

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Attentes des médecins généralistes recueillies par la méthode du
groupe nominal concernant l'élaboration de fiches d'informations
répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients
hésitant à se faire vacciner.**

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 2022 à 16h
au Pôle Recherche
par **Pauline BALDYSIAK**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

Assesseures :

Madame le Docteur Delphine LEGRAND-DUFOUR

Madame le Docteur Flore CHAGNON

Directrice 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.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes, mes consœurs et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTES DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
L'hésitation vaccinale : une réalité	7
Définition	7
Un phénomène grandissant	7
Distinguer l'hésitation vaccinale du refus	9
Couverture vaccinale et vaccination obligatoire	9
Informé son patient : un moyen pour contrer l'hésitation ?	11
Rôle des professionnels de santé pour lutter contre la désinformation	11
Les patients en demande d'une information écrite	12
Les fiches, un moyen d'améliorer l'information	12
Fiches abordant les vaccins : ce qui existe déjà	13
Rationnel de l'étude	13
Objectif de l'étude	14
MATÉRIELS ET MÉTHODES	15
Groupe nominal et réunion de synthèse	17
Population étudiée	17
Recrutement	17
Groupe nominal : définition	18
Déterminer la question nominale	18
Formation au groupe nominal	19
Étapes préliminaires au groupe nominal	19
Organisation des réunions	19
Déroulement du groupe nominal	20
Déroulement de la réunion de synthèse	21

Conception des fiches d'informations	22
Guide de rédaction d'un document d'information écrit par la HAS	22
Cahier des charges	23
Participation d'une graphiste pour la conception des fiches	23
Logiciels utilisés	23
Analyse de la lisibilité du texte par l'outil Scolarius	24
Mise à jour du site VaccinClic	25
Mise à jour des synthèses narratives	25
Contenu d'une synthèse narrative	25
Contenu des résumés "En Bref"	25
Répartition du travail	26
Le site web	27
Design du site	28
Éthique	28
Financement	28
RÉSULTATS	29
Groupe nominal	29
Déroulement du groupe nominal	30
L'énoncé des propositions	30
Priorité	32
Popularité	33
Moyenne	34
Réunion de synthèse	36
Déroulement de la réunion de synthèse	37
Propositions finales	37
Création des fiches d'informations	39
Respect des étapes du guide de la HAS	39
Réflexion sur la réalisation des fiches	39
Généralités sur les fiches	40
Fiche - Vaccination contre les infections aux papillomavirus humains	40

Fiche - Utilité du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	41
Fiche - Vaccination contre la grippe : utilité et effets indésirables	41
Fiche - Utilité du vaccin hexavalent	42
Fiche - Vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques : la controverse	43
Fiche - Adjuvants et autres composants d'un vaccin	43
Fiche - Fonctionnement d'un vaccin et de l'immunité collective	43
Mise à jour du site VaccinClic	51
Historique du site	51
Contenu du site VaccinClic	51
La page d'accueil	51
Les synthèses "En Bref" et les synthèses narratives	52
Programmation : importer les fiches et les synthèses narratives	53
Design du site	53
DISCUSSION	56
Forces d'un travail collectif	56
Groupe nominal et réunion de synthèse	57
Les principaux résultats	57
Forces de la méthode du groupe nominal	58
Forces de la question nominale	58
Choix du seuil de propositions à retenir	59
Durée du groupe nominal : biais cognitif	59
L'échantillon : les biais de sélection	60
La représentativité de l'échantillon	60
Les limites des réunions à distance	60
Validité externe	61
Fiches d'informations	63
Les principaux résultats	63
Modèle adapté à la consultation	63
Apport d'une expertise en matière de design	64
Public cible : toucher le plus grand nombre	64

Respect des critères de qualité	65
Mise à jour et optimisation du site VaccinClic	68
Amélioration du design	68
Accès aux fiches d'informations	68
Visibilité du site	68
Perspectives	70
Actualisation des données	70
Évaluation des fiches auprès des utilisateurs	70
Amélioration du site VaccinClic	70
Pérennisation financière	70
Conflits d'intérêts	71
CONCLUSION	72
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
ANNEXES	76
Annexe 1 : Fiches abordant les vaccins, ce qui existe déjà	76
Annexe 2 : Premier mail de recrutement	76
Annexe 3 : Lettre d'information	76
Annexe 4 : Deuxième mail de recrutement	76
Annexe 5 : Diaporama présenté lors du groupe nominal	76
Annexe 6 : Diaporama présenté lors de la réunion de synthèse	76
Annexe 7 : Guide HAS d'élaboration d'un document écrit	76
Annexe 8 : Cahier des charges - critères de rédaction	76
Annexe 9 : Synthèses narratives	76
Annexe 10 : Synthèses "En Bref"	76
Annexe 11 : Déclaration de conformité CNIL	76
Annexe 12 : Factures d'hébergement du site VaccinClic	76
Annexe 13 : Prototypes des fiches d'informations patient	76
Annexe 14 : Extrait du journal de bord	76

