vaccination peuvent influencer sur la vaccination des nourrissons. Dans les sociétés où les grands-parents sont fortement impliqués dans la vie de leurs petits-enfants (pays en développement), ils ont tendance à superviser les vaccinations.

La revue systématique de Kan et al., publiée en 2018, étudie l'ensemble des facteurs ayant une influence sur la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées.[1] 36 articles ont été inclus. Parmi les nombreux facteurs impliqués (perception du risque de la maladie, croyances, obstacles financiers ou pratiques, connaissance du patient etc.), la recommandation de la part de la famille ou des amis est évoquée dans 3 études. Deux études montrent que les conseils ou encouragements de la part de la famille ont une influence positive. Deux autres étudient l'influence des amis : l'une ne retrouve pas d'impact et l'autre un impact négatif de leurs conseils (a entravé la volonté de se faire vacciner). Les auteurs suggèrent que les membres de la famille devraient donc être également inclus dans les interventions de promotion de la vaccination.

La revue systématique de Smith et al., publiée en 2017, analyse les facteurs influençant la vaccination des jeunes enfants.[3] 64 études ont été incluses. 3 études ont étudié si l'absence de recommandation du vaccin par la famille ou les amis influence négativement la vaccination, et 2 se sont avérées significatives. Une étude rapporte que certains parents déclarent avoir vacciné leurs enfants car leurs amis et la famille avaient fait de même, et à l'inverse ne pas avoir vacciné leurs enfants car d'autres parents ne l'avaient pas fait.

La revue de Yaqub et al., publiée en 2014, analyse les raisons qui motivent ou freinent les patients vis-à-vis des vaccins. Cette revue inclut une revue systématique, réalisée de 2009 à 2012, comprenant 38 études.[5] Parmi les raisons ayant motivé la vaccination, le conseil issu d'un ami, d'un membre de la famille ou d'un collègue est citée dans 5 études, ce qui en fait le 3e facteur le plus cité à travers les 24 études incluses étudiant la population générale.

Sources

Revue systématique

1. Kan T, Zhang J. Factors influencing seasonal influenza vaccination behaviour among elderly people: a systematic review. *Public Health*. 1 mars 2018;156:67-78. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 2. Karthigesu SP, Chisholm JS, Coall DA. Do grandparents influence parents' decision to vaccinate their children? A systematic review. *Vaccine*. 26 nov 2018;36(49):7456-62. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
 3. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 27 2017;35(45):6059-69. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
 4. Damyanthi Km, Aidalina M. Sources of information and their impact on parents' vaccination decisions: a systematic review. *International Journal of Public Health and Clinical Sciences*. 15 nov 2014;1(2):121-31. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
 5. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: a critical review. *Soc Sci Med*. juill 2014;112:1-11. (Prisma ●●○; Amstar ●○)
 6. Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa E-R. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. *JAMA*. 22 mai 2002;287(20):2691-700. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- Revue narratives
7. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919.
 8. Evrony A, Caplan A. The overlooked dangers of anti-vaccination groups' social media presence. *Hum Vaccin Immunother*. 03 2017;13(6):1-2.
 9. Stahl J-P, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T, et al. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect*. mai 2016;46(3):117-22.
 10. Tafuri S, Gallone MS, Cappelli MG, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Addressing the anti-vaccination movement and the role of HCWs. *Vaccine*. 27 août 2014;32(38):4860-5.
 11. Patel PR, Berenson AB. The internet's role in HPV vaccine education. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1166-70.
 12. Amicizia D, Domnich A, Gasparini R, Bragazzi NL, Lai PL, Panatto D. An overview of current and potential use of information and communication technologies for immunization promotion among adolescents. *Hum Vaccin Immunother*. déc 2013;9(12):2634-42.
 13. Betsch C. Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. *Euro Surveill*. 28 avr 2011;16(17).
- Littérature grise
14. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination: revue systématique de la littérature. 2014;66.
 15. Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2016/index.asp>
 16. Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50.
 17. 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>

Lutter contre la désinformation

Si les médias et les réseaux sociaux participent souvent fortement à la diffusion et à l'amplification du phénomène d'hésitation vaccinale, ils peuvent également être utiles pour diffuser une information basée sur les données de la science et entrer en "guerre d'influence" avec les informations erronées.

UTILISER INTERNET POUR COMMUNIQUER SUR LA VACCINATION

Plusieurs avantages peuvent être tirés grâce à Internet : [1]

1. Favoriser les connaissances :

Internet peut fournir des informations fiables permettant de mieux informer les patients sur leur santé, de les aider à faire des choix éclairés et participer à la prise de décision partagée avec leur médecin (car les parties possèdent les connaissances).

Avoir une utilisation plus efficace du temps de la consultation (donner des informations approfondies car les informations de bases ont été acquises).

Internet peut compléter les informations données par le médecin après la consultation.

2. Atteindre des populations spécifiques :

Les adolescents, les plus actifs sur les nouvelles technologies, peuvent être l'objet d'interventions de santé publique via le Web 2.0. [3]

Internet a la capacité de surmonter les obstacles socio-démographiques et culturels par son accès universel. Il pourrait ainsi être un moyen de réduire les disparités concernant l'information et la santé entre les différentes classes sociales.

Internet sert également de moyen d'information et d'éducation auprès des professionnels de santé (manuels, revues, cours en ligne, services d'alertes, formation médicale continue...).

3. Repérer de nouveaux freins : explorer les réseaux sociaux, les wiki (exemple Wikipedia ©), les blogs peut être un moyen de repérer les freins à la vaccination.

Ainsi, les professionnels de santé devraient être davantage impliqués dans les différentes ressources (blog, wiki, réseau sociaux) et contribuer à l'élaboration des contenus.

Plusieurs essais de communications ont ainsi eu lieu ces dernières années : [5]

Le site "vaccin-info-service.fr", mis en place par Santé Publique France, à destination des patients.

L'utilisation de Twitter© par les autorités de santé : lors de la dernière pandémie grippale H1N1 en 2009, les autorités sanitaires nord-américaines ont pris des mesures pour mettre à jour les informations sur les vaccins et les centres de vaccin et diffuser les alertes du gouvernement via Twitter©. Lors de la semaine européenne de la vaccination en 2012, l'OMS Europe a organisé une discussion en ligne sur Twitter©. [3]

Sur Youtube©, l'analyse des vidéos liées au HPV a révélé un pourcentage élevé de clips positifs sur la vaccination : 75% après analyse de 146 vidéos, ce qui est prometteur. Cependant, une autre étude de 172 vidéos Youtube sur le vaccin HPV retrouve de son côté une majorité de vidéos négatives (52%).[2]

Le CDC a lancé un jeu en ligne appelé "Flu-Ville" dans lequel les joueurs doivent protéger les personnes contre la propagation rapide de la grippe en vaccinant les résidents et en promouvant les mesures d'hygiène.

Un grand nombre de programmes de prévention de santé en ligne, auprès des adolescents, ont été mis en oeuvre avec succès (Exemple : prévention de l'obésité, du tabagisme, de la consommation excessive d'alcool et de cannabis).[3]

Une étude citée par la revue narrative de Patel et al., publiée en 2014, constate que l'utilisation d'internet par les parents pour rechercher des informations sur le vaccin anti-HPV est associée à une meilleure connaissance du virus, de ses risques et de la sécurité du vaccin pour leur fille. Internet peut donc aussi impacter positivement. [2]

Cependant, des progrès restent à faire afin d'avoir une présence plus forte, plus continue et plus réactive sur les réseaux sociaux. De plus, pour garantir une confiance envers la vaccination, l'information fournie devra rester fiable, transparente, basée sur des preuves scientifiques avérées et facilement accessibles.[5] En effet, une communication Internet basée sur la peur (ex : risque en cas de non-vaccination) à l'instar de celle utilisée par les anti-vaccins ne seraient pas toujours bénéfiques. Une des alternatives serait de montrer en quoi les affirmations des anti-vaccins sont fausses. [4]

INTERAGIR AVEC UN PATIENT CHERCHEUR ACTIF D'INFORMATIONS SUR INTERNET

La revue narrative de Wald et al. propose un guide à destination du professionnel de santé sur les pratiques à faire ou ne pas faire lors de la rencontre avec un patient qui a recherché activement des informations médicales sur le Web :[1]

Accepter et discuter des informations recueillies pour améliorer le partenariat avec le patient et renforcer l'alliance thérapeutique.

Considérer ce patient comme un patient motivé et intéressé par sa propre santé et cherchant désormais les conseils d'un médecin.

Eviter une relation conflictuelle : il faut éviter une attitude dédaigneuse, montrer de l'intérêt pour les informations présentées et expliquer ces choix.

Insister clairement auprès du patient sur l'importance de sélectionner l'information médicale sur le Web et de fournir des lignes directrices pour évaluer cette information. (voir ci-dessous)

Encourager l'utilisation d'informations Web fiables et leur fournir des sites internet de qualité.

APPRENDRE AUX PATIENTS A RECONNAITRE UNE INFORMATION FIABLE SUR INTERNET

La HAS propose également quelques conseils simples aux patients qui recherche des informations médicales : [9]

Multiplier les sources ;

Comparer les informations ;

Ne pas écouter seulement un avis ;

Se poser au moins 3 questions : Qui a écrit le contenu du site ? Quelles sont ses compétences ? Quelles sont ses motivations ?

Être vigilant : Ne pas se fier aux sites qui se considèrent comme seuls détenteurs de la vérité, ne pas acheter de médicament sur internet sans l'avis du médecin traitant etc.

La HAS a établi en ce sens deux documents à disposition des internautes :

“Internet santé : Faites les bon choix” (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/internet_sante_faites_bons_choix.pdf)

La recherche d'informations médicales sur internet (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recherche_informations_medicales_internet.pdf)

Le site vaccination-info-service, propose quelques conseils, destinés à tout public, afin de vérifier la fiabilité des informations. L'article complet est disponible à l'adresse suivante : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/S-informer>

Enfin, proposer l'utilisation du site <https://sante.fr/> : il s'agit d'un nouveau moteur de recherche du service public sur l'information en santé. Il permet d'orienter l'individu vers des informations fiables et de qualité, agrégées des différents sites Internet des institutions publiques et/ou scientifiques.

CONNAITRE LES CRITERES POUR EVALUER LA FIABILITE DE L'INFORMATION EN TANT QUE PDS

En tant que professionnel de santé, il est important de connaître les critères de fiabilité des informations médicales avant de recommander un site Internet.

De nombreuses recommandations existent pour aider les utilisateurs du Web à juger de la qualité de l'information (“Web site evaluation criteria”, “Judge : Web sites for health” etc.). Les principaux points importants nécessaires à connaître sont les suivants : [1][6][7][8]

Rechercher la présence d'un label. Il correspond au respect d'un certain nombres de codes de conduites des sites médicaux. Il en existe plusieurs parmi lesquels on retrouve : [2][7]

- HON code : c'est le label de qualité le plus connu, élaboré par le fondation “Health On the Net” (organisation non gouvernementale ayant un statut de consultation des Nations Unies) ;
- Autres : Medcertain / medcircle (projet financé par l'union européenne), l'URAC (label nord-américain), WMA (label hispanophone) et TRUSTe (certifie la confidentialité des informations personnelles).

Evaluer la source d'information :

- Rechercher qui est l'émetteur du site : s'agit-t-il d'un organisme reconnu, d'une association d'utilité publique, ou d'un particulier / organisme commercial / association dédiée à une cause personnelle ? (Un organisme gouvernemental contient .gov dans son adresse, un établissement d'enseignement contient .edu, une

organisation professionnelle (société scientifique ou de recherche) sera identifié .org.)

- Rechercher qui s'exprime sur le site : nom de l'auteur, titre, spécialité (médecin, pédiatre, infectiologue...), lieu de travail, conflit d'intérêts de l'auteur, présence d'un contrôle par un comité éditorial.
 - Les auteurs peuvent-ils être contactés pour des questions ?

Evaluer le fond de l'information :

- L'objectif du site est-t-il l'éducation ou la vente de documents / produits ? (les sites officiels de santé informent gratuitement).
- D'où vient l'information ? Rechercher si la bibliographie est détaillée et accessible, rechercher si les auteurs sont bien nommés et clairement étiquetés en tant que professionnels de santé ou non.
- Comment est fondée l'information ? (Opinion VS preuves ou études scientifiques)
- Le site soutient-il une cause personnelle ou un groupe particulier ? Certains particuliers ou associations peuvent publier des opinions qui ne sont pas fondées scientifiquement.

Evaluer la présentation de l'information :

- Les auteurs utilisent-t-ils du sensationnel ou des positions extrêmes ?
- Le ton employé est-t-il rassurant ou inquiétant ?
- Quels sont les supports visuels utilisés ? Y a-t-il des photos qui font particulièrement peur, ou les illustrations sont-elles pédagogiques ?
- S'agit-t-il de personnes qui témoignent de leur expérience personnelle ? (Même si toujours intéressant, ne remplace pas les études scientifiques).

Rechercher la source de financement : présence de publicité sur le site, nom des financeurs.

Rechercher la date : l'information doit être datée et régulièrement actualisée.

Évaluer la facilité d'accès du site : Faut-il s'enregistrer pour utiliser le site ? La navigation est-elle facile ?
L'organisation des informations est-elle logique ?

SAVOIR EVALUER LA QUALITE D'UN SITE INTERNET SUR LA SANTE

La HAS a établi en 2007 une revue de la littérature des outils d'évaluation des sites e-santé et de la qualité de l'information de santé diffusée sur internet. Il en existe plus de 50, mais très peu sont validés. [7] Parmi eux, certains ont pour but d'évaluer la qualité d'un site internet et de lui attribuer une cotation. Ils sont donc destinés aux internautes, étudiants et professionnels de santé. Parmi ces outils, on retrouve le Net Scoring, la grille d'analyse des

sites Web, l'outils Discern, le Discern 5 étoiles, le code éthique français etc. La plupart ont des caractéristiques communes.

Le Net Scoring a été réalisé par Centrale Santé, en France. Il a servi de base à la réalisation de ce site "VaccinClic". Les critères sont nombreux et répartis en 8 catégories principales : [7]

La crédibilité : l'institution source, les auteurs, le financement, les conflits d'intérêts, qualité de la langue etc.

Le contenu : exactitude, citations des sources originales, organisation logique etc.

Les liens : vérification de l'opérationnalité des hyper liens, architecture, contenu etc.

Le design : design du site, lisibilité du texte et des images, qualité de l'impression ;

L'interactivité : commentaires possibles, forum, tchat etc.

Les aspects quantitatifs : nombre de visiteurs, nombre de documents visualisées etc.

Les aspects déontologiques : secret médical ;

L'accessibilité : adresse intuitive du site, accessible dans les moteurs de recherche etc.

APPRENDRE A FAIRE UNE RECHERCHE DE QUALITE

Il est conseillé de préférer des mots spécifiques au langage médical, afin d'obtenir une recherche plus efficace. [10] En effet, il a été démontré que la saisie de termes plus complexes et spécifiques sur les vaccins génère moins de sites anti-vaccination. Pour exemple, la saisie en anglais du mot "vaccination" a généré 60% des sites anti-vaccins, alors que le terme "immunization" n'en a fait apparaître que 2%. [3]

Il est également intéressant d'utiliser des outils de recherche du domaine biomédical : agences de santé (AFSSAPS, HAS, Santé Publique France etc.), universités, catalogue (CISMeF, MedlinePlus), bibliothèques médicales, bases de données bibliographiques de références (pubmed, orphanet, BDSP).[10]

Sources

Reves systématiques

1. Wald HS, Dube CE, Anthony DC. Untangling the Web--the impact of Internet use on health care and the physician-patient relationship. *Patient Educ Couns.* nov 2007;68(3):218-24. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

Reves narratives

2. Patel PR, Berenson AB. The internet's role in HPV vaccine education. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1166-70.
3. Amicizia D, Domnich A, Gasparini R, Bragazzi NL, Lai PL, Panatto D. An overview of current and potential use of information and communication technologies for immunization

promotion among adolescents. *Hum Vaccin Immunother.* déc 2013;9(12):2634-42.

4. Betsch C. Innovations communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. *Euro Surveill.* 28 avr 2011;16(17).

Littérature grise

5. 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
6. S'informer [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/S-informer>

7. [evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf) [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf
8. [HON-depliant-patient_fr.pdf](http://www.hon.ch/Global/doc/HON-depliant-patient_fr.pdf) [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: http://www.hon.ch/Global/doc/HON-depliant-patient_fr.pdf
9. Haute Autorité de Santé - Patients : votre navigation sur les sites Internet en santé [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1504895/en/patients-votre-navigation-sur-les-sites-internet-en-sante
10. [recherche_informations_medicales_internet.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recherche_informations_medicales_internet.pdf) [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recherche_informations_medicales_internet.pdf

L'hésitation vaccinale

Bien qu'il soit établi que la vaccination permette d'éviter, selon les estimations de l'OMS, 2 à 3 millions de décès par an (ce qui en fait un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé), certains individus hésitent voire s'opposent à certains vaccins ou à la vaccination en général. Ce phénomène est d'ailleurs grandissant depuis les deux dernières décennies. [2][5]

LE PROCESSUS DE DECISION DES PATIENTS

Les facteurs liés au patient

De nombreux facteurs interviennent sur la prise de décision des patients concernant la vaccination : [3][6]

Les principaux sont les facteurs liés à la perception du patient sur le risque de la maladie (probabilité, sévérité), l'efficacité du vaccin et de ses effets indésirables. Plus il perçoit la maladie comme grave et fréquente, plus il a de chance de se faire vacciner. C'est l'inverse s'il perçoit la vaccination comme très à risque.

D'autres facteurs vont constituer des freins, ou au contraire, favoriser l'intention de se vacciner : les normes sociales, les traditions, la culture du patient, les habitudes du patient, le coût, le temps disponible etc.

Par ailleurs, tout être humain, pour faire face à l'incertitude constante, développe un certain nombre de "raccourcis mentaux" pouvant inconsciemment biaiser son jugement. Par exemple : [6]

L'individu tend à se laisser guider par ses émotions (dont la peur ou la colère), car ses émotions sont des alarmes pour l'individu d'un risque potentiel ;

L'individu se concentre davantage sur les risques que sur les avantages (c'est à dire qu'il va davantage chercher à éviter un potentiel effet indésirable qu'à obtenir la protection d'un vaccin).

L'individu croit davantage les messages qui supportent sa conviction initiale, même s'ils sont erronés;

L'individu tend à prendre des décisions en fonction des événements qui leur viennent immédiatement en tête (par exemple, des événements discutés récemment dans les médias).

Les facteurs externes

L'information issue des campagnes d'information, des médias, d'internet ou de l'entourage influence la perception des bénéfices et des risques liés à la vaccination, et donc la prise de décision finale.[3][5]

L'HESITATION VACCINALE

Définition

L'hésitation vaccinale est définie par le SAGE (Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur la vaccination de l'OMS) comme un retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité des services de vaccination. [6]

D'après les preuves examinées par le groupe de travail de l'OMS, tous les facteurs décrits ci-dessus (perception du risques, normes culturelles ou sociales etc.) peuvent conduire à une réticence à la vaccination. Il s'agit donc d'un phénomène complexe et multiple. Les raisons de l'hésitation vaccinale s'articulent autour de 3 grandes catégories : [6]

“La complaisance” : correspond au fait que le risque perçu de la maladie est faible et que la vaccination n'est pas considérée comme une action préventive nécessaire. Cette complaisance augmente si d'autres priorités de santé ou de vie semblent plus importantes pour l'individu.

“Les commodités” : correspond aux limites liées aux capacités physiques, cognitives, géographiques, économiques des individus ou à la disponibilité des services de vaccination.

“Le manque de confiance” envers l'efficacité et la sécurité des vaccins, le système qui les fournit, les vaccinateurs, la politique du pays, les industries pharmaceutiques etc.

Plusieurs modèles pour catégoriser les individus hésitant à se faire vacciner ont été réalisés. Ce qui ressort principalement, c'est que ces individus constituent un groupe très hétérogène, avec un continuum allant du refus complet de tout vaccin à la demande active de vaccination.[4]

Un phénomène grandissant

L'hésitation vaccinale est un phénomène grandissant depuis le début du XXIe siècle. Elle s'inscrit dans un contexte français où se sont succédées depuis plus de 20 ans de multiples crises sanitaires ayant affaibli la crédibilité des autorités sanitaires (affaire du sang contaminé, vache folle, Médiator), ainsi que des polémiques au sujet de la vaccination (l'hépatite B en 1998, la grippe A(H1N1) en 2009, le papillomavirus en 2013 dans une moindre mesure). Ces controverses ont sans doute contribué à remettre en doute l'innocuité des vaccins en France. [7][8]

Selon l'enquête "Baromètre Santé" de 2016 réalisée par Santé Publique France, 24.7% des 18-75 ans interrogés sont défavorables à la vaccination en général alors qu'ils n'étaient que 8.5% en 2000. Parmi les interrogés, 41.5% rapportent être défavorables à un ou plusieurs vaccins en particulier (principalement hépatite B, la grippe et le papillomavirus). Cependant, seul 2.4% sont défavorables à tous les vaccins.[8]

[Figure 77 : Evolution de l'adhésion à la vaccination en général (chez les 18-75 ans)]

L'impact des diverses controverses sur la vaccination peut être majeur. Une chute importante de l'adhésion à la vaccination a été constatée en 2010 suite à la polémique sur la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) : 38.2% s'étaient prononcés de manière défavorable à la vaccination en général. [9]

Il est intéressant de constater que certains vaccins recueillent davantage d'opinions défavorables que d'autres. En 2016, le vaccin contre la grippe saisonnière est en tête (15.4%), puis vient celui contre l'hépatite B (13.0%) et contre HPV (5.8%). Il s'agit de vaccins plus ou moins associés à des polémiques récentes. En revanche, le DTP, le ROR et le BCG suscitent peu d'avis défavorables (<2%). [9]

Celle-ci n'est pas propre à la France. Selon une enquête menée auprès de 65.000 personnes dans 67 pays différents, l'hésitation vaccinale est grandissante et touche désormais l'ensemble des pays.[7]

[Figure 78 : pourcentage de réponses négatives concernant l'affirmation « Dans l'ensemble, je pense que les vaccins sont sans danger ».]