LISTES DES ABREVIATIONS

AA : Antoine ANDRE
AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire
AMSTAR : A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
ARS : Agence Régionale de Santé
BBH : Blanche BERTRAND-HUE
CM : Corentin MERLE
CMS : Content Management System
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19 : CoronaVirus Disease 2019
CRES : Comité Régional d'Éducation pour la Santé
CSS : Cascading Style Sheets
DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite
EPRUS : Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
FB : Fleur BERTRAND
HAS : Haute Autorité de Santé
HPV : Human Papilloma Virus
HTML : HyperText Markup Language
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IST : Infection Sexuellement Transmissible
JL : Justine LEGRAND
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PB : Pauline BALDYSIAK
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROR : Rougeole Oreillons Rubéole
SAGE : Strategic Advisory Group of Experts on immunization
SEO : Search Engine Optimization
SEP : Sclérose En Plaques
SFP : Société Française de Pédiatrie
ThEMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions de la Santé
URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

INTRODUCTION

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la vaccination permet d'éviter chaque année 2 à 3 millions de décès ^[1]. Parmi les interventions de santé publique, la vaccination est l'une des plus efficaces avec le meilleur rapport coût-efficacité. En effet, si la couverture mondiale s'améliorait, 1,5 million de décès supplémentaires pourraient être évités ^[1].

L'hésitation vaccinale : une réalité

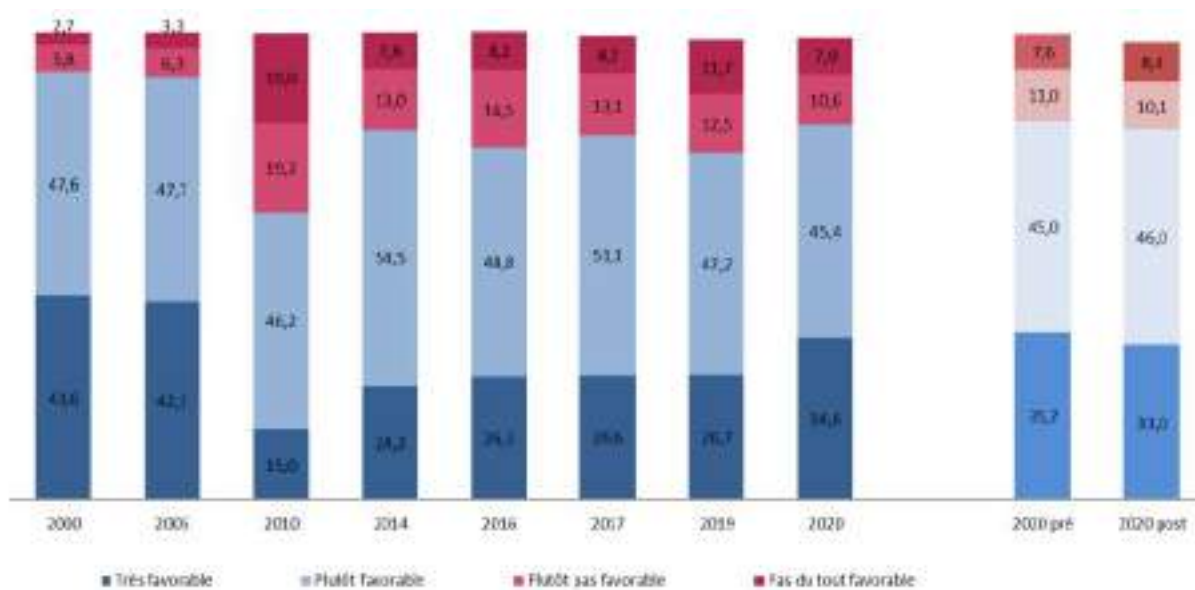
Définition

L'hésitation vaccinale est définie par le Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) comme le retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité des services de vaccination ^[2]. Selon l'OMS, elle figure parmi les dix plus importantes menaces pour la santé mondiale ^[3].