LES POLEMIQUES ET LEURS IMPACTS

Une polémique peut naître de petits événements amenant à une situation de crise. L'OMS parle "d'amplification sociale du risque". Le principe de base est qu'à chaque fois que l'information est reprise (par une personne ou un média), des processus psychologiques, sociaux, culturelles ou institutionnelles modifient cette information. Celle-ci ne dépend plus uniquement des faits initiaux. Cela peut amplifier ou atténuer la perception que vont avoir les individus sur le risque de l'évènement en question. Les individus vont alors modifier leur comportement en conséquence, ce qui va encore plus impacter les autres individus sur leur perception du risque. Cela peut s'amplifier jusqu'à provoquer une situation de panique. [6]

[Figure 79 : processus menant aux polémiques et situations de paniques]

Cette amplification est plus fréquente en cas d'informations négatives. En effet, celles-ci attirent davantage l'attention que les informations positives. Des études ont même montré que des informations négatives sont généralement perçues comme plus crédibles (les informations positives étant suspectées de servir un intérêt personnel). Par exemple, l'information négative "un enfant est décédé" va davantage attirer l'attention et être perçue comme crédible qu'une information rassurante tel que "le vaccin est sans risque et ne cause pas de décès".[6]

Les groupes anti-vaccins, relayant largement ces risques, contribuent à la baisse d'observance de la vaccination. Les principales conséquences de ces événements est la survenue d'épidémies de maladies dont l'incidence avait nettement diminué.[1] On peut citer par exemple :

Le refus de certains parents britanniques de vacciner leurs enfants dans les années 1970-80 contre la coqueluche, suite à un rapport de 1974 faisant état de 36 réactions neurologiques au vaccin à cellule entière. L'adhésion à la vaccination a chuté de 81% en 1974 à 31% en 1980, responsable de flambées de coqueluches au Royaume-Uni.[1]

Le cas du vaccin ROR : suite aux publications du Dr Wakefield (1998), alléguant que le vaccin ROR était lié au développement de l'autisme chez les jeunes enfants (*voir autisme et ROR*), la couverture vaccinale a diminué au Royaume-Uni, passant de 92% en 1996 à 84% en 2002. La persistance du mythe a engendré des épidémies de rougeole. La rougeole a été déclarée endémique en 2008 pour la première fois depuis 14 ans.[1] L'impact de cette polémique a été mondial, avec la survenue d'épidémies dans de nombreux pays comme aux Etats-Unis (épidémie à Disneyland en Californie) et en France.[1](voir *la rougeole*)

L'OMS a rédigé un guide d'aide aux institutions afin de maintenir la relation de confiance en cas d'évènement à risque de provoquer une polémique. Plusieurs étapes d'action sont ainsi proposées comme : [6]

Réunir et coordonner immédiatement les différents groupe de travail , ministères, institutions, experts sur la vaccination et centres de communication sur la santé.

S'informer sur l'évènement en cours : analyser si la situation est à risque d'avoir un impact sur la confiance de la population et communiquer en fonction de ce risque.

Communiquer auprès du grand public, de manière fiable et honnête, sur les faits rassurants mais également sur les incertitudes et les éléments mis en place pour les réduire.

Sources

- Revue narratives
- Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919.
 - Tafari S, Gallone MS, Cappelli MG, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Addressing the anti-vaccination movement and the role of HCWs. *Vaccine*. 27 août 2014;32(38):4860-5.
 - Betsch C. Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. *Euro Surveill*. 28 avr 2011;16(17).
 - Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. août 2013;9(8):1763-73.
 - http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/329647/Vaccines-and-trust.PDF
 - 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
 - Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2016/index.asp>
 - Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>
- Littérature grise
- OMS | Vaccination [Internet]. WHO. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
 - Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50. Disponible sur :

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : MATURATION D'UN PROGRAMME DE VACCINATION	719
FIGURE 2 : EPIDEMIOLOGIE DE LA DIPHTERIE EN FRANCE, 1945 A 2014	719
FIGURE 3 : EPIDEMIOLOGIE DE LA DIPHTERIE AU ROYAUME UNI, 1914 A 2003	720
FIGURE 4 : EPIDEMIOLOGIE DE LA DIPHTERIE AUX ETATS-UNIS, 1940 A 2010	720
FIGURE 5 : EPIDEMIOLOGIE DU TETANOS EN FRANCE, 1960 A 2015	720
FIGURE 6 : EPIDEMIOLOGIE DU TETANOS AU ROYAUME UNI, 1985 A 2004	721
FIGURE 7 : EPIDEMIOLOGIE - AGE DE DISTRIBUTION DES CAS DE TETANOS AUX ETATS-UNIS ENTRE 2001 ET 2008	721
FIGURE 8 : EPIDEMIOLOGIE DE LA POLIOMYELITE EN FRANCE, 1950 A 2005	722
FIGURE 9 : EPIDEMIOLOGIE DE LA POLIOMYELITE AU ROYAUME UNI, 1912 A 2006	722
FIGURE 10 : EPIDEMIOLOGIE DE LA POLIOMYELITE AUX ETATS-UNIS, 1950 A 2011	723
FIGURE 11 : PRINCIPALES SOURCES DE CONTAMINATION POUR LA COQUELUCHE	723
FIGURE 12 : SIGNES CLINIQUES DE LA COQUELUCHE	723
FIGURE 13 : EPIDEMIOLOGIE - DISTRIBUTION PAR AGE DES CAS DE COQUELUCHE, RESEAU RENACOQ, 2004 A 2009	724
FIGURE 14 : EPIDEMIOLOGIE - INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A HAEMOPHILUS PAR TRANCHES D'AGE EN FRANCE, EPIBAC, 2016	724
FIGURE 15 : EPIDEMIOLOGIE - DISTRIBUTION PAR TRANCHES D'AGE DES INFECTIONS INVASIVES A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN FRANCE EN 2008	725
FIGURE 16 : EVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUES SELON L'AGE ET DE LA COUVERTURE VACCINALE A 24 MOIS, FRANCE, 1998-2016	725
FIGURE 17 : SENSIBILITE A LA PENICILLINE PAR SEROTYPE DES SOUCHES DE S. PNEUMONIAE ISOLES D'INFECTIONS INVASIVES EN 2015	726
FIGURE 18 : INCIDENCE DES PNEUMOCOQUES DE SENSIBILITE DIMINUEE A L'AMOXICILLINE (CMI > 0,5 MG/L) ISOLES DE BACTERIEMIES, SELON LE GROUPE D'AGE, 2001-2015	726
FIGURE 19 : INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUES PAR GROUPE DE SEROTYPES, CHEZ LES ENFANTS AGES DE MOINS DE 2 ANS, FRANCE METROPOLITAINE, 2001-2016	727
FIGURE 20 : DISTRIBUTION COMPAREE DES SEROTYPES DE S. PNEUMONIAE ISOLES DES INFECTIONS INVASIVES CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 2 ANS DE 2001 A 2015	727
FIGURE 21 : TENDANCE DES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE CHEZ LES ENFANTS DE < 5 ANS, 1998-2015	728
FIGURE 22 : NOMBRE DE MENINGITE A MENINGOCOQUE EN FONCTION DU SEROGROUPE AU ROYAUME-UNI DE 2010 A 2016	728
FIGURE 23 : EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE AU ROYAUME UNI DE 1998 A 2013	729
FIGURE 24 : EPIDEMIOLOGIE - INCIDENCE DES INFECTIONS A MENINGOCOQUE DE SEROGROUPE C PAR TRANCHE D'AGE AU PAYS BAS DE 2001 A 2012	729

<u>FIGURE 25 : EPIDEMIOLOGIE - INCIDENCE DES INFECTIONS A MENINGOCOQUE EN FONCTION DU SEROGRUPE AU PAYS BAS DE 1992 A 2016</u>	730
<u>FIGURE 26 : EPIDEMIOLOGIE - EVOLUTION DU TAUX DE NOTIFICATION DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE PAR CLASSE D'AGE EN FRANCE, 2006 A 2017</u>	730
<u>FIGURE 27 : EVOLUTION DES TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE EN FRANCE DE 1995 A 2017</u>	731
<u>FIGURE 28 : TAUX DE NOTIFICATION DES INFECTIONS INVASIVES EN FONCTION DES SEROGRUPES EN FRANCE DE 2000 A 2015</u>	731
<u>FIGURE 29 : EPIDEMIOLOGIE DE LA ROUGEOLE EN FRANCE, NOMBRE DE CAS, 2008 A 2017</u>	732
<u>FIGURE 30 : STRUCTURES IMPLIQUEES DANS L'ELABORATION DU CALENDRIER VACCINAL EN FRANCE</u>	732
<u>FIGURE 31 : CLASSIFICATION DES RUPTURES DE STOCK - ENQUETE DU LEEM MENEES SUR LES SIGNALEMENTS A L'ANSM ENTRE SEPTEMBRE 2012 ET OCTOBRE 2013</u>	733
<u>FIGURE 32 : CAUSES DE RUPTURE DES MEDICAMENTS - ENQUETE DU LEEM MENEES SUR LES SIGNALEMENTS EFFECTUES A L'ANSM ENTRE SEPTEMBRE 2012 ET OCTOBRE 2013</u>	733
<u>FIGURE 33 : LES RISQUES DE RUPTURE PAR DEFAUT DE LA CHAINE DE DISTRIBUTION</u>	734
<u>FIGURE 34 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE AUX ETATS-UNIS</u>	734
<u>FIGURE 35 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU EUROPEEN</u>	735
<u>FIGURE 36 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU INTERNATIONAL</u>	735
<u>FIGURE 37 : REPONSES IMMUNITAIRES AUX VACCINS INACTIVES.</u>	736
<u>FIGURE 38 : DATES ET DEVELOPPEMENT DES DIFFERENTS VACCINS.</u>	736
<u>FIGURE 39 : EVOLUTION DES S. PNEUMONIAE DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE (PSDP) EN FRANCE D'APRES LES DONNEES DU CNRP DE 1984 A 2015 (CALCUL SUR ECHANTILLON DE SOUCHES INVASIVES ET SOUCHES ISOLEES D'OMA).</u>	737
<u>FIGURE 40 : EXEMPLE D'EPIDEMIES SANS ET AVEC IMMUNITE DE GROUPE</u>	737
<u>FIGURE 41 : INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUES CHEZ LES ADULTES AGES DE 65 ANS ET PLUS, FRANCE METROPOLITAINE 2001-2016</u>	738
<u>FIGURE 42 : TYPES D'EFFICACITE VACCINALES ET LEURS MESURES</u>	738
<u>FIGURE 43 : NOMBRE DE CAS ET MORTALITE DE LA COQUELUCHE, EN FRANCE, DE 1945 A 1986</u>	739
<u>FIGURE 44 : NOTIFICATIONS DES CAS DE COQUELUCHE CHEZ L'ENFANT EN ANGLETERRE DE 1940 A 2013</u>	739
<u>FIGURE 45 : INCIDENCE DES CAS DE COQUELUCHE CONFIRMES, ANGLETERRE 1998 A 2013</u>	740
<u>FIGURE 46 : INCIDENCE DE L'HAEMOPHILUS INFLUENZAE B EN 1986 SELON L'AGE</u>	740
<u>FIGURE 47 : MENINGITES A HIB CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS, EN FRANCE, DE 1991 A 2014</u>	741
<u>FIGURE 48 : NOMBRE DE CAS D'INFECTIONS INVASIVES A HIB 1991-2009 EN FRANCE METROPOLITAINE SELON EPIBAC</u>	741
<u>FIGURE 49 : EVOLUTION DU NOMBRE DE BACTERIEMIES ET MENINGITES A HIB DE 2000 A 2016, EPIBAC, FRANCE METROPOLITAINE</u>	742
<u>FIGURE 50 : INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES A HIB DE 1990 A 2010 AUX ETATS-UNIS</u>	742

<u>FIGURE 51 : CAS D'INFECTIONS A HIB RAPPORTES AU LABORATOIRE EN ANGLETERRE ET AU PAYS DE GALLES (1990-2005)</u>	743
<u>FIGURE 52 : TAUX DE NOTIFICATION DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE LIEES AUX PRINCIPAUX SEROGROUPES, FRANCE ENTIERE, 1999-2015</u>	743
<u>FIGURE 53 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE DE LA ROUGEOLE CLINIQUE EN FRANCE ET DE LA CV A 24 MOIS (1985-2005)</u>	744
<u>FIGURE 54 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES PAR MOIS, FRANCE, 2008-2017</u>	744
<u>FIGURE 55 : INCIDENCE DE LA ROUGEOLE AU ROYAUME-UNI DE 1950 A 2004</u>	744
<u>FIGURE 56 : NOMBRE DE CAS DE ROUGEOLE SIGNALES DANS LE MONDE CHAQUE ANNEE ET CV ENTRE 1980-2008</u>	745
<u>FIGURE 57 : INCIDENCE DES OREILLONS ET DES MENINGITES OURLIENNES EN FRANCE, 1983-2009</u>	745
<u>FIGURE 58 : NOMBRE DE CAS D'OREILLONS EN MILLIERS AUX ETATS-UNIS DE 1968 A 2011</u>	746
<u>FIGURE 59 : NOMBRE DE CAS D'OREILLONS AUX ETATS-UNIS DE 1980 A 2011</u>	746
<u>FIGURE 60 : TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS RUBEOLEUSES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET DES SRC, FRANCE METROPOLITAINE, 1976-2008</u>	747
<u>FIGURE 61 : EVOLUTION DU NOMBRE D'INFECTIONS RUBEOLEUSES AYANT DONNEE LIEU A DES INTERRUPTIONS DE GROSSESSE OU DE SRC MALFORMATIFS A LA NAISSANCE : 1997 – 2014</u>	747
<u>FIGURE 62 : EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE RUBEOLE ET DE SRC AUX ETATS-UNIS : 1966 – 2010</u>	748
<u>FIGURE 63 : NOMBRE DE TRANSPLANTATIONS POUR HEPATITE B FULMINANTE, EN FRANCE, DE 1990 A 2003</u>	748
<u>FIGURE 64 : EVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL TOTAL DE CAS D'HEPATITE B AIGUË DECLARES ENTRE 2003 ET 2016</u>	749
<u>FIGURE 65 : NOMBRE DE CAS D'HEPATITE B AUX ETATS-UNIS DE 1978 A 2012</u>	749
<u>FIGURE 66 : NOMBRE DE CAS CONFIRMES AU LABORATOIRE D'HEPATITE B AIGUË (ANGLETERRE ET PAYS DE GALLES : 1980-2015)</u>	749
<u>FIGURE 67 : EVOLUTION NATURELLE DES INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS</u>	750
<u>FIGURE 68 : SCHEMA DU VIRUS GRIPPAL</u>	750
<u>FIGURE 69 : HISTORIQUES DES DIFFERENTES PANDEMIES GRIPPALES</u>	751
<u>FIGURE 70 : TAUX BRUT DE MORTALITE DES MALADIES INFECTIEUSES AUX ETATS-UNIS, 1900-1996</u>	751
<u>FIGURE 71 : EVOLUTION DE L'ESPERANCE DE VIE FEMININE DE 1750 A 2005</u>	752
<u>FIGURE 72 : NOMBRE DE CAS D'INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES PAR AN EN ANGLETERRE ET AUX PAYS DE GALLES : 1998-2013</u>	752
<u>FIGURE 73 : INCIDENCE DE LA COQUELUCHE EN ANGLETERRE ET AU PAYS DE GALLES (1965-1995)</u>	753
<u>FIGURE 74 : DECES DUS A LA ROUGEOLE EN FRANCE DE 1906 A 1986</u>	753
<u>FIGURE 75 : LES ETAPES DE FABRICATION D'UN VACCIN</u>	754
<u>FIGURE 76 : SOURCES D'INFORMATIONS DES PARENTS ET CONFIANCE ACCORDEE AUX INFORMATIONS SUR LA VACCINATION FOURNIES SELON LA SOURCE, FRANCE, 2016</u>	754
<u>FIGURE 77 : EVOLUTION DE L'ADHESION A LA VACCINATION EN GENERAL (CHEZ LES 18-75 ANS)</u>	755
<u>FIGURE 78 : POURCENTAGE DE REPONSES NEGATIVES CONCERNANT L'AFFIRMATION « DANS L'ENSEMBLE, JE PENSE QUE LES VACCINS SONT SANS DANGER ».</u>	755
<u>FIGURE 79 : PROCESSUS MENANT AUX POLEMIQUES ET SITUATIONS DE PANIQUES</u>	756

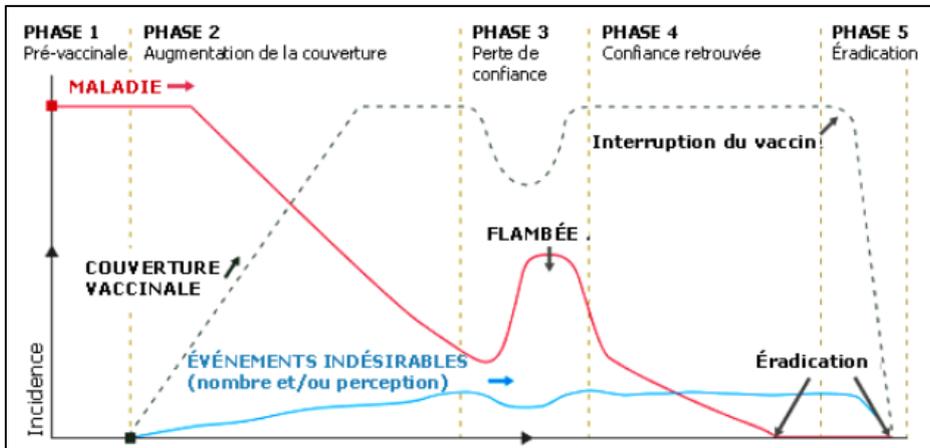


Figure 1 : Maturation d'un programme de vaccination

(Tiré de MODULE 1 – Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur : <http://fr.vaccine-safety-training.org/securite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>)

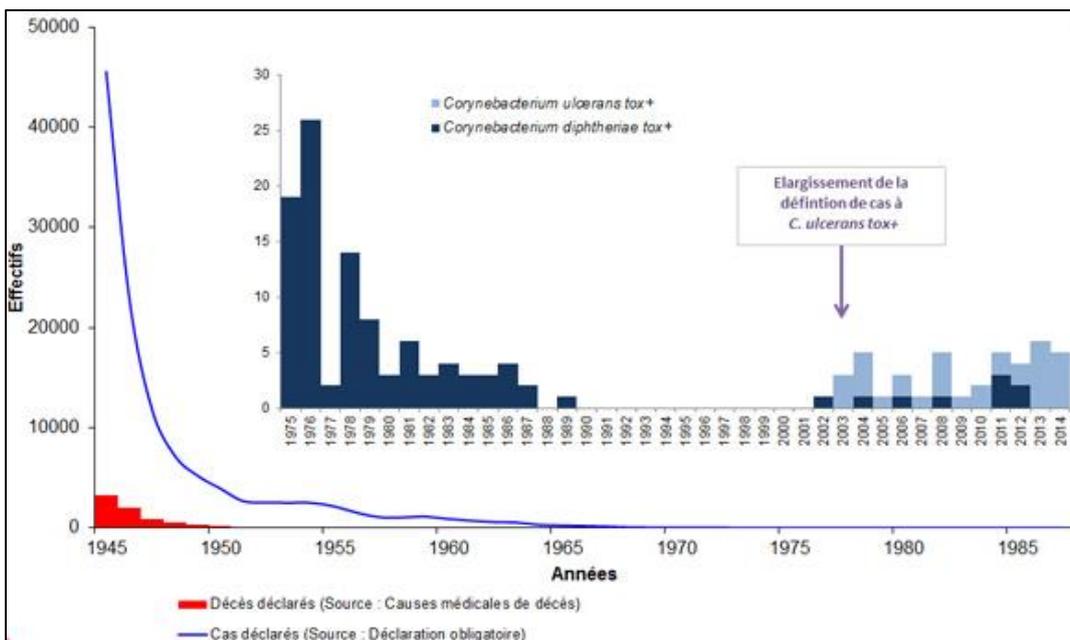


Figure 2 : Epidémiologie de la diphtérie en France, 1945 à 2014

(Tiré de : Santé Publique France. Diphtérie - Données épidémiologiques [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Diphterie/Donnees-epidemiologiques>)

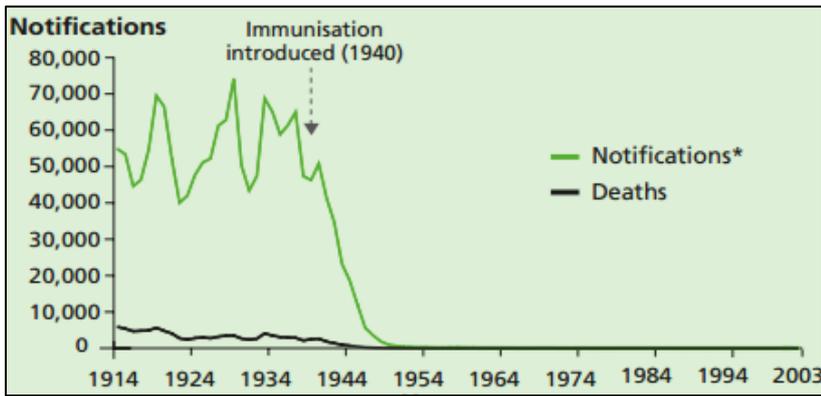


Figure 3 : Epidémiologie de la diphtérie au Royaume Uni, 1914 à 2003

(Tiré de : Immunisation against infectious disease - Chapter 15 - Diphtheria [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf)

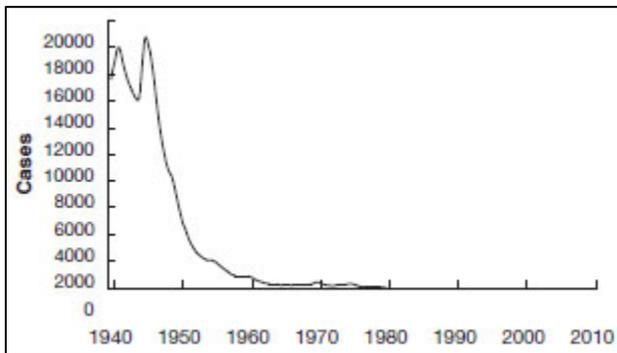


Figure 4 : Epidémiologie de la diphtérie aux Etats-Unis, 1940 à 2010

(Tiré de : Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book - Diphtheria [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>)

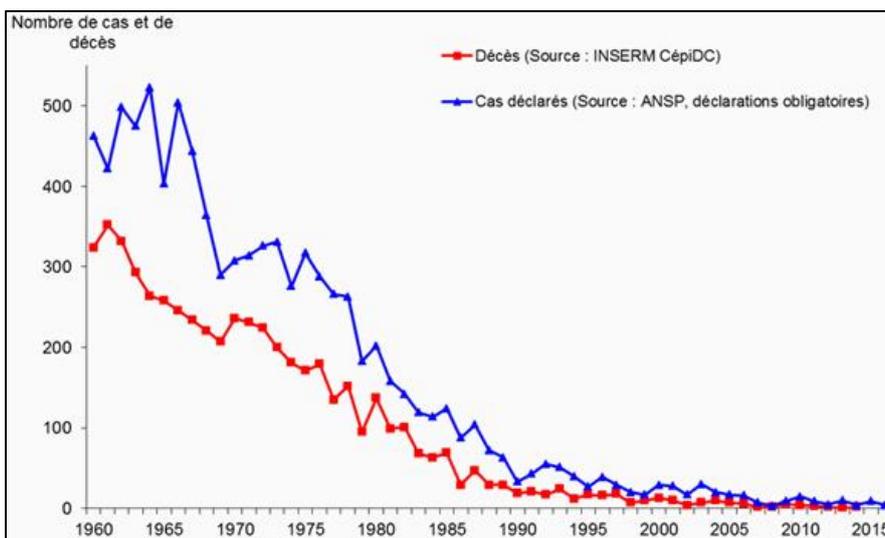


Figure 5 : Epidémiologie du tétanos en France, 1960 à 2015

(Tiré de : Santé Publique France. Tétanos - Données épidémiologiques [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>)

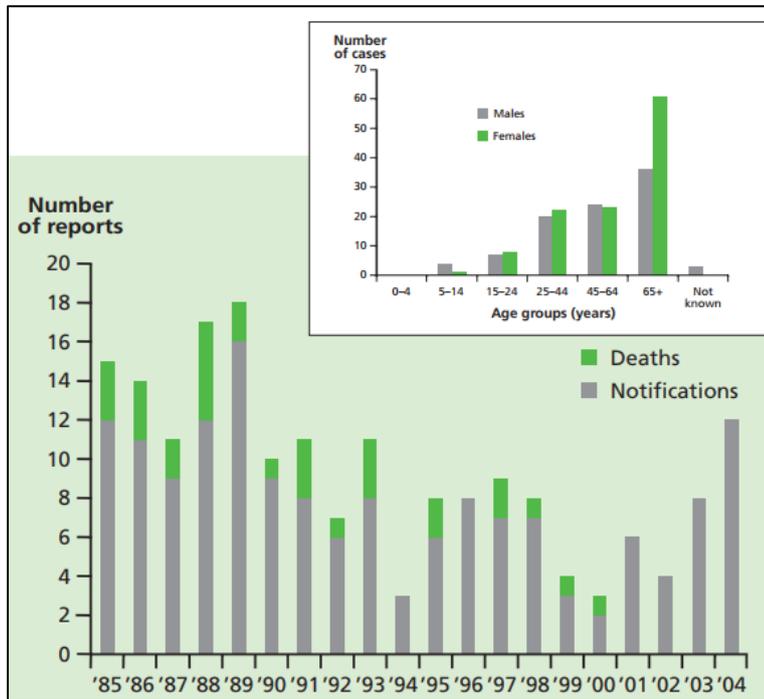


Figure 6 : Epidémiologie du Tétanos au Royaume Uni, 1985 à 2004

(Tiré de : Green book chapter - tetanus [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/759133/Greenbook_chapter_30_Tetanus_.pdf)

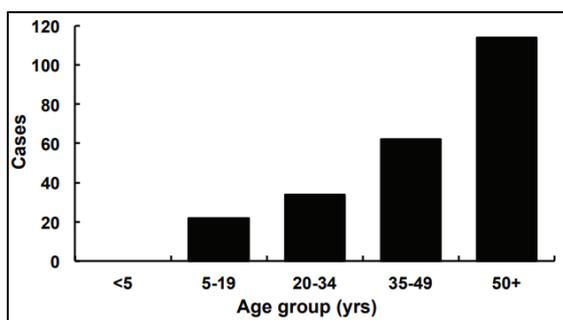


Figure 7 : Epidémiologie - âge de distribution des cas de tétanos aux États-Unis entre 2001 et 2008

(Tiré de : Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Tetanus [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>)

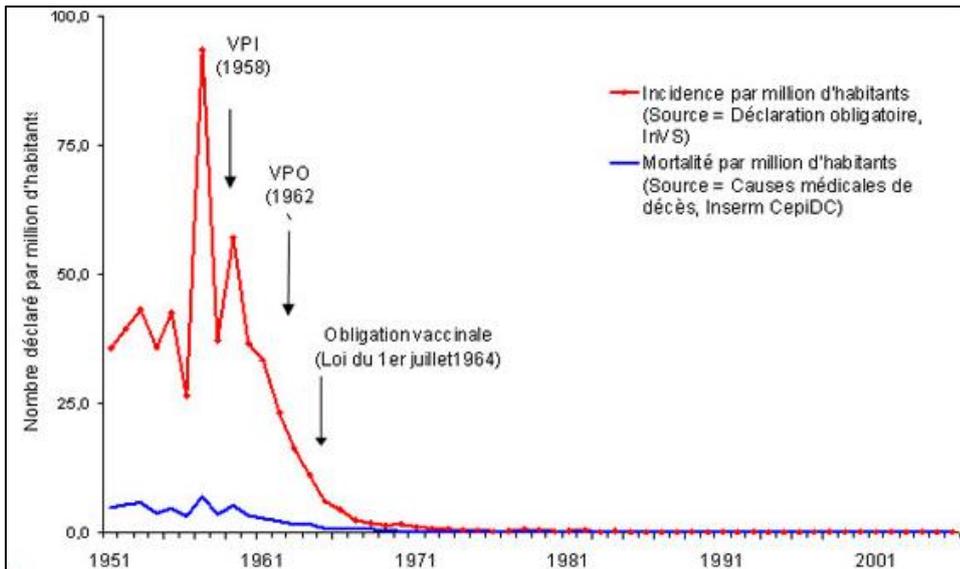


Figure 8 : Epidémiologie de la poliomyélite en France, 1950 à 2005

(Tiré de : Santé Publique France. Poliomyélite - Données épidémiologiques [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>)

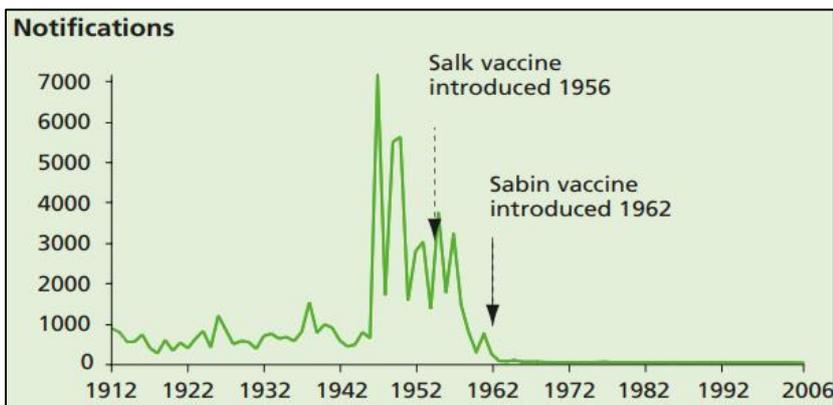


Figure 9 : Epidémiologie de la poliomyélite au Royaume Uni, 1912 à 2006

(Tiré de : Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148141/Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf)

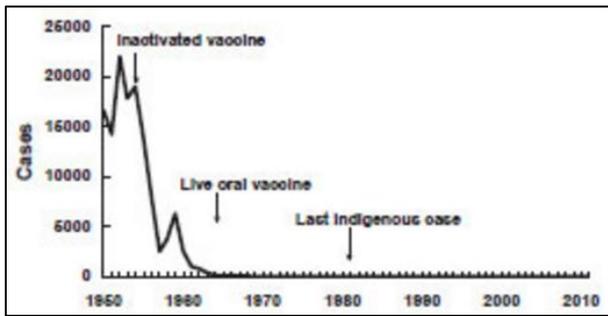


Figure 10 : Epidémiologie de la poliomyélite aux Etats-Unis, 1950 à 2011

(Tiré de : polio.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>)

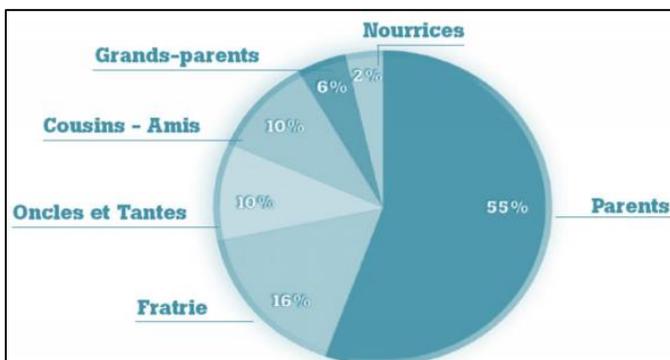


Figure 11 : Principales sources de contamination pour la coqueluche

(Tiré de : Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie. Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie - Documentation [Internet]. SP2A. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sp2a.fr/documentation/>)

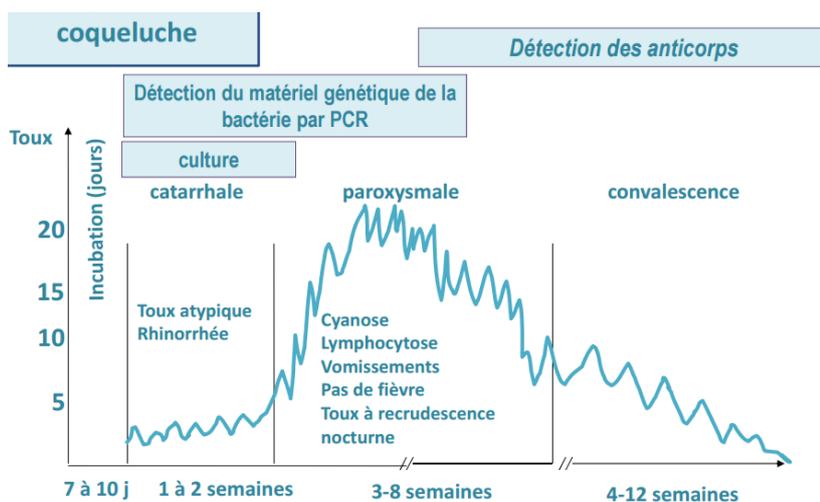


Figure 12 : Signes cliniques de la coqueluche

(Tiré de : Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie. Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie - Documentation [Internet]. SP2A. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sp2a.fr/documentation/>)

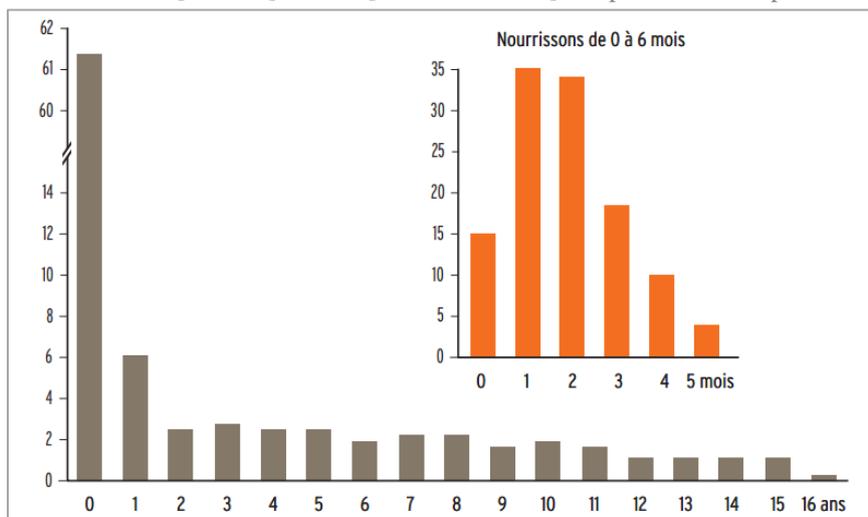


Figure 13 : Epidémiologie - distribution par âge des cas de coqueluche, réseau Renacoq, 2004 à 2009

(Tiré de : GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf)

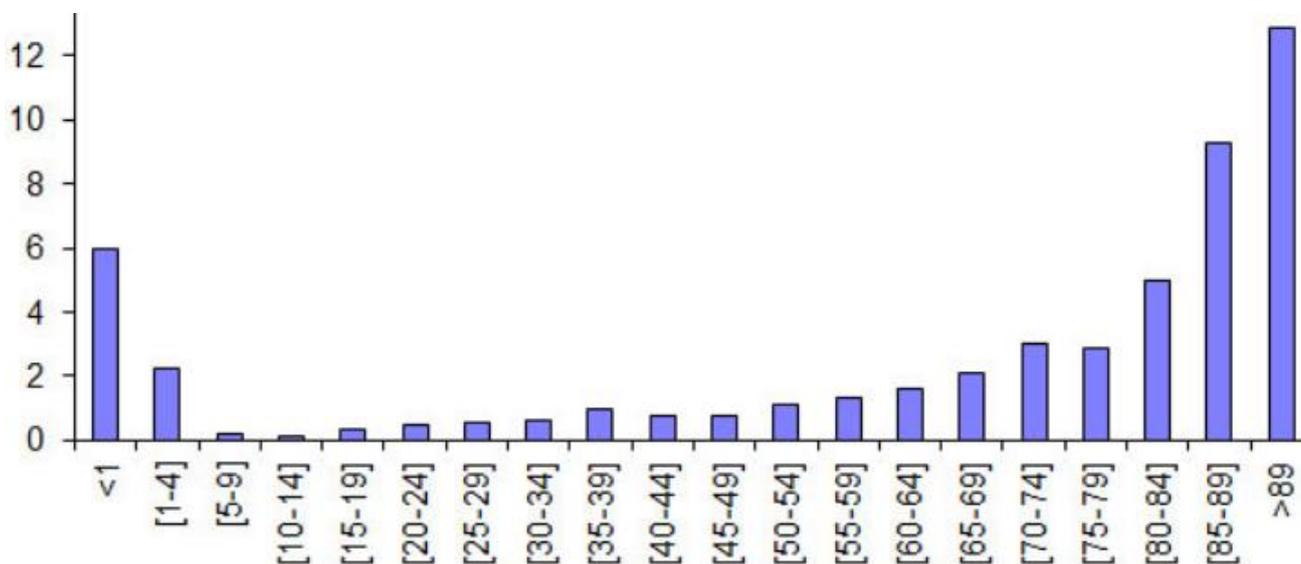


Figure 14 : Epidémiologie - incidence des infections invasives à Haemophilus par tranches d'âge en France, Epibac, 2016

(Tiré de : Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>)

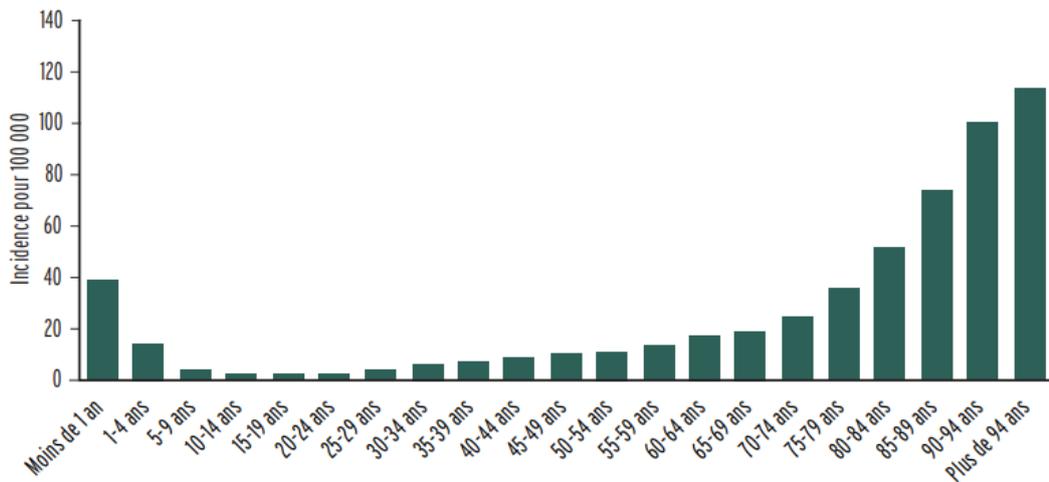


Figure 15 : Epidémiologie - distribution par tranches d'âge des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* en France en 2008

(Tiré de : GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf)

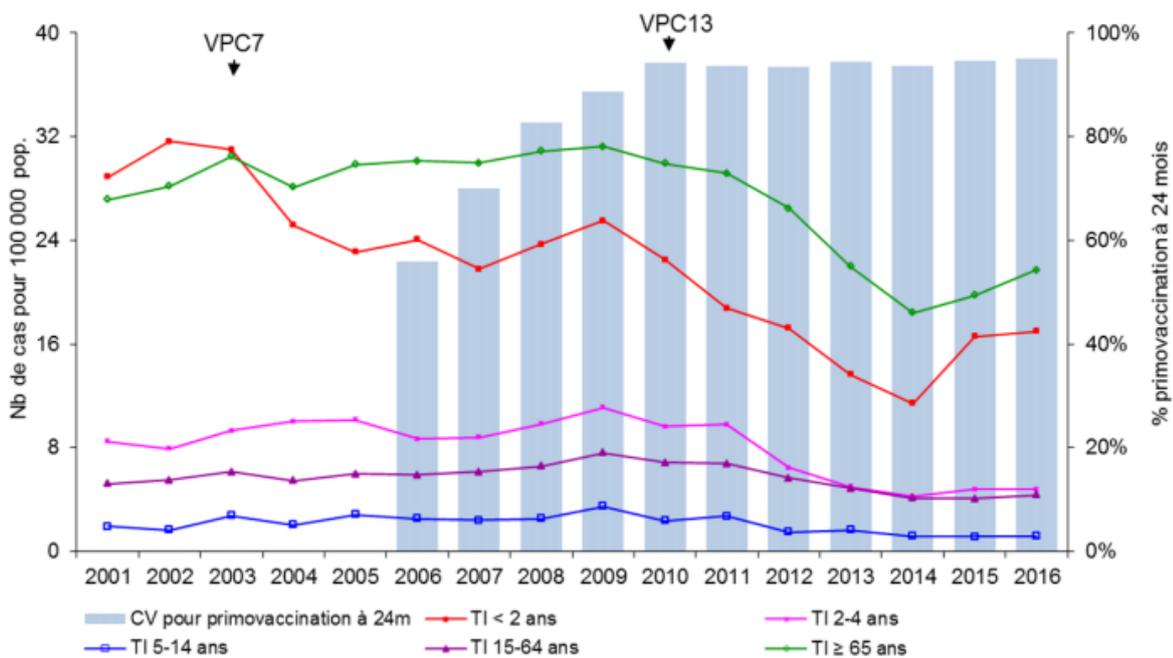


Figure 16 : Evolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge et de la couverture vaccinale à 24 mois, France, 1998-2016

(Tiré de : CNRP. Bilan annuel 2017 : Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques, Epibac et CNR des pneumocoques [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/128173/457318/version/7/file/pneumo_2017.pdf)

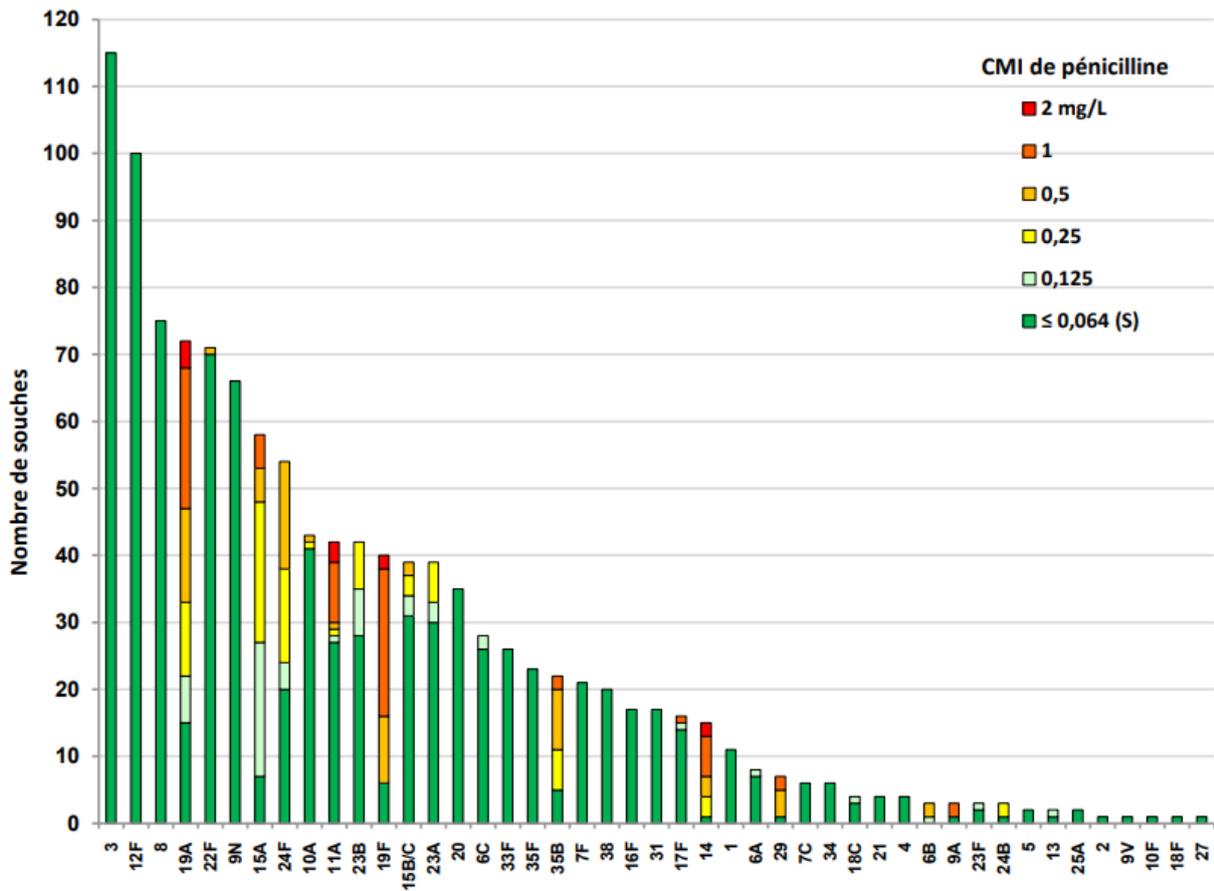


Figure 17 : Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2015

(Tiré de : CNRP. CNRP - Rapport d'activité 2016 - Epidémiologie de 2015. [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>)