Un phénomène grandissant

L'hésitation vaccinale est un phénomène grandissant depuis le début du XXI^e siècle. Les crises sanitaires qui se sont succédé (affaire du sang contaminé, vache folle, Médiator) et les controverses au sujet de certains vaccins (l'hépatite B en 1998, la grippe A/H1N1 en 2009, les papillomavirus humains HPV en 2013) ont affaibli la crédibilité des autorités sanitaires. Ces dernières ont contribué à remettre en doute l'innocuité des vaccins en France ^[4]. Dernièrement, la pandémie de COVID-19 a remis la vaccination et l'hésitation vaccinale au cœur des débats publics ^[5].

Ainsi, la France est devenue l'un des pays où l'on rencontre la plus grande défiance vaccinale ^[2]. La proportion de personnes âgées de 18 à 75 ans qui ne sont pas du tout favorables à la vaccination a globalement augmenté, passant de 2,7% en 2000 à 11,7% en 2019 avec un pic en 2010 lors du contexte épidémique de la grippe A / H1N1 ^[7]. Parallèlement, le taux de personnes très favorables a diminué, passant de 43,6% en 2000 à 26,7% en 2019 ^[7]. Néanmoins, l'étude Baromètre de 2020 constate une augmentation des opinions favorables à la vaccination, pour la première fois depuis 2000 : 80% des personnes âgées de 18 à 75 ans interrogées déclarent être favorables à la vaccination en général contre 73,9% en 2019 ^[7].



Évolution de l'adhésion à la vaccination en général parmi les 18-75 ans résidant en France métropolitaine (en %). Baromètres de Santé publique France 2000-2020 ^[7].

De plus, l'hésitation vaccinale n'est pas propre à la France. Selon une enquête ^[4] menée en 2016 auprès de 65 000 personnes dans 67 pays différents, elle touche désormais l'ensemble des pays.

Distinguer l'hésitation vaccinale du refus

L'hésitation vaccinale est un terme complexe regroupant des personnes aux convictions très hétérogènes, allant de l'acceptation avec réserves à l'opposition stricte à la vaccination, ne concernant que 2% de la population ^[7]. L'hésitation vaccinale est également variable selon les vaccins : certaines personnes en acceptent certains mais en refusent ou en retardent d'autres ^[8]. Ainsi les réticences concernent essentiellement le vaccin contre la grippe saisonnière, l'hépatite B et les nouveaux vaccins (notamment ceux contre la COVID-19) ^[7].

		2010	2014	2016	2017	2019	2020	2020 pré confinement	2020 post confinement
Proportion de personnes défavorables à certaines vaccinations		53%	45%	42%	30%	33%	33%	34%	32%
Vaccinations pour lesquelles les personnes déclarent être défavorables (parmi l'ensemble des personnes de 18 à 75 ans)	Grippe saisonnières	11%	10%	15%	14%	14%	14%	15%	12%
	Hépatite B / Hépatites sans précision	10%	13%	13%	11%	6%	7%	8%	7%
	HPV	<1 %	8%	6%	5%	4%	4%	4%	3%
	DTP + (obligatoire)	<1 %	1%	2%	1%	3%	3%	3%	2%
	Nouveaux vaccins, sans recul, COVID-19	-	-	-	-	-	2%	<1 %	5%
	Grippe A (H1N1)	41%	7%	3%	4%	1%	1%	1%	1%
	ROR	1%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
	BCG	1%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
Toutes vaccinations	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	

Évolution des réticences à certaines vaccinations parmi les 18-75 ans résidant en France métropolitaine (en %). Baromètres de Santé publique France 2000-2020^[7].

Couverture vaccinale et vaccination obligatoire

Devant une couverture vaccinale insuffisante et la recrudescence d'épidémies de maladies accessibles à une prévention vaccinale, la loi du 30 décembre 2017 ^[9] de financement de la sécurité sociale, a étendu l'obligation vaccinale de trois à onze vaccins pour les enfants nés à partir de janvier 2018.

Les maladies concernées sont : la diphtérie (obligatoire en France depuis 1938), le tétanos (obligatoire en France depuis 1940), la poliomyélite (obligatoire en France depuis 1964), la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae*, l'hépatite B, le méningocoque C, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR).

Cette mesure a permis une augmentation des taux de couvertures vaccinales ^[10] avec :

- Pour les nourrissons ayant reçu trois doses du vaccin hexavalent, il est passé de 74,7% en 2017, à 90,5% en 2019 ;
- Pour les nourrissons ayant reçu la première dose de méningocoque C, il est passé de 39,3% en 2017, à 88% en 2020 ;
- Pour les nourrissons ayant reçu deux doses du vaccin ROR, il est passé de 80,1% en 2016 à 84% en 2020.

De plus, le taux de couverture vaccinale pour les vaccins recommandés non obligatoires s'est également amélioré ^[11]. Par exemple, pour la première dose de vaccin contre les HPV chez les jeunes filles âgées de 15 ans, il est passé de 26,2% en 2017 à 40,7% en 2020.