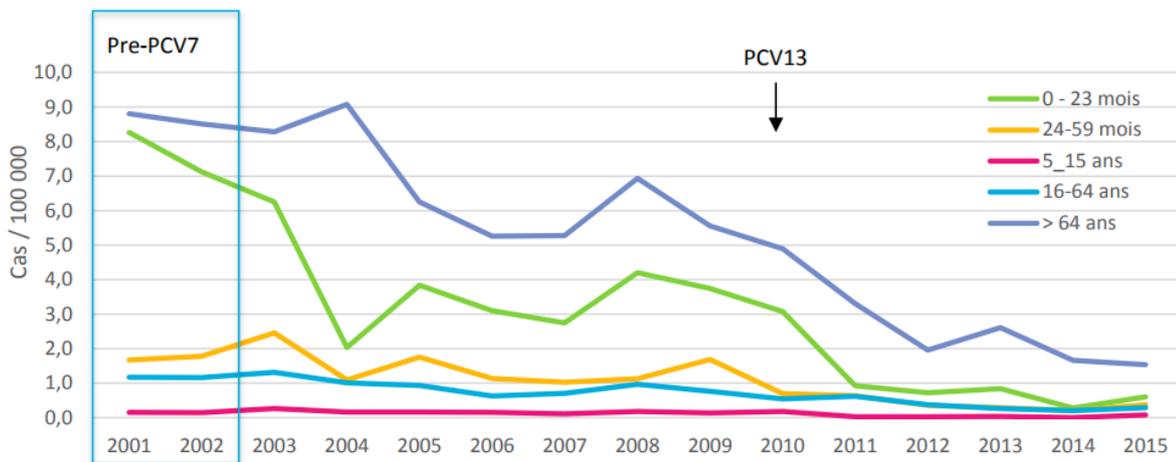


Figure 18 : Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2015

(Tiré de : CNRP. CNRP - Rapport d'activité 2016 - Epidémiologie de 2015. [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>)

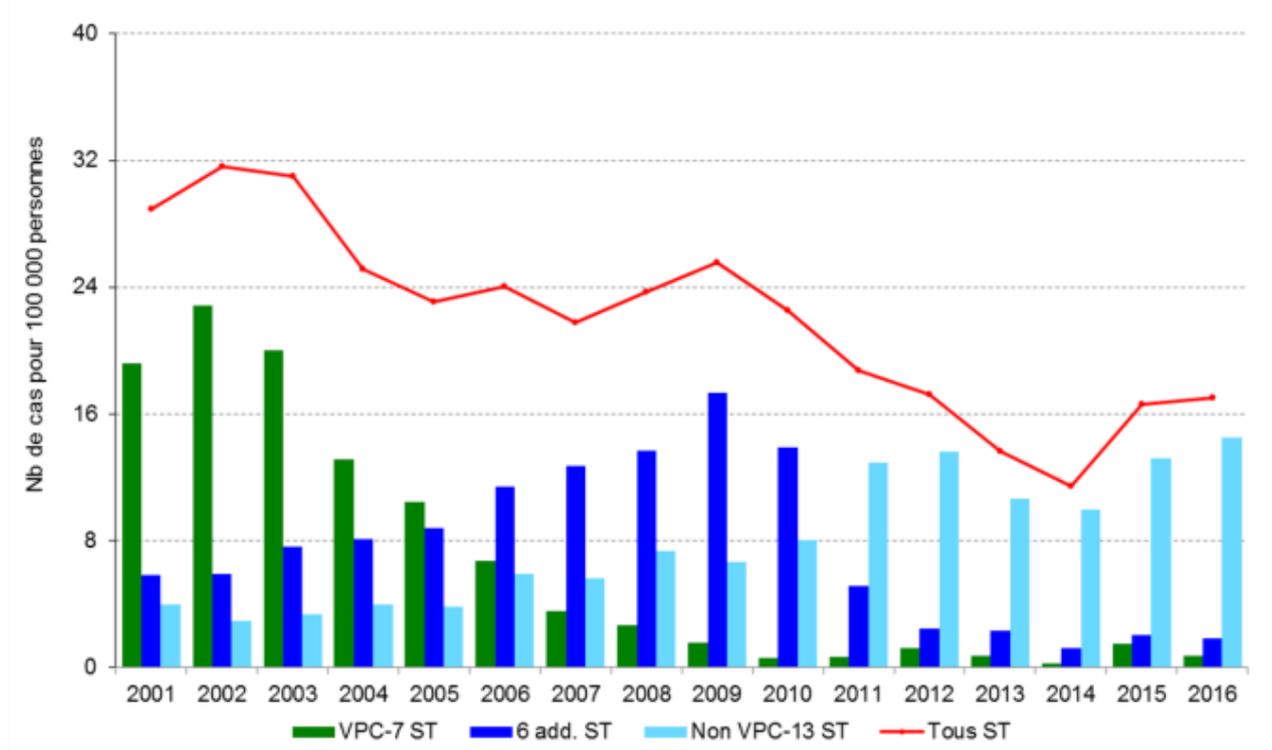


Figure 19 : Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de moins de 2 ans, France métropolitaine, 2001-2016

(Tiré de : Santé Publique France. Infections à pneumocoque - Données épidémiologiques [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Donnees-epidemiologiques>)

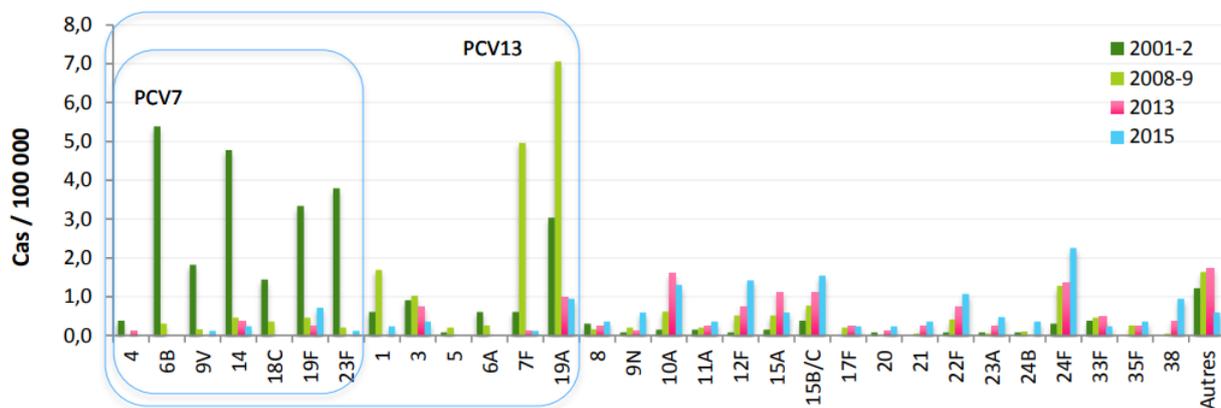


Figure 20 : Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés des infections invasives chez l'enfant de moins de 2 ans de 2001 à 2015

(Tiré de : CNRP. CNRP - Rapport d'activité 2016 - Epidémiologie de 2015. [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>)

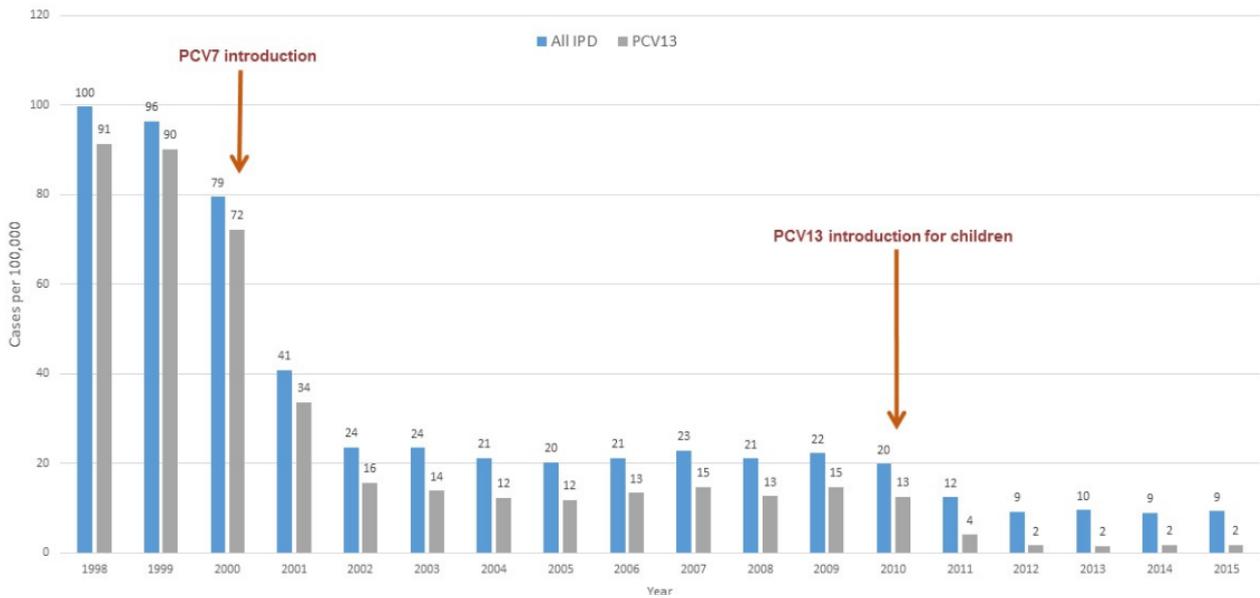


Figure 21 : Tendence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de < 5 ans, 1998-2015

(Tiré de : ABCs Trends by Serotype Group | CDC [Internet]. 2019 [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu-types.html>)

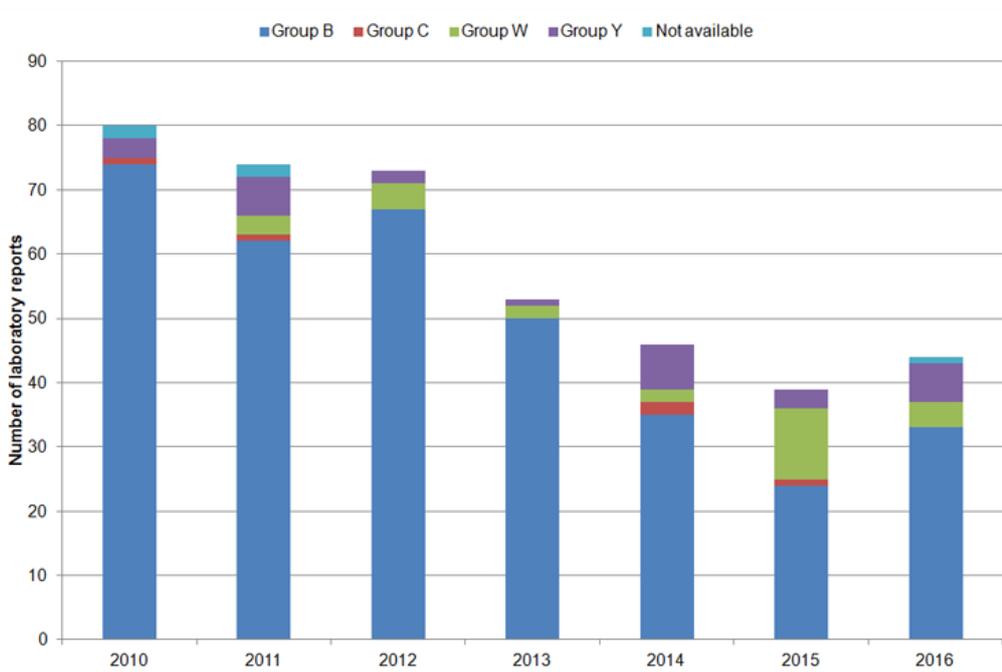


Figure 22 : Nombre de méningite à méningocoque en fonction du sérotype au Royaume-Uni de 2010 à 2016

(Tiré de : Division PHWHP. Public Health Wales Health Protection Division - Meningitis and meningococcal disease [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgId=457&pid=32261>)

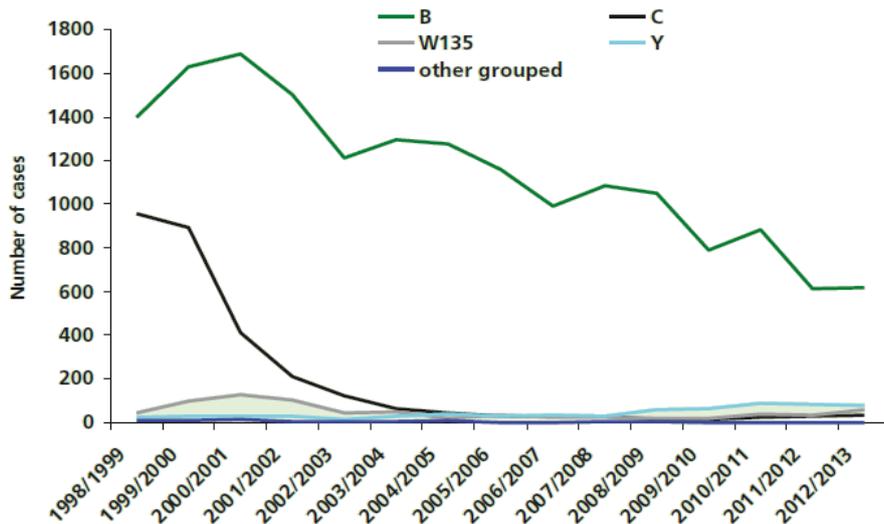


Figure 23 : Epidémiologie des infections invasives à méningocoque au Royaume Uni de 1998 à 2013

(Tiré de : Green Book Chapter 22 Meningococcal v6.1 Meningococcal Chapter 22 Meningococcal [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf)

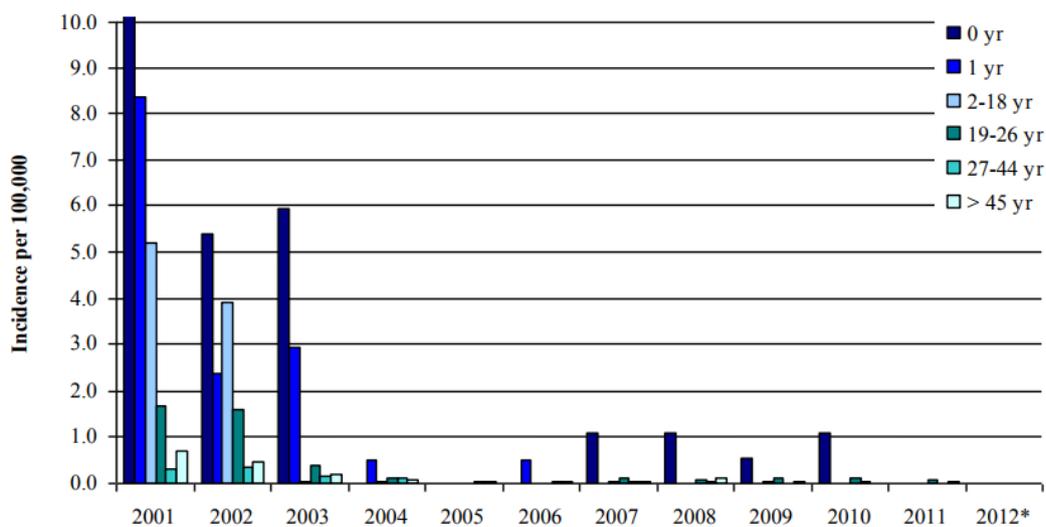


Figure 24 : Epidémiologie - incidence des infections à méningocoque de sérotype C par tranche d'âge au Pays Bas de 2001 à 2012

(Tiré de : Meningococcal disease in the Netherlands.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>)

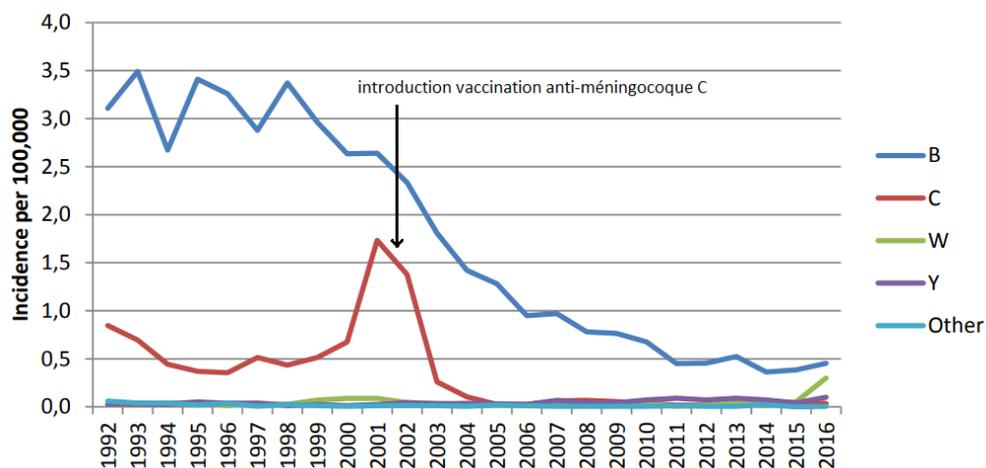


Figure 25 : Epidémiologie - incidence des infections à méningocoque en fonction du sérotype au Pays Bas de 1992 à 2016

(Tiré de : Meningococcal disease in the Netherlands.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>)

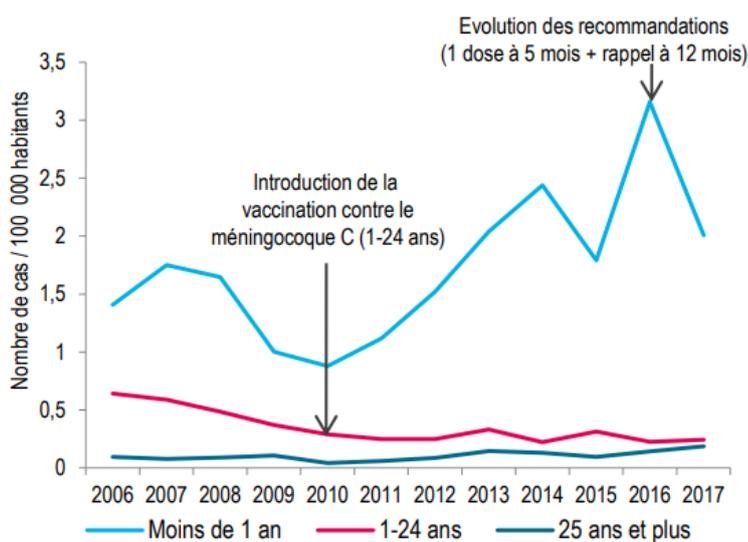


Figure 26 : Epidémiologie - évolution du taux de notification des infections invasives à méningocoque par classe d'âge en France, 2006 à 2017

(Tiré de : Bilan Infection invasives méningococcique 2017 (1).pdf. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148831/541618/version/4/file/Bilan_IIM_2017.pdf)

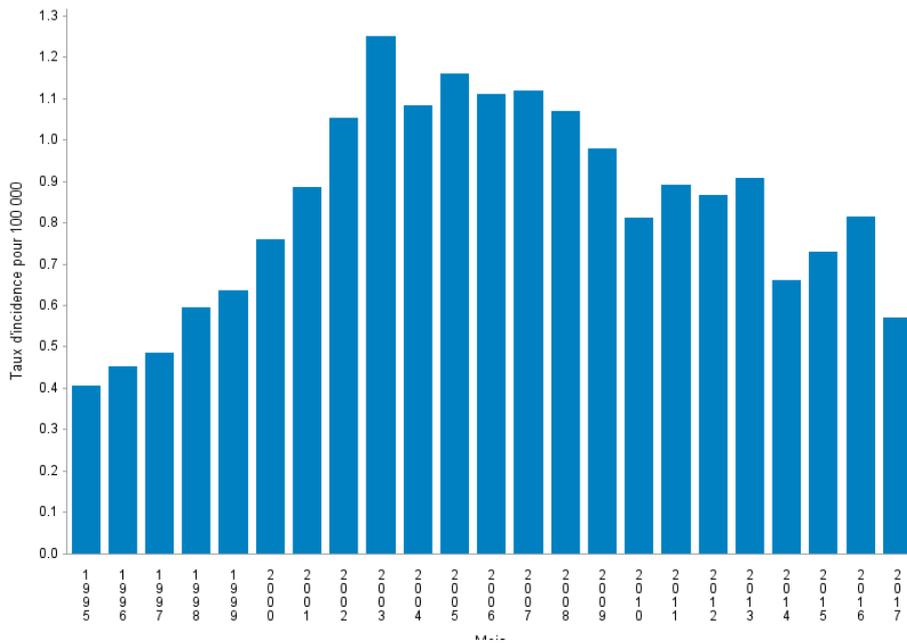


Figure 27 : Evolution des taux d'incidence des infections invasives à méningocoque en France de 1995 à 2017

(Tiré de : Bilan Infection invasives méningococcique 2017 (1).pdf. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148831/541618/version/4/file/Bilan_IIM_2017.pdf)

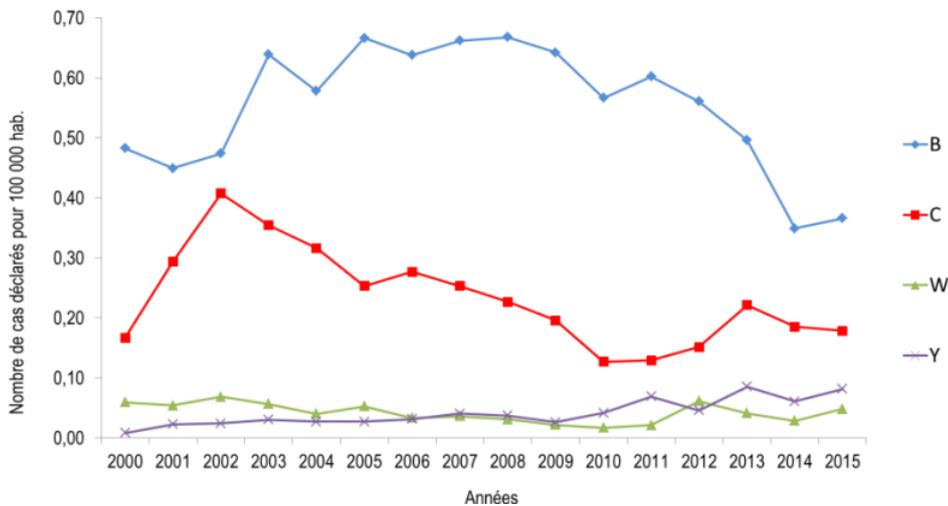


Figure 28 : Taux de notification des infections invasives en fonction des sérogroupes en France de 2000 à 2015

(Tiré de : Bilan Infection invasives méningococcique 2017 (1).pdf. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148831/541618/version/4/file/Bilan_IIM_2017.pdf)

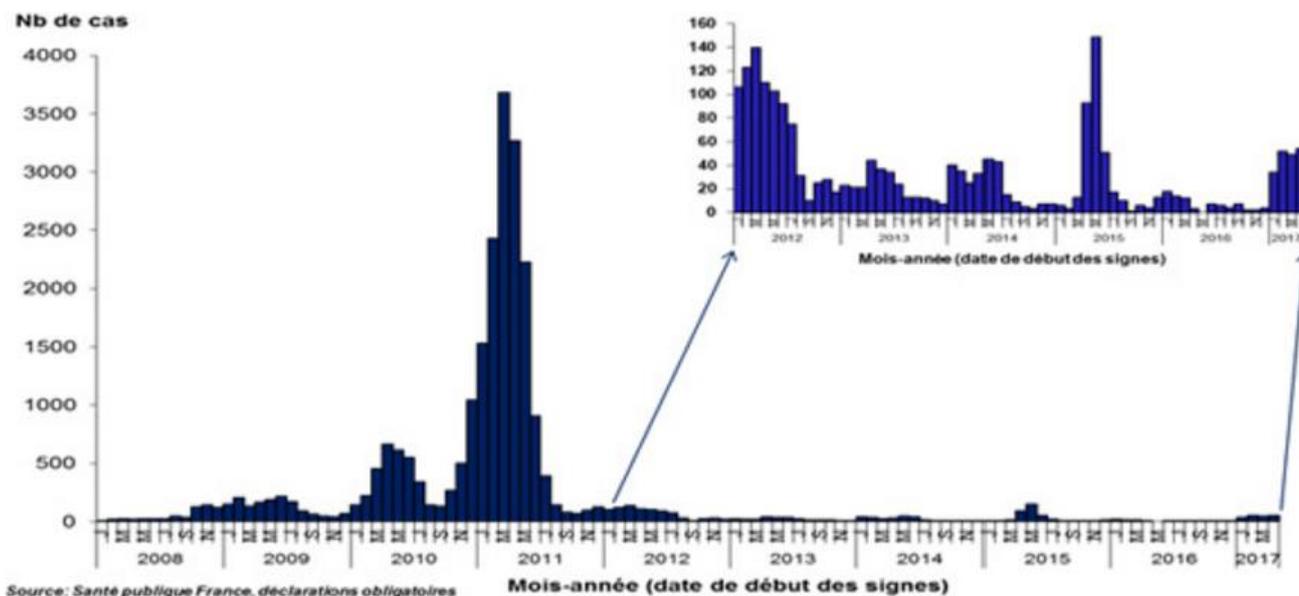


Figure 29 : Épidémiologie de la rougeole en France, nombre de cas, 2008 à 2017

(Tiré de : Santé Publique France. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 20 février 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-20-fevrier-2018>)

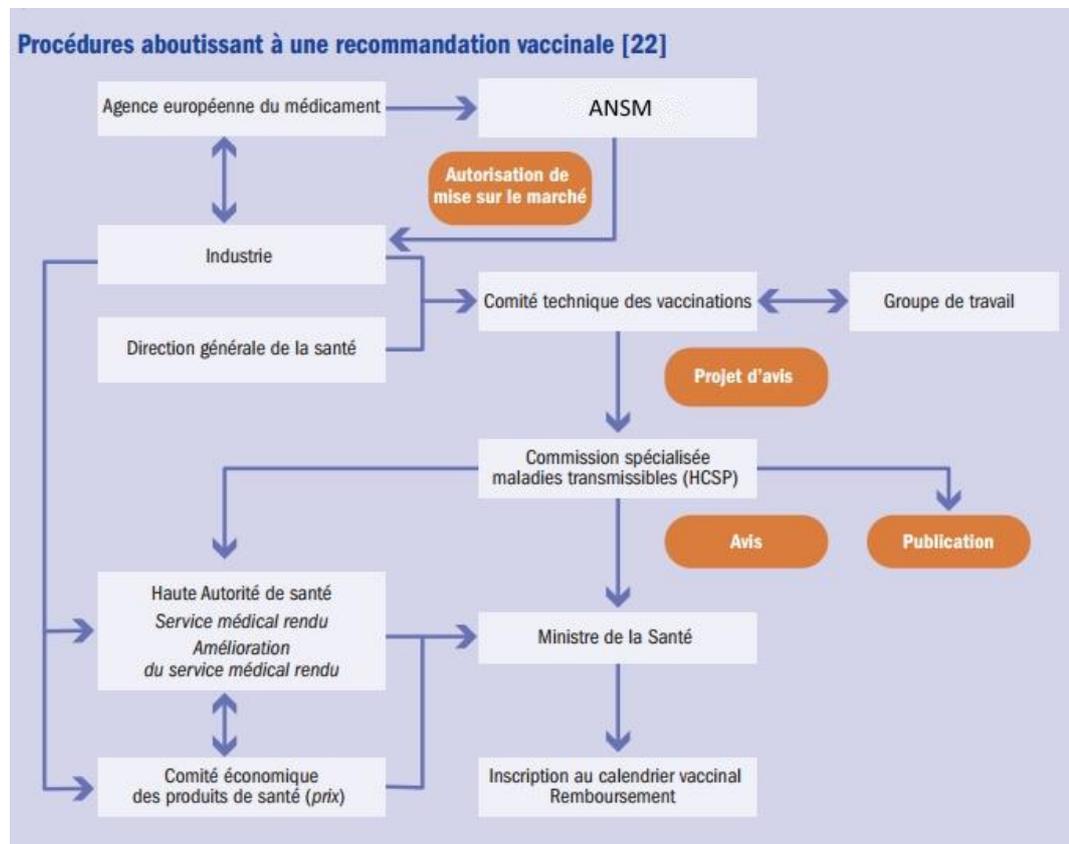


Figure 30 : Structures impliquées dans l'élaboration du calendrier vaccinal en France

(Tiré de : ADSP. Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711820.pdf>)

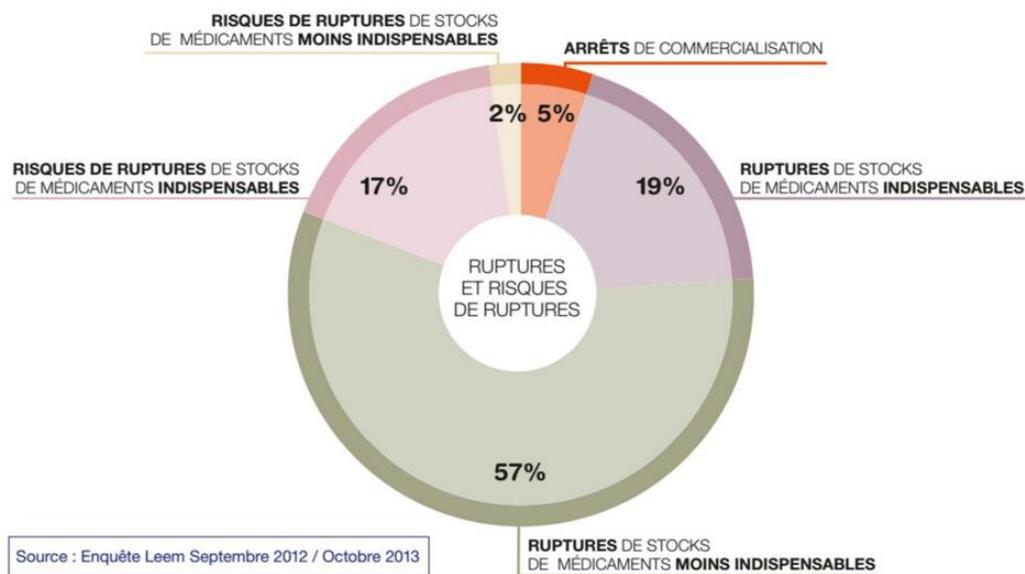


Figure 31 : Classification des ruptures de stock - Enquête du LEEM menée sur les signalements à l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013

(Tiré de : Dossier de presse - RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf)

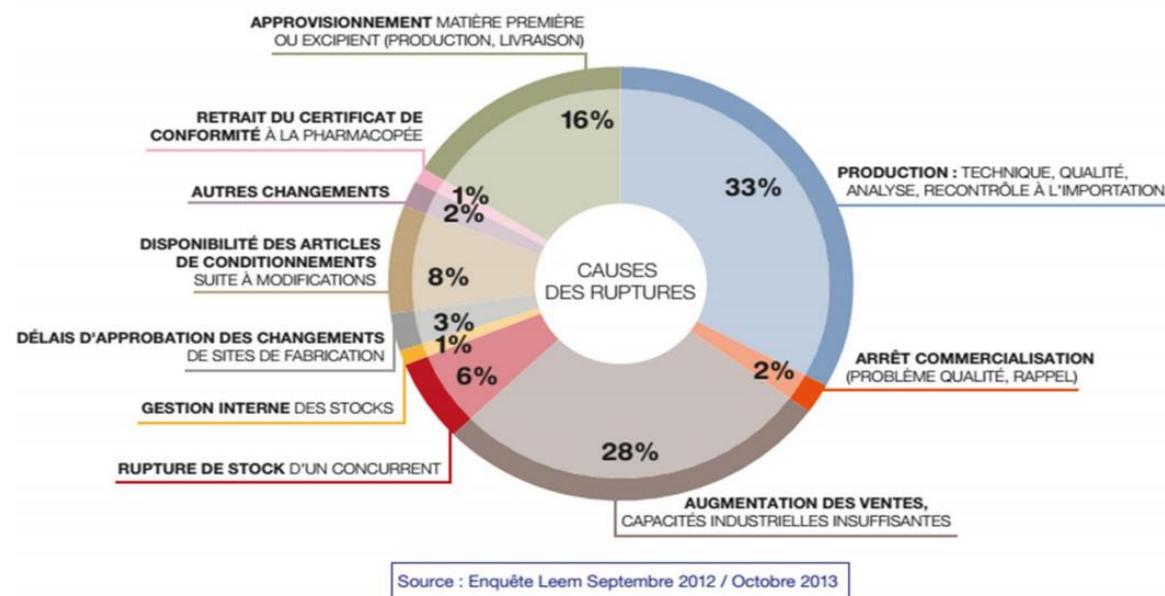


Figure 32 : Causes de rupture des médicaments - enquête du LEEM menée sur les signalements effectués à l'ANSM entre septembre 2012 et octobre 2013

(Tiré de : Dossier de presse - RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf)

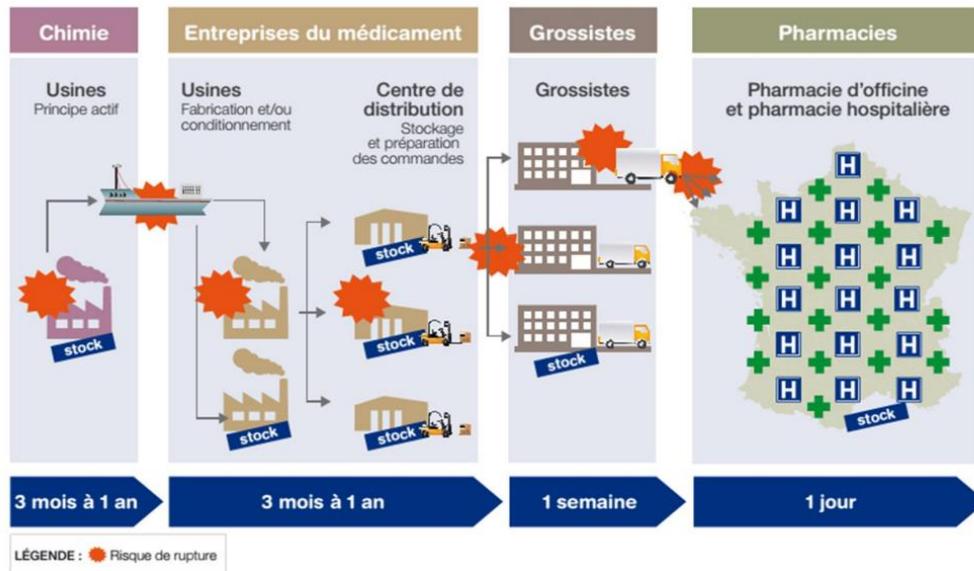


Figure 33 : Les risques de rupture par défaut de la chaîne de distribution

(Tiré de : Dossier de presse - RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf)

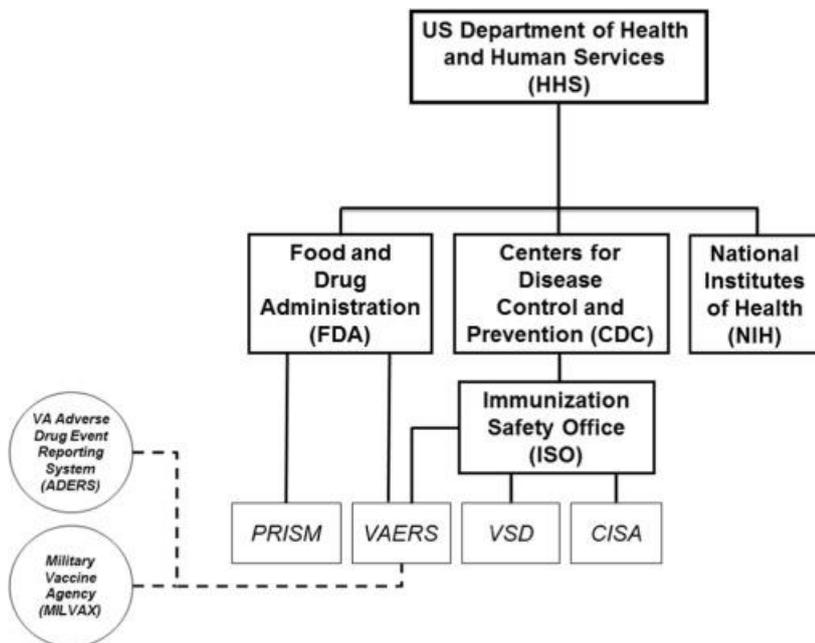


Figure 34 : Organisation de la pharmacovigilance aux États-Unis

(Tiré de : VAERS. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://vaers.hhs.gov/index.html>)

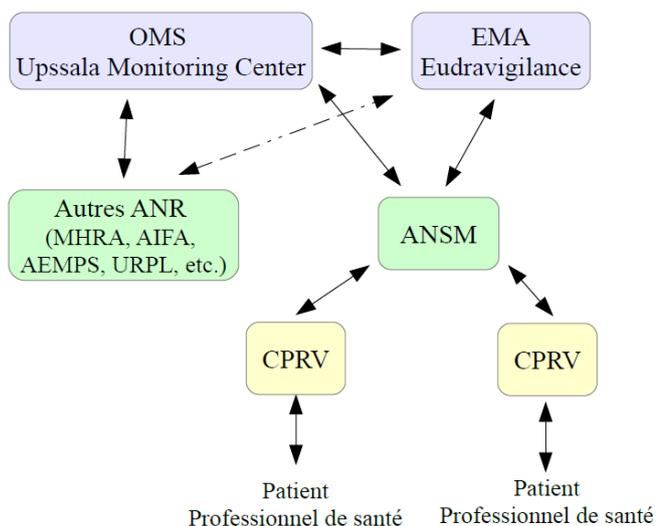


Figure 35 : Organisation de la pharmacovigilance au niveau européen

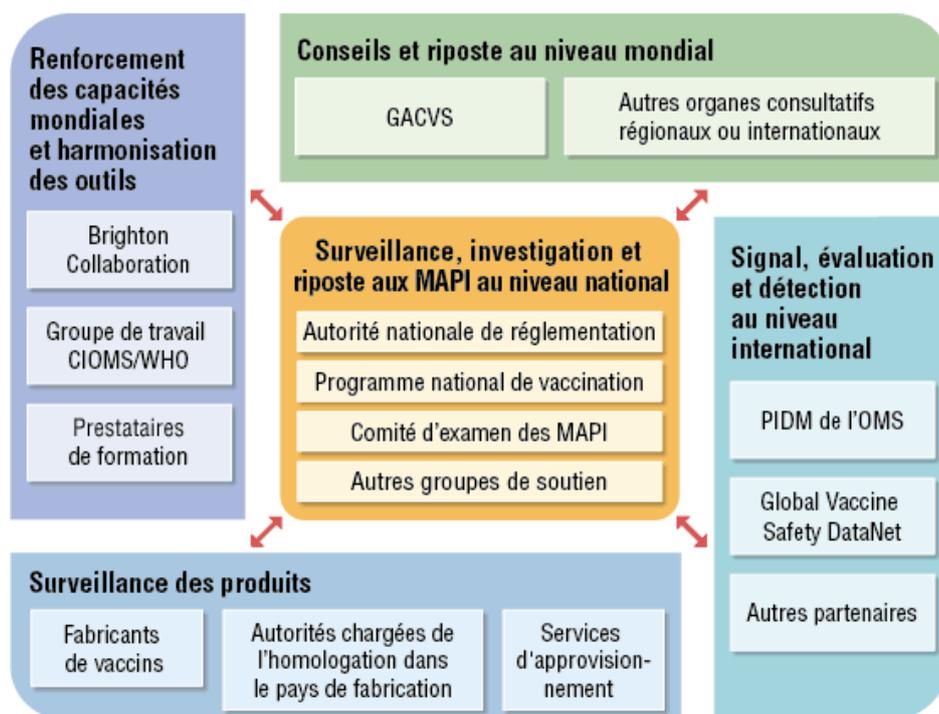


Figure 36 : Organisation de la pharmacovigilance au niveau international

(Tiré de : MODULE 5 – Parties prenantes et service pour la sécurité mondiale des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur : <http://fr.vaccine-safety-training.org/parties-prenantes-et-service-pour-la-securite-mondiale-des-vaccins.html>)

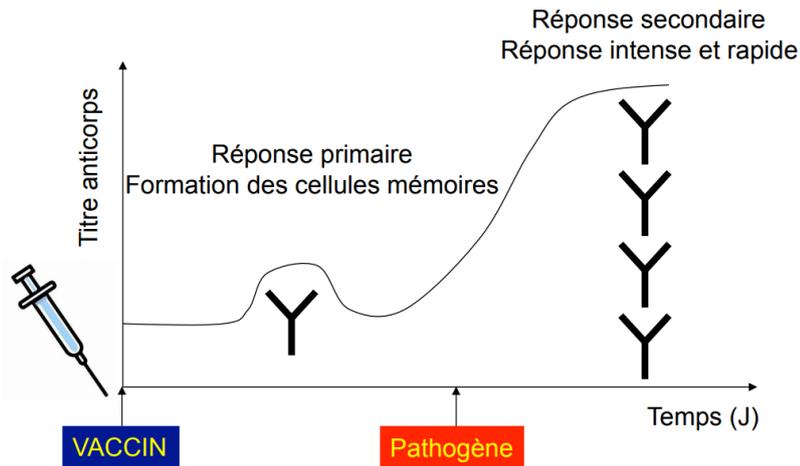


Figure 37 : Réponses immunitaires aux vaccins inactivés.

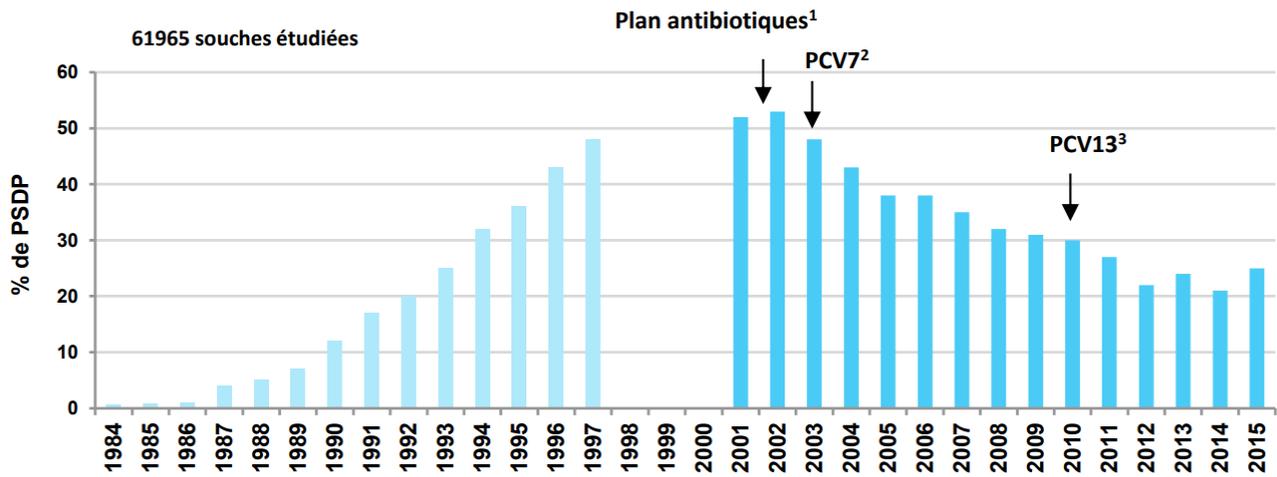
(Tiré de 2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf)

Dates de développement des différents vaccins

Année	Vaccin développé
xviii^e siècle	
1798	Variole
xix^e siècle	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
xx^e siècle	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae b</i> conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
xxi^e siècle	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

Figure 38 : Dates et développement des différents vaccins.

(Tiré de GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf)



2 Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7)

3 Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Figure 39 : Evolution des S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP de 1984 à 2015 (calcul sur échantillon de souches invasives et souches isolées d'OMA).

(Tiré de CNRP2016.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.fr/docs/rapports/CNRP2016.pdf>)

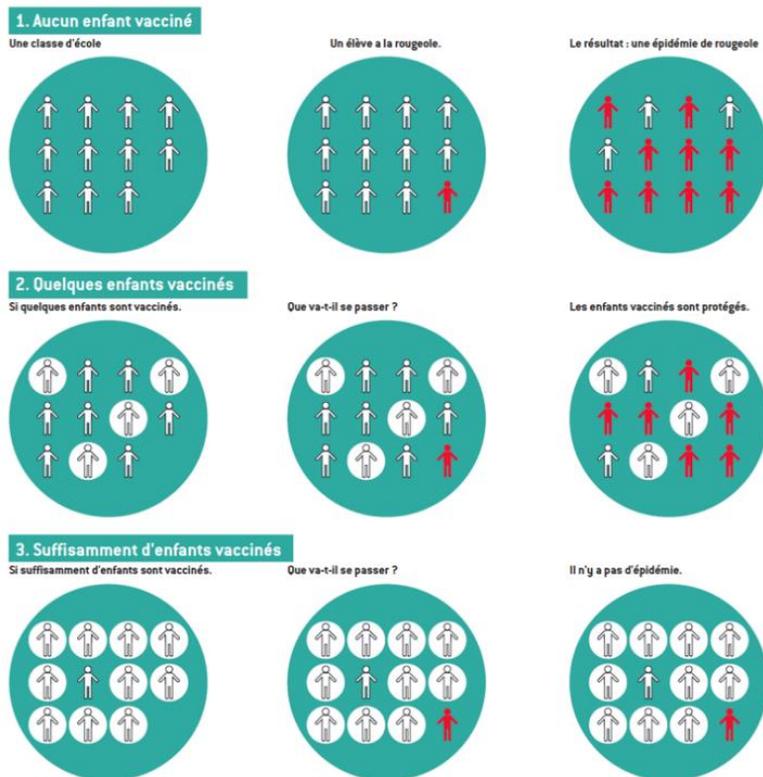
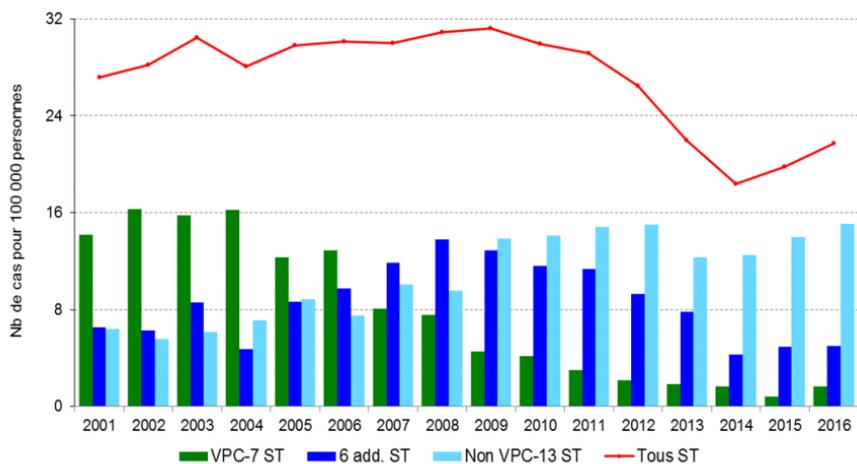


Figure 40 : exemple d'épidémies sans et avec immunité de groupe

(Tiré du_Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf. Disponible sur : <https://afpa.org/content/uploads/2018/01/Dossier-P%C3%A9dagogique-Protection-collective-vaccination-191017.pdf>)

Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les adultes âgés de 65 ans et plus, France métropolitaine 2001-2016*



*VPC7 ST= sérotypes du VPC7, 6 add.ST= sérotypes additionnels du VPC13, Non VPC13 ST= sérotypes non contenus dans le VPC13, Tous ST= tous les sérotypes identifiés

Figure 41 : Incidence des infections invasives à pneumocoques chez les adultes âgés de 65 ans et plus, France métropolitaine 2001-2016

(Tiré du CNRP2016.pdf [Internet],[cité 26 nov 2017]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.fr/docs/rapports/CNRP2016.pdf>)

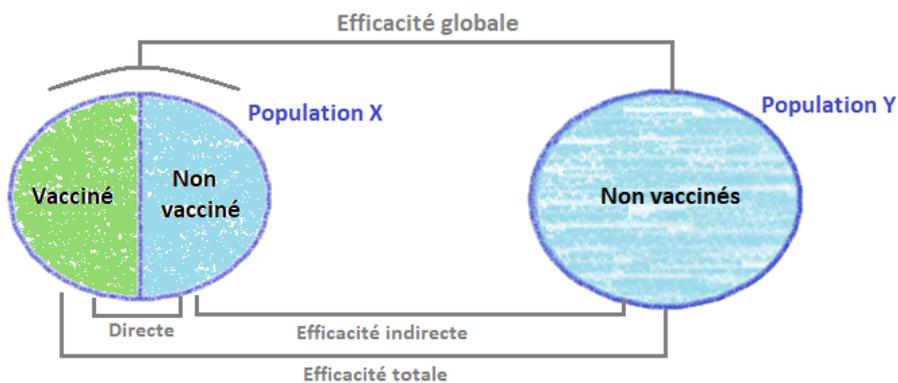
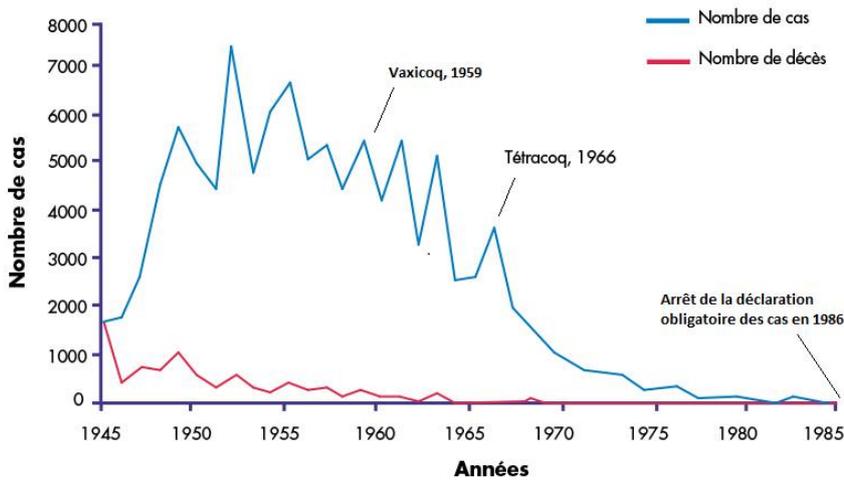


Figure 42 : Types d'efficacité vaccinales et leurs mesures

(D'après les données de Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. Rev Med Interne. mars 2007;28(3):161-5.)

Coqueluche : nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 1986



Sources : Déclarations obligatoires, Santé publique France

Figure 43 : nombre de cas et mortalité de la coqueluche, en France, de 1945 à 1986

(Tiré de Coqueluche [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>)

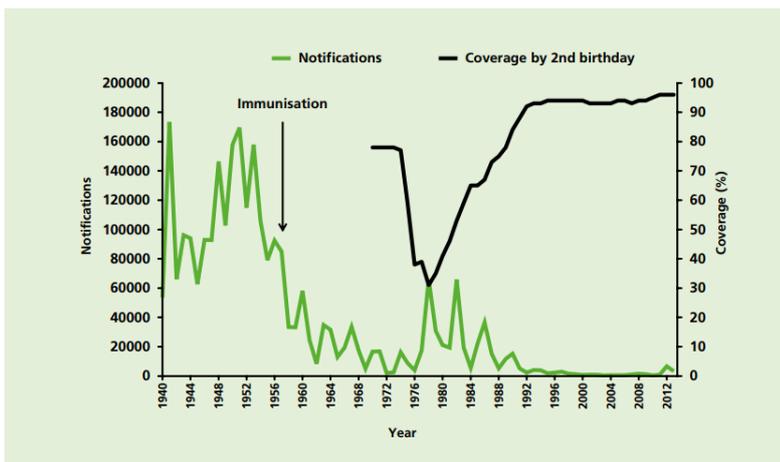


Figure 24.1 Pertussis notifications (England and Wales) and vaccine coverage (England only) of children by their second birthday (1940–2013)

Figure 44 : notifications des cas de coqueluche chez l'enfant en Angleterre de 1940 à 2013

(Tiré de Green Book Chapter 24 v3_0. 2016;26. [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf)

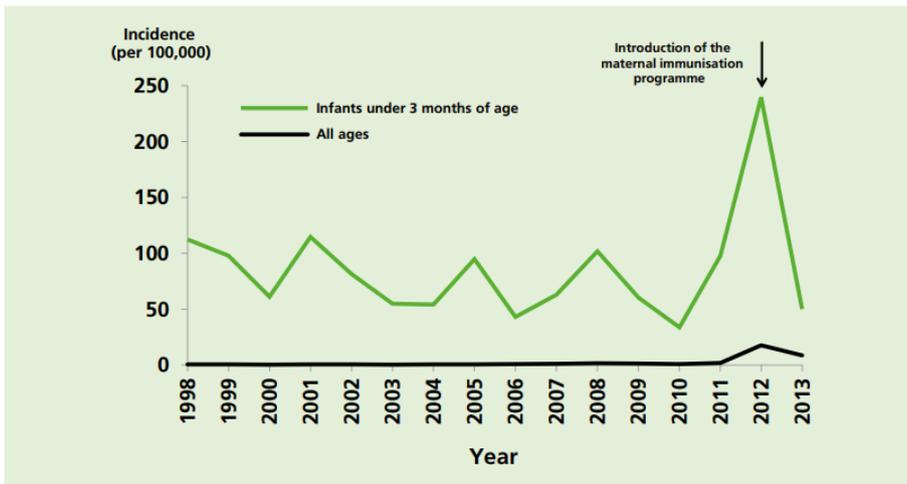


Figure 24.2 Incidence of laboratory confirmed cases of pertussis, England (1998-2013)

Figure 45 : incidence des cas de coqueluche confirmés, Angleterre 1998 à 2013

(Tiré de Green Book Chapter 24 v3_0. 2016;26. [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf)

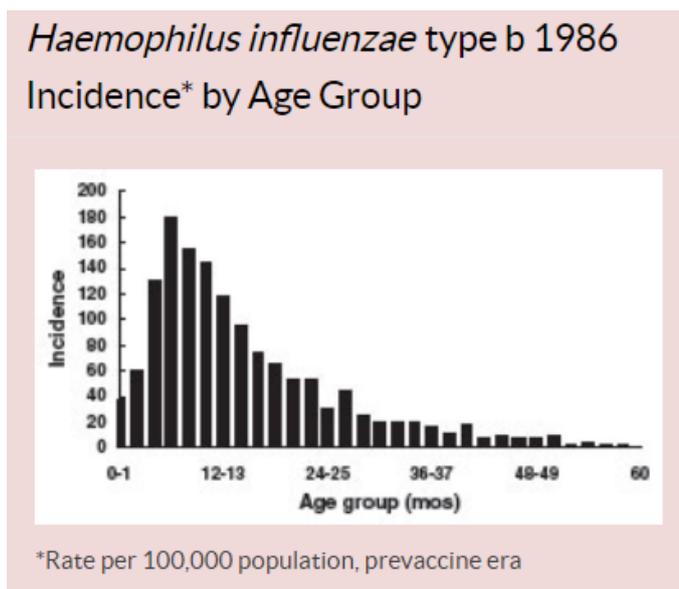
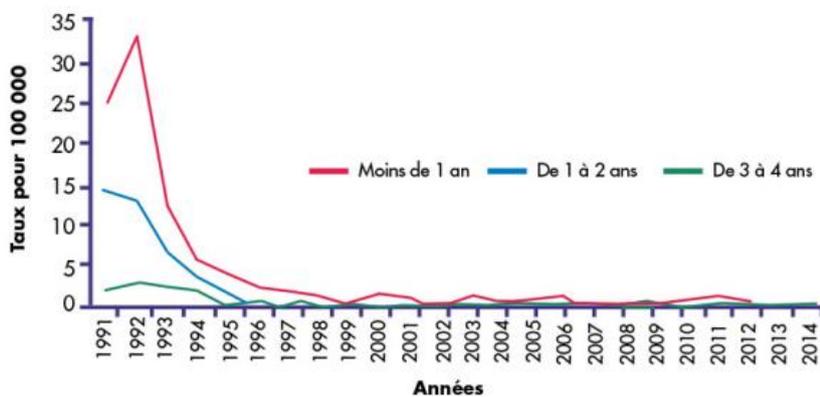


Figure 46 : Incidence de l'haemophilus influenzae b en 1986 selon l'âge

(Tiré de Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>)

Méningites à haemophilus influenzae b chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014



Sources : Réseau Epibac, Santé publique France

Figure 47 : Méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014

(Tiré de Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur:<http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>)

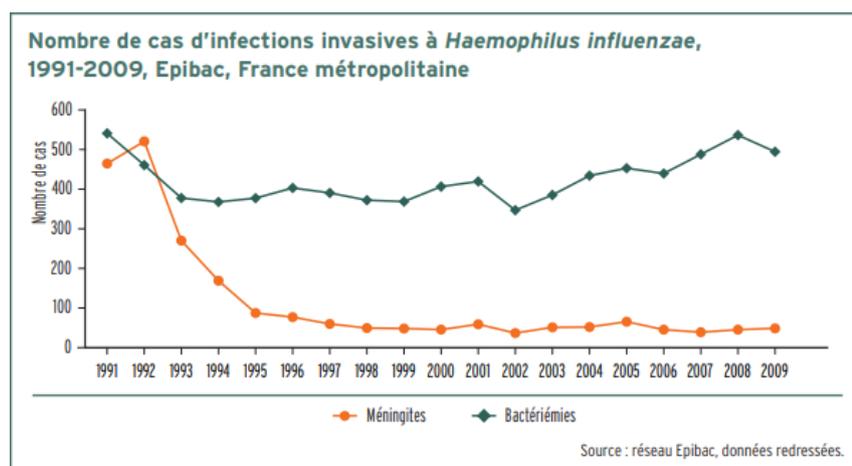


Figure 48 : Nombre de cas d'infections invasives à Hib 1991-2009 en France métropolitaine selon Epibac

(Tiré du GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf)

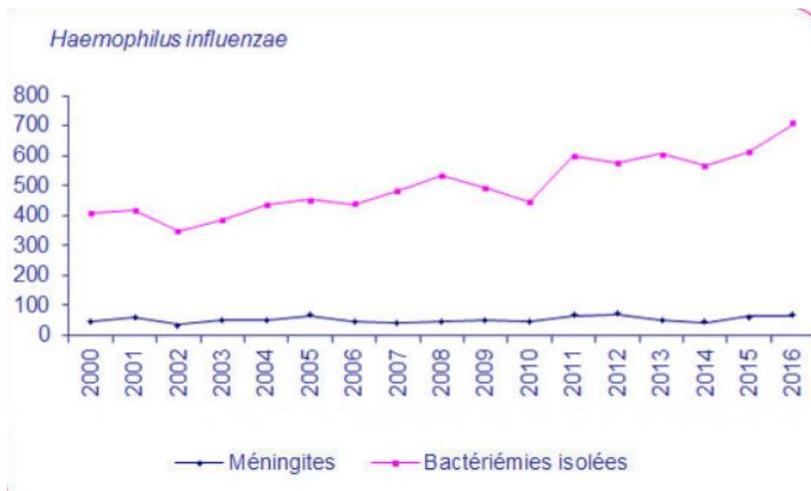


Figure 49 : évolution du nombre de bactériémies et méningites à Hib de 2000 à 2016, Epibac, France métropolitaine

(Tiré du Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>)

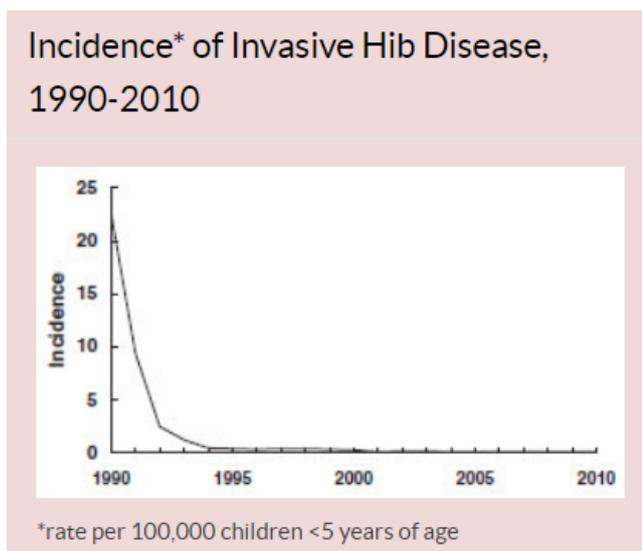


Figure 50 : incidence des infections invasives à Hib de 1990 à 2010 aux Etats-Unis

(Tiré du Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>)

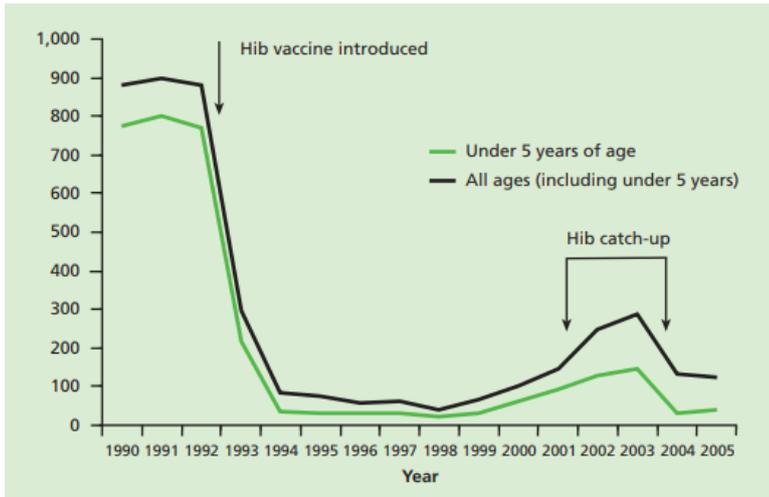


Figure 51 : cas d'infections à Hib rapportés au laboratoire en Angleterre et au Pays de Galles (1990-2005)

(Tiré du Green-Book-Chapter-16.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf)

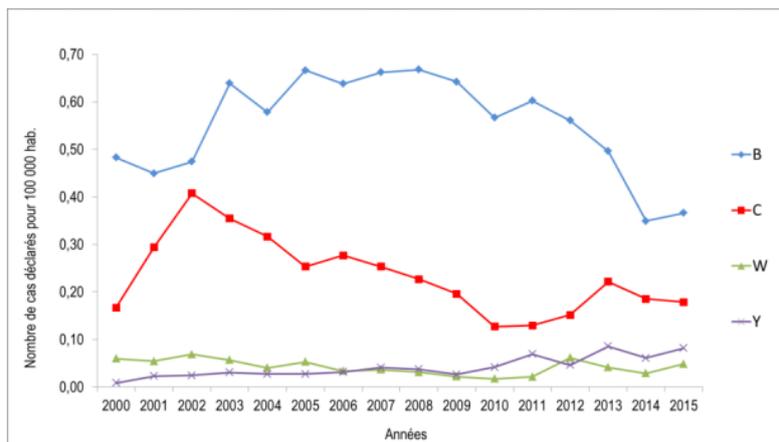
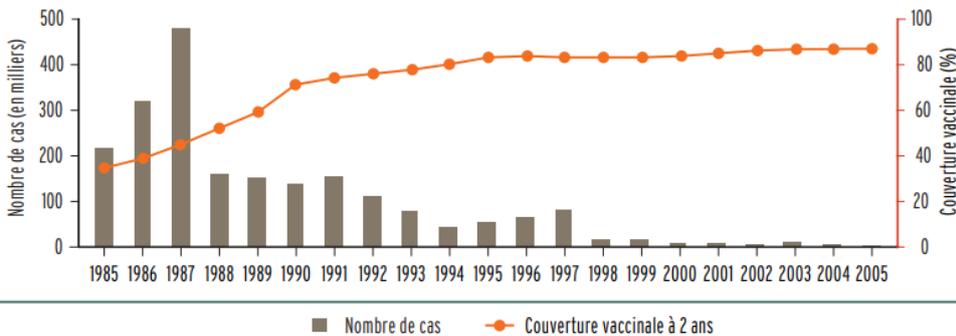


Figure 52 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 1999-2015

INVS - Bilans annuels - Les infections invasives à méningocoques en 2015 : Donnees_IIM_2015 (1).pdf.



Source : réseau Sentinelles - Inserm U707, 1985-2005; données Drees, InVS.

Figure 53 : évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la CV à 24 mois (1985-2005)

(Tiré du GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf)

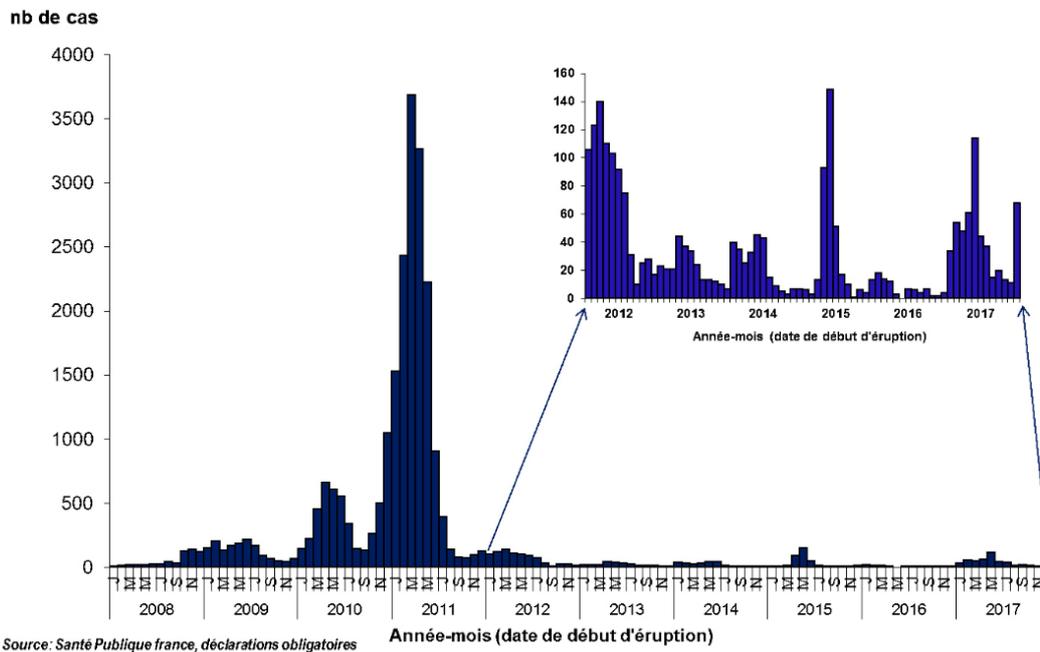


Figure 54 : Cas de rougeole déclarés par mois, France, 2008-2017

(Tiré de Rougeole [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>)

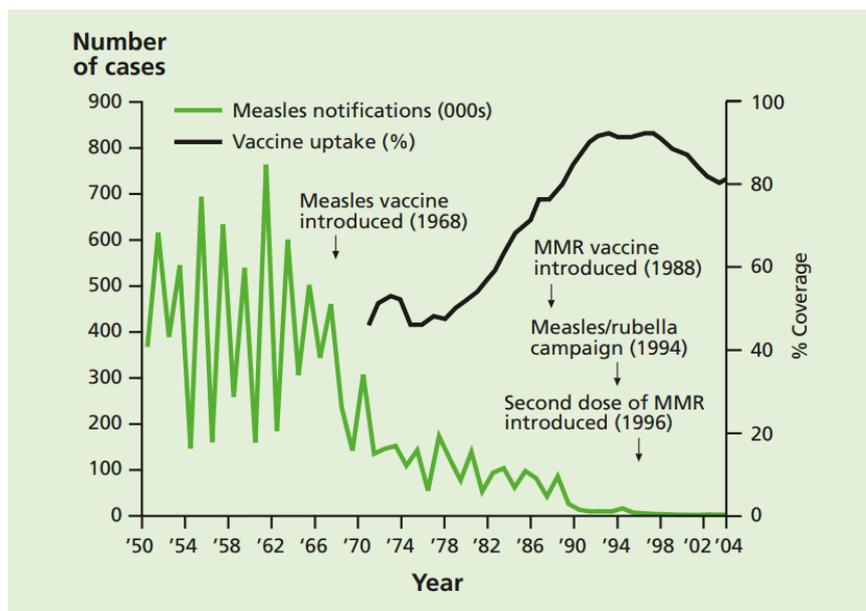


Figure 55 : incidence de la rougeole au Royaume-Uni de 1950 à 2004

(Tiré du Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf)

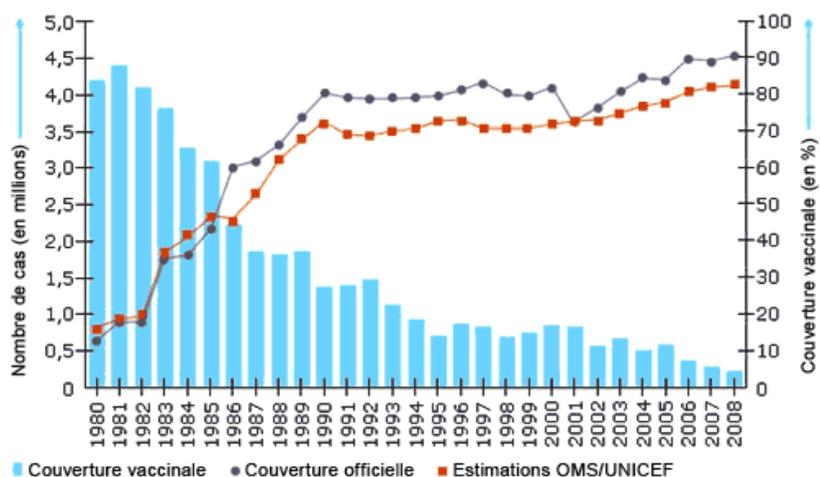
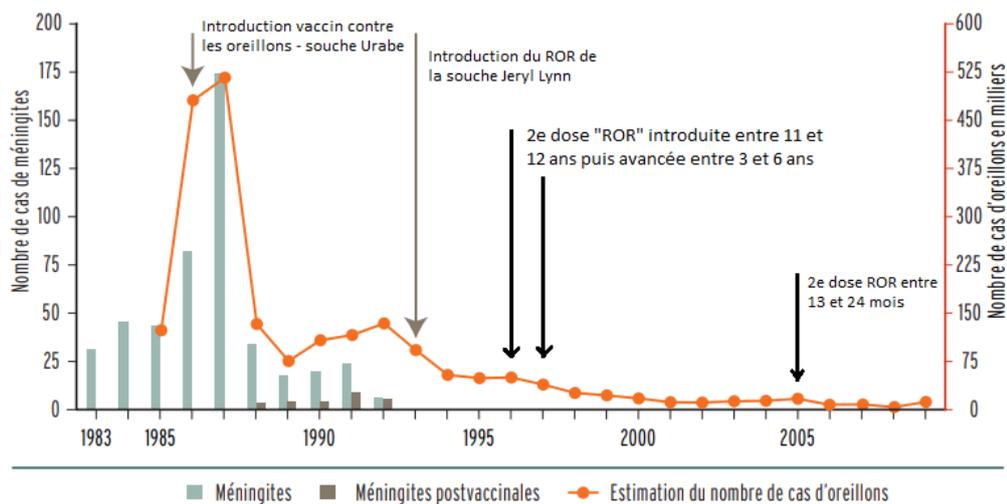


Figure 56 : Nombre de cas de rougeole signalés dans le monde chaque année et CV entre 1980-2008

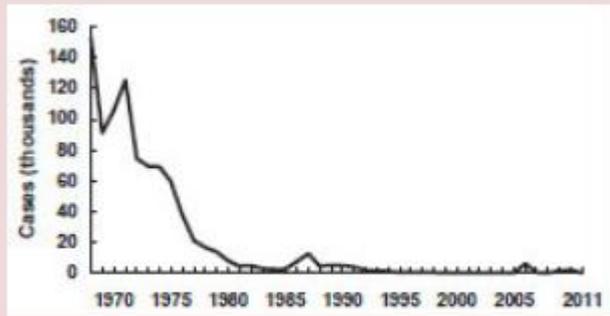
(Tiré du MODULE 1 – Histoire du développement des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/histoire-du-developpement-des-vaccins.html>)



Source : Réseau Sentinelles, LNS, EPIVIR.

Figure 57 : incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2009

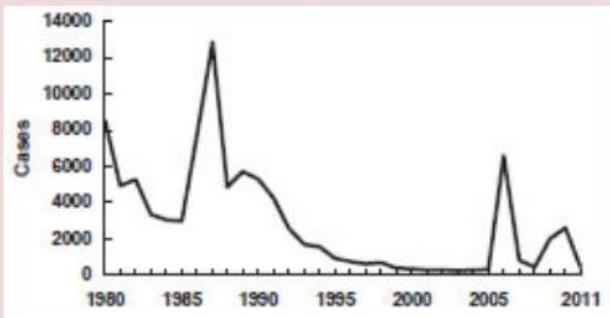
(Tiré du GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf)



Source: National Notifiable Disease Surveillance System,
CDC

Figure 58 : Nombre de cas d'oreillons en milliers aux Etats-Unis de 1968 à 2011

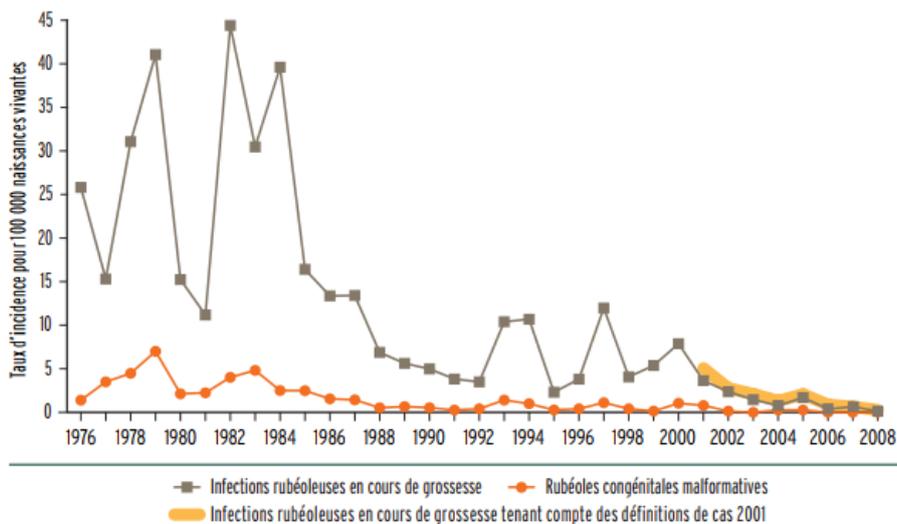
(Tiré du Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 15 août 2018].
Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>)



Source: National Notifiable Disease Surveillance System,
CDC

Figure 59 : Nombre de cas d'oreillons aux Etats-Unis de 1980 à 2011

(Tiré du Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 15 août 2018].
Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>)



Source : réseau Renarub.

Figure 60 : taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des SRC, France métropolitaine, 1976-2008

(Tiré du GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubeole.pdf)

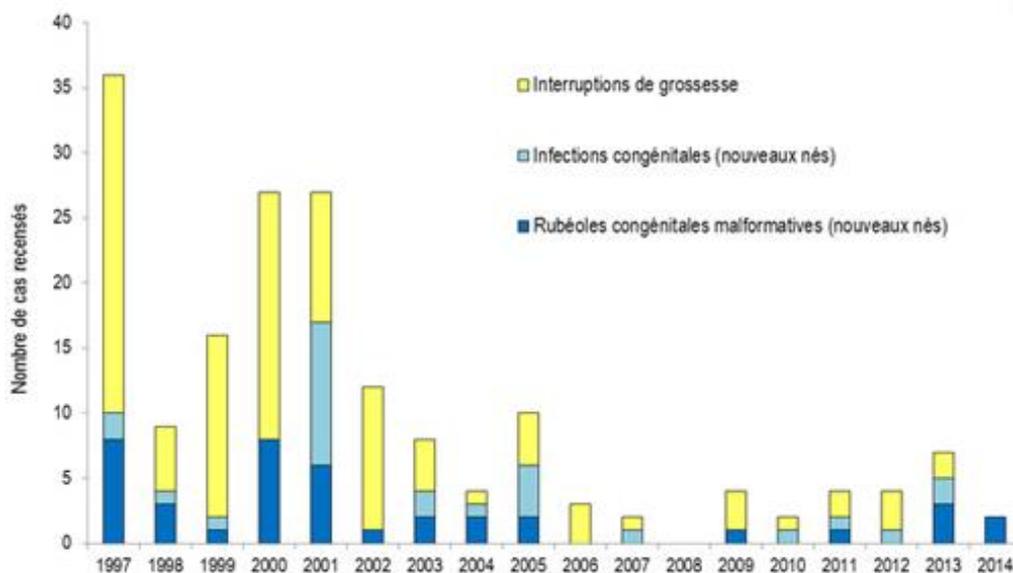


Figure 61 : évolution du nombre d'infections rubéoleuses ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou de SRC malformatifs à la naissance : 1997 – 2014

(Tiré de Rubéole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>)

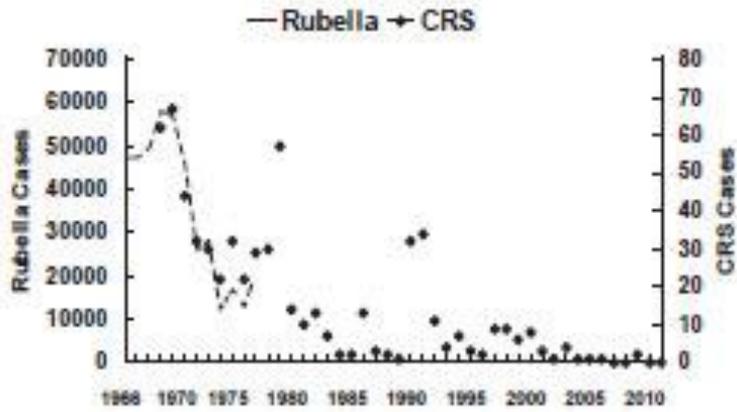


Figure 62 : évolution du nombre de cas de rubéole et de SRC aux Etats-Unis : 1966 – 2010

(Tiré du Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>)

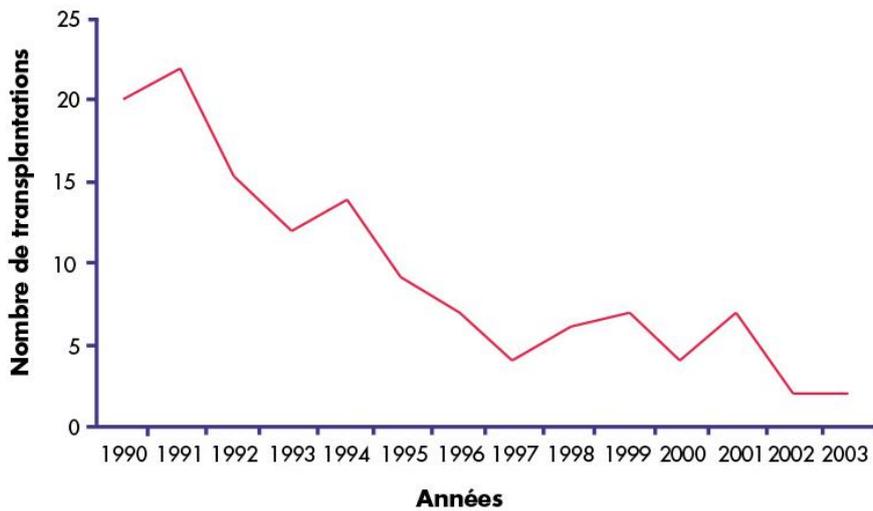


Figure 63 : nombre de transplantations pour hépatite B fulminante, en France, de 1990 à 2003

(Tiré de Hépatite B [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatitis-B>)

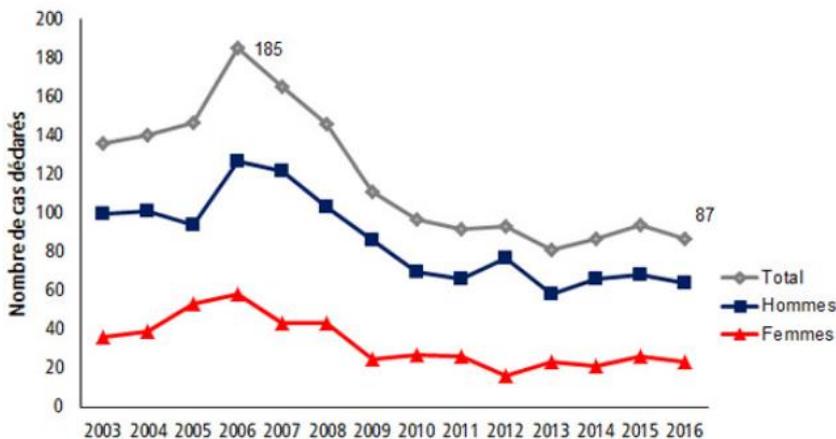


Figure 64 : évolution du nombre annuel total de cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 2003 et 2016

(Tiré de Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B>)

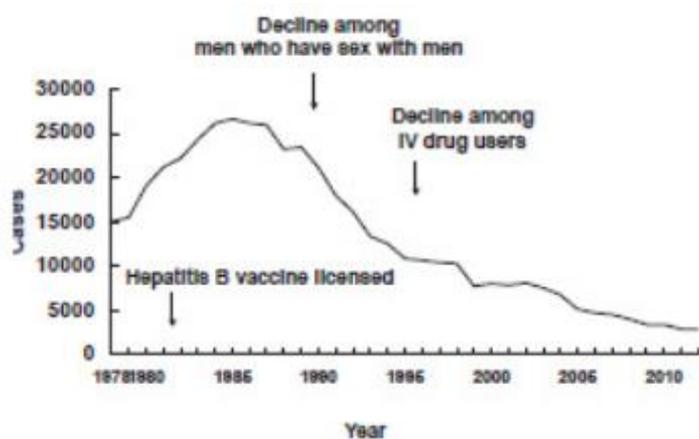


Figure 65 : Nombre de cas d'hépatite B aux Etats-Unis de 1978 à 2012

(Tiré du Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>)

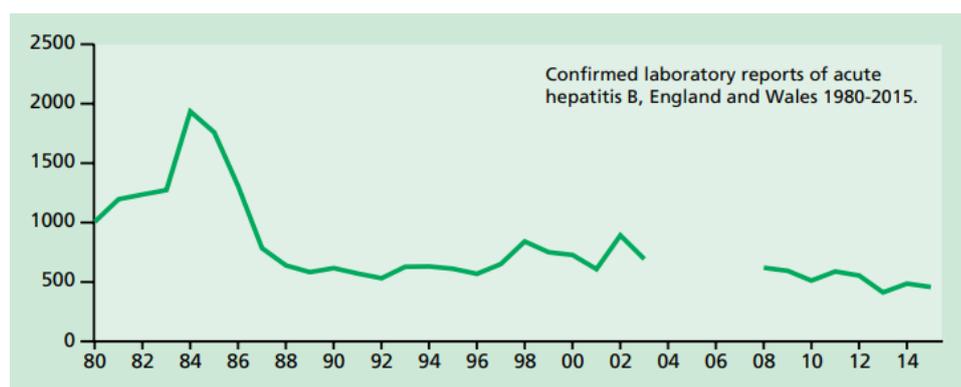


Figure 66 : nombre de cas confirmés au laboratoire d'hépatite B aiguë (Angleterre et Pays de Galles : 1980-2015)

(Tiré du Greenbook_chapter__18.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/628602/Greenbook_chapter__18.pdf)

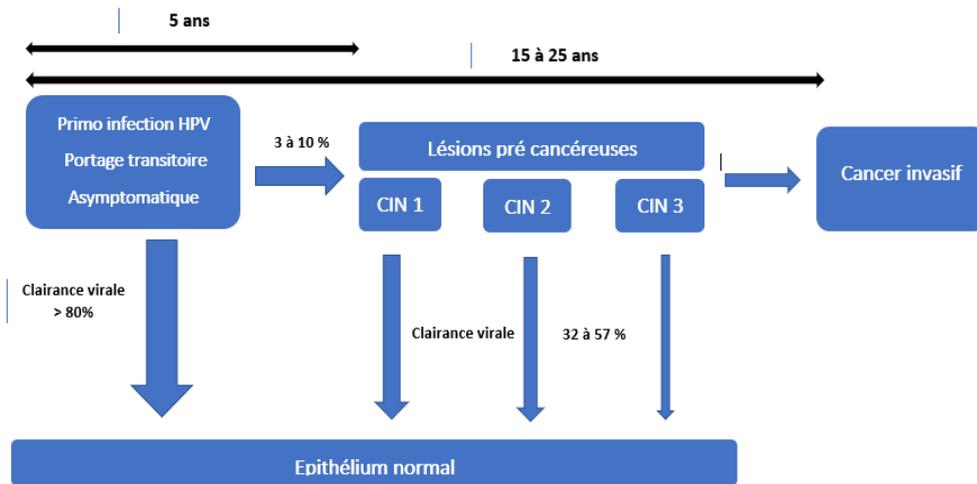


Figure 67 : évolution naturelle des infections à papillomavirus

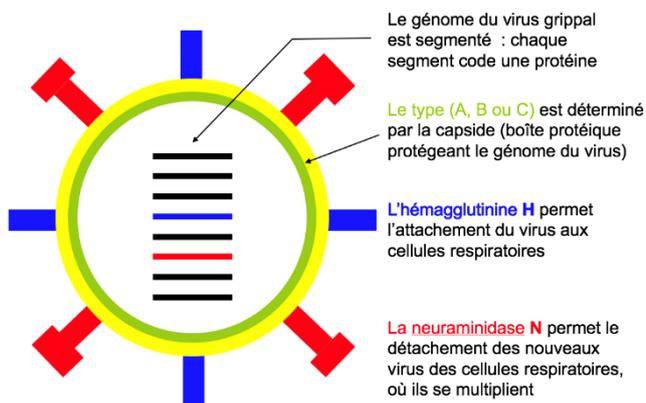


Figure 68 : schéma du virus grippal

(Tiré de Grippe saisonnière - MesVaccins.net [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>)

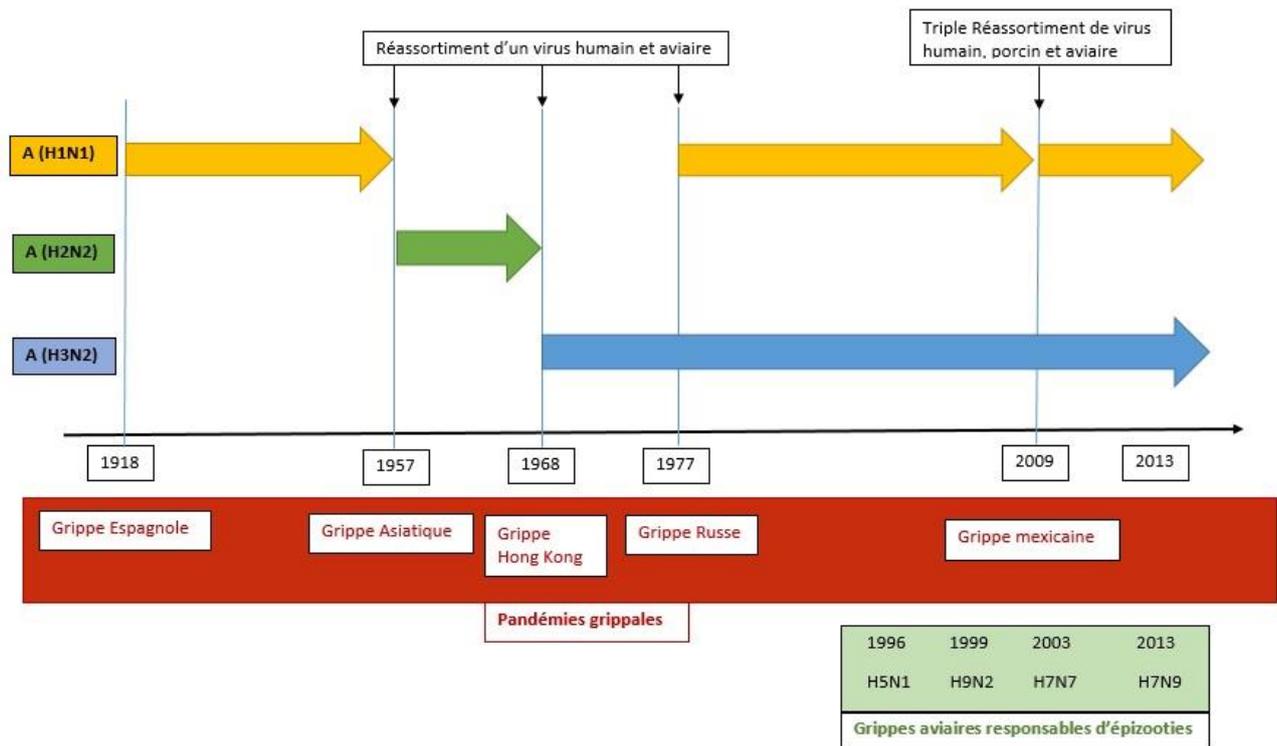


Figure 69 : historiques des différentes pandémies grippales

Taux brut de mortalité (pour 100 000 hab / an) des maladies infectieuses aux Etats-Unis, 1900 - 1996

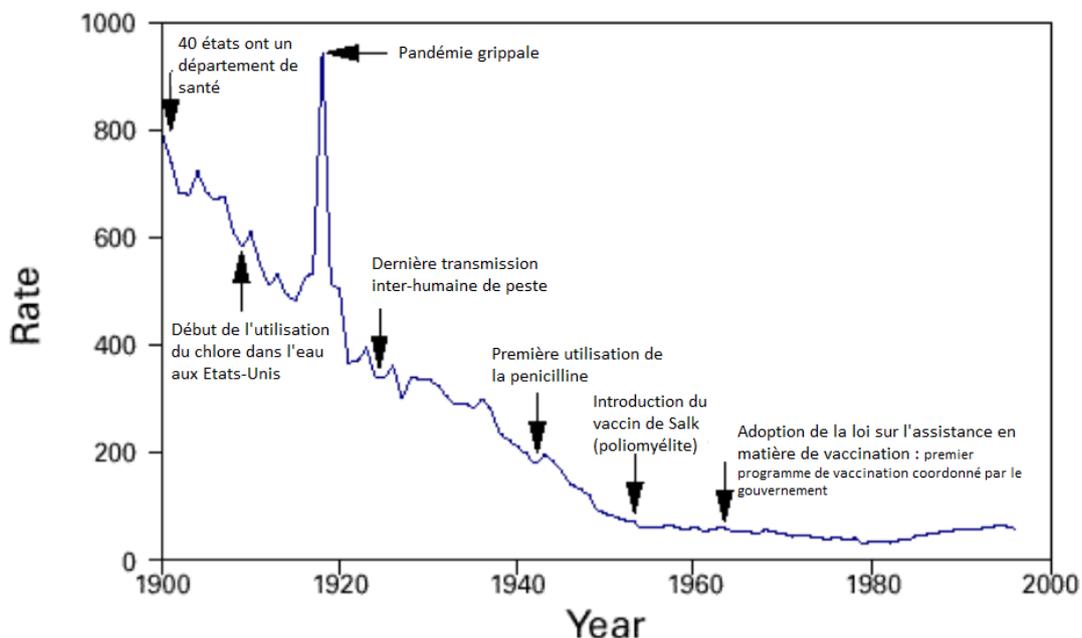
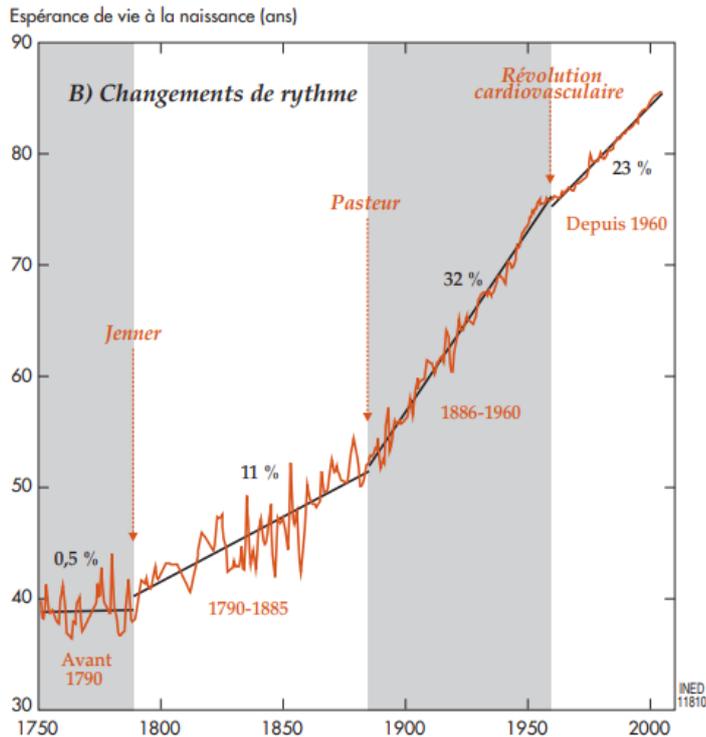


Figure 70 : taux brut de mortalité des maladies infectieuses aux Etats-Unis, 1900-1996

(Tiré de Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>)



(J. Vallin et F. Meslé, *Population & Sociétés*, n° 473, Ined, décembre 2010)

Figure 71 : évolution de l'espérance de vie féminine de 1750 à 2005

pes473.fr.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19141/pes473.fr.pdf

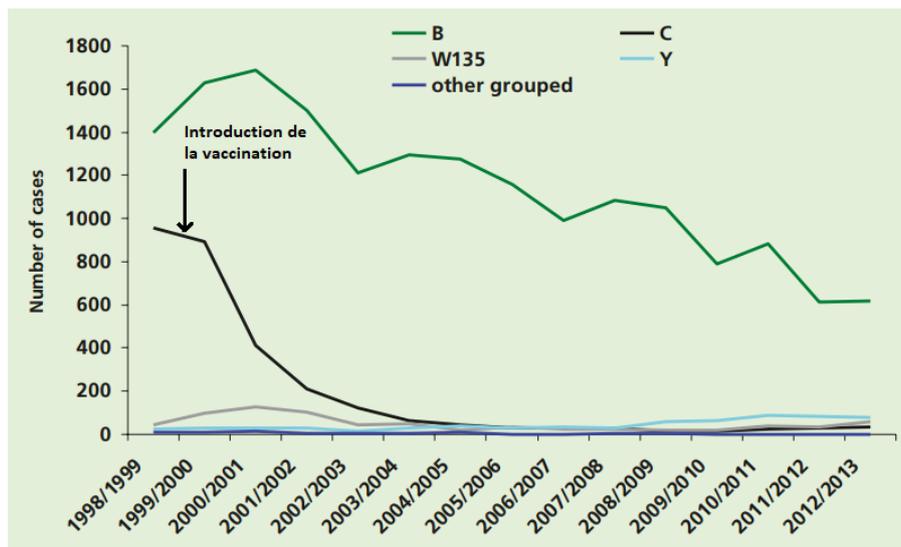


Figure 72 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par an en Angleterre et aux Pays de Galles : 1998-2013

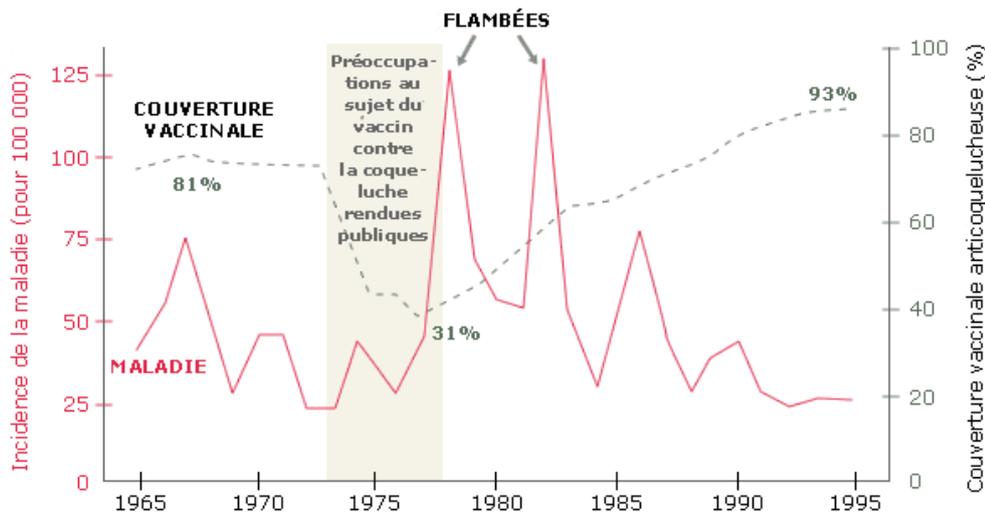
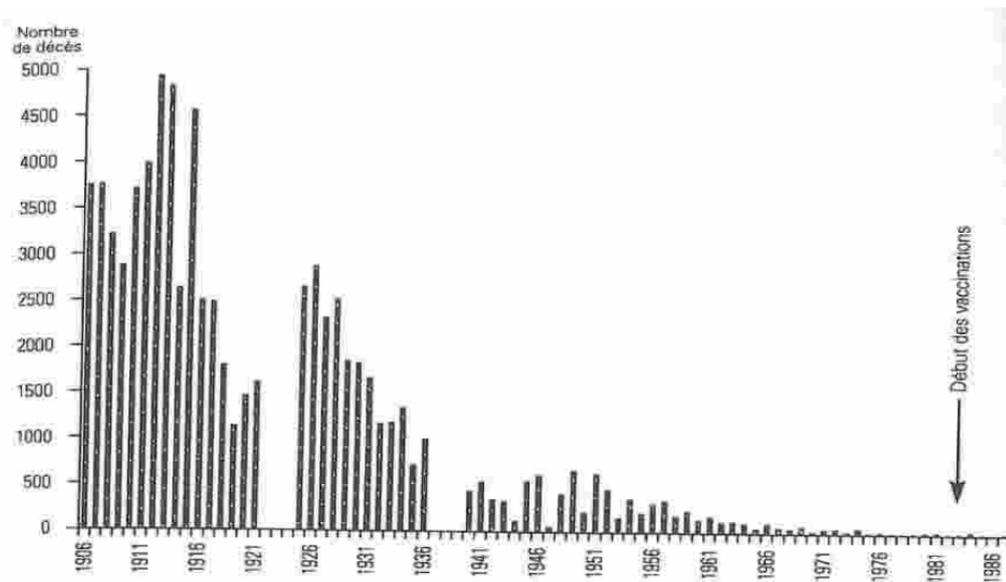


Figure 73 : incidence de la coqueluche en Angleterre et au Pays de Galles (1965-1995)

(Tiré de MODULE 1 – Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur :<http://fr.vaccine-safety-training.org/securite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>)



Décès dus à la rougeole en France. (Absence de données pour les années 1922-1924 et 1937-1939.) (Annuaire statistique de la France.)

Figure 74 : Décès dus à la rougeole en France de 1906 à 1986

(autreversion.info [Internet]. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur : <http://autreversion.info/Rougeole.htm>)

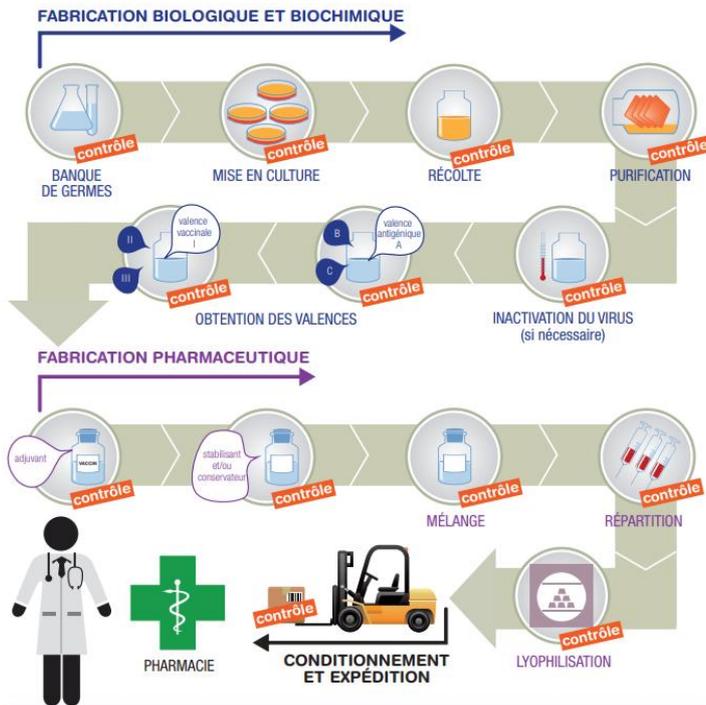
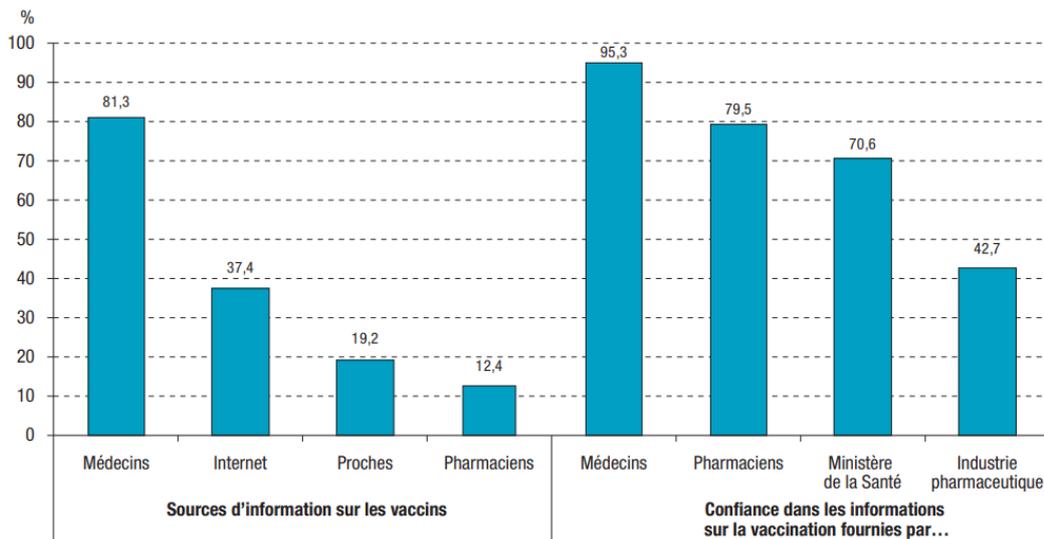


Figure 75 : Les étapes de fabrication d'un vaccin

(Tiré de infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf>)

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



Source : Baromètre santé 2016. Santé publique France.

Figure 76 : Sources d'informations des parents et confiance accordée aux informations sur la vaccination fournies selon la source, France, 2016

(Tiré de Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2016/index.asp>)

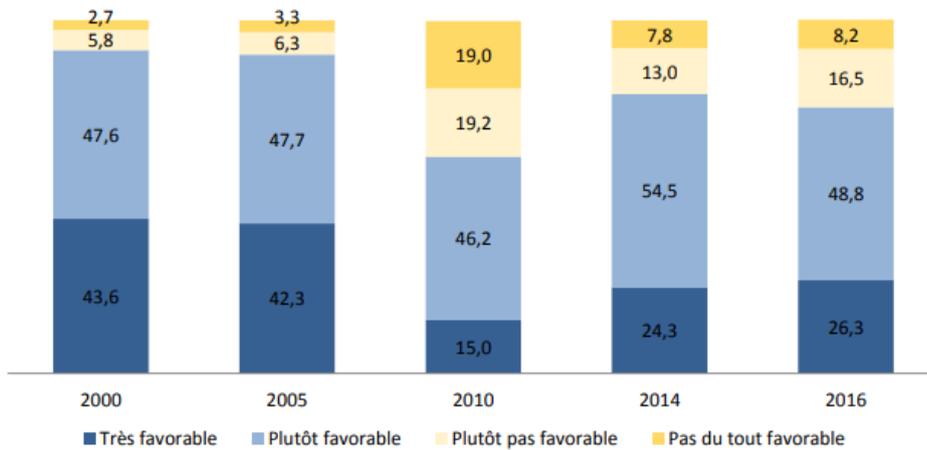
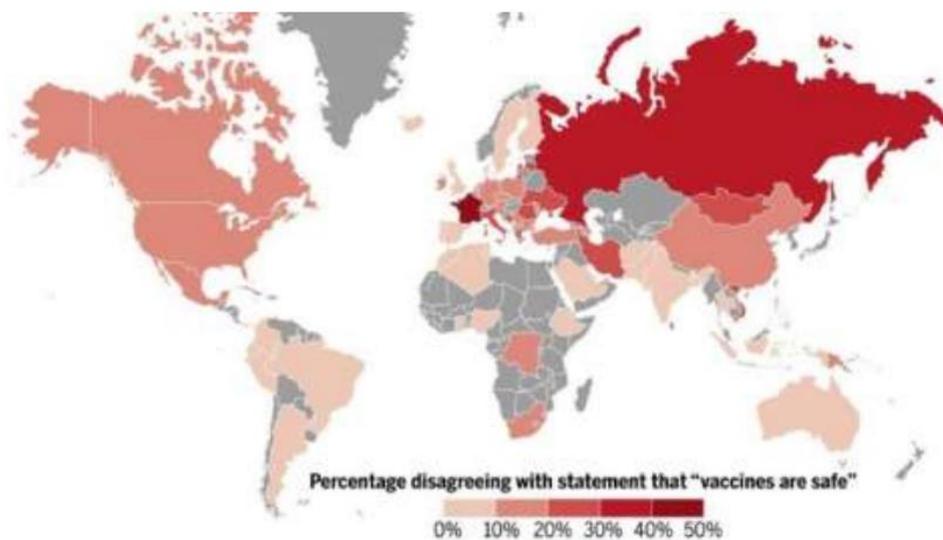


Figure 77 : Evolution de l'adhésion à la vaccination en général (chez les 18-75 ans)

(Tiré du Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/pdf/Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf>)



Source : Larson et coll. 2016. *EBioMedicine*, 12, 295-301, *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey*.

Figure 78 : pourcentage de réponses négatives concernant l'affirmation « Dans l'ensemble, je pense que les vaccins sont sans danger ».

Tiré de Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey*. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.

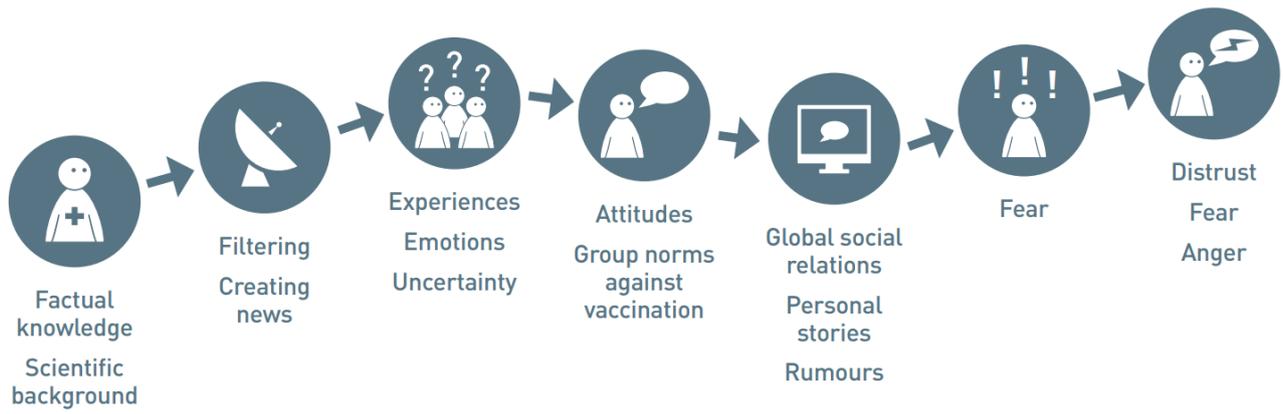


Figure 79 : processus menant aux polémiques et situations de paniques

(Tiré de Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50. Disponible sur : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/329647/Vaccines-and-trust.PDF)

» (107)

AUTEUR : Nom : MERLE

Prénom : Corentin

Date de Soutenance : Jeudi 16 Mai 2019

Titre de la Thèse : VaccinClic - Création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner. Revue systématique de la littérature, conception du site web VaccinClic et évaluation de son acceptabilité auprès des infirmiers, pharmaciens et sages-femmes

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Vaccination, Hésitation vaccinale, Site Internet, Revue de la littérature

Résumé :

Contexte : L'hésitation vaccinale est un phénomène grandissant, particulièrement en France. Les professionnels de santé jouent un rôle majeur d'information et de promotion de la vaccination, mais ils présentent des difficultés à répondre aux questions des patients. Les objectifs de ce travail étaient de créer un outil Internet d'aide pour répondre scientifiquement aux freins du patient à la vaccination, puis d'évaluer son acceptabilité auprès des pharmaciens, sages-femmes et infirmiers.

Méthode : Une revue systématique de la littérature « parapluie » a été réalisée jusqu'au 31 octobre 2018. La sélection, l'extraction des données et la rédaction ont été effectuées par deux auteurs (comité rédactionnel). La qualité et la validité méthodologique des études ont été évaluées via les échelles PRISMA et AMSTAR. Le comité éditorial, constitué des deux doctorants et d'un médecin généraliste, a rédigé un cahier des charges à partir des critères de qualité d'un site e-santé et a veillé à son respect tout au long de la construction de VaccinClic. La conception du site web a été répartie entre les deux doctorants. Enfin, une étude pilote d'acceptabilité (étude quantitative transversale) s'est déroulée du 20 novembre 2018 au 11 janvier 2019 auprès des professionnels de santé vaccinoteurs. Après avoir navigué sur le site VaccinClic, les participants ont répondu à un questionnaire anonyme et disponible en ligne.

Résultats : Au total, 162 revues (dont 133 revues systématiques/méta-analyses) ont été incluses et analysées, et ont servi à l'élaboration de synthèses narratives afin de répondre aux différents freins à la vaccination. Les données sont présentées de manière fiable et objective. Le site VaccinClic est disponible en ligne depuis le 18 novembre 2018. Il est conforme au cahier des charges : pratique, utilisable en consultation, en libre accès via Internet et totalement indépendant. Cet outil a été bien accueilli auprès des professionnels de santé étudiés, qui sont satisfaits de sa crédibilité, de son design et de sa navigabilité. 96% jugent le site utile et 92% déclarent qu'ils l'utiliseront à l'avenir : l'outil répond donc à leurs attentes.

Conclusion : VaccinClic apporte une réponse scientifique fiable et objective aux freins des patients hésitant à se faire vacciner, de manière indépendante. Les premiers retours très satisfaisants des infirmiers, pharmaciens et sages-femmes sont le point de départ de nouvelles perspectives.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Patrick LEROUGE

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anita TILLY - DUFOUR