Pourtant, malgré l'extension de l'obligation vaccinale, l'information délivrée aux parents reste insuffisante. Selon l'enquête baromètre santé de 2020 ^[7], 40% des parents interrogés sur l'extension de l'obligation vaccinale déclaraient ne pas savoir précisément de quoi il s'agissait.

Informez votre patient : un moyen pour contrer l'hésitation ?

Rôle des professionnels de santé pour lutter contre la désinformation

Le manque d'information est un frein régulièrement cité par les patients hésitant à se faire vacciner. Ces derniers évoquent également des doutes sur la fiabilité et sur la sélection des informations délivrées par les organismes institutionnels ^[12]. Les sources d'informations sur la vaccination sont multiples et ne sont pas toujours fiables ^[13], d'autant qu'aujourd'hui internet et les réseaux sociaux jouent un rôle majeur dans la production et la diffusion d'information sanitaire ^[14]. Sur ces plateformes, les informations circulent à très grande vitesse, sans moyen de contrôle. Des groupes à caractère « antivaccin » utilisent les réseaux sociaux pour diffuser des informations sur la santé en créant leur propre contenu, sans vérification des preuves scientifiques, dans le but de convaincre d'un effet néfaste de la vaccination ^[15].

Les professionnels de santé sont la première source d'information en matière de vaccination ^[8]. Les médecins généralistes et les pédiatres occupent un rôle central dans la délivrance de cette information. En France, ils représentent 85% des professionnels de santé vaccinants ^[16].

Leur impact est important en matière d'adhésion à la vaccination. La recommandation d'un vaccin par un professionnel de santé a un impact significatif sur l'adhésion du patient ^[17]. A contrario, l'absence de recommandation ou le fait de déconseiller un vaccin diminue significativement la vaccination ^[18]. Alors, si l'hésitation vaccinale croît, il est légitime de se demander si c'est la manière de délivrer cette information qui fait défaut.

Les patients en demande d'une information écrite

La relation médecin-patient a évolué au fil du temps vers un modèle de décision partagée. Les patients souhaitent être acteurs de leur santé en participant aux décisions médicales qui les concernent ^[19].

Ainsi, la loi Kouchner du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ^[20], impose à chaque médecin d'informer son patient de façon claire et loyale sur tout acte médical que ce soit en matière de soins ou de prévention. Le support écrit de cette information n'est pas une obligation légale, bien qu'il soit recommandé en complément d'une information orale et plébiscité par de nombreux patients. Une étude américaine a montré que 90% des patients souhaiteraient un document écrit en complément lors d'une consultation ^[21].

Les fiches, un moyen d'améliorer l'information

Au cours d'une consultation, les patients retiennent environ 20% des informations délivrées oralement. Ce pourcentage peut s'élever à 50% avec l'ajout d'un support visuel ^[22]. L'information écrite permet donc de renforcer le discours du praticien ^[23] tout en améliorant la satisfaction et l'adhésion du patient à sa prise en charge ^[24]. Ainsi, il apparaît important de s'appuyer sur des supports écrits, comme des fiches d'informations, pour accompagner le patient dans sa réflexion et le rendre acteur de sa santé ^[24].

Fiches abordant les vaccins : ce qui existe déjà

En matière de vaccination, des supports pour accompagner et informer les patients existent déjà depuis environ deux décennies. Ces derniers ont été détaillés en *annexe 1*.

Rationnel de l'étude

En 2019, après une revue de littérature sur les freins à la vaccination, le site VaccinClic a été créé par Corentin MERLE (CM) et Antoine ANDRÉ (AA) dans le cadre de leurs travaux de thèse ^[25], ^[26]. Ce site ^[27], destiné exclusivement aux professionnels de santé, a pour but de répondre scientifiquement aux réticences des patients concernant la vaccination. L'étude d'acceptabilité ^[25], ^[26] de ce site web a fait émerger plusieurs pistes d'amélioration :

- Améliorer le design et la présentation du contenu, notamment en retravaillant les logos de la page d'accueil.
- Créer des fiches d'informations afin d'étendre l'outil aux patients.

Il est communément admis qu'un support écrit remis en complément de l'information délivrée oralement permet de renforcer l'adhésion et la satisfaction du patient ^[24]. A ce jour et malgré les nombreuses fiches disponibles relatives à la vaccination (*annexe 1*), aucune ne répond spécifiquement à un frein exprimé par le patient.

C'est dans ce contexte et dans la continuité des thèses de CM ^[25] et AA ^[26] que s'inscrit ce travail de thèse.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de recueillir les attentes des médecins généralistes concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.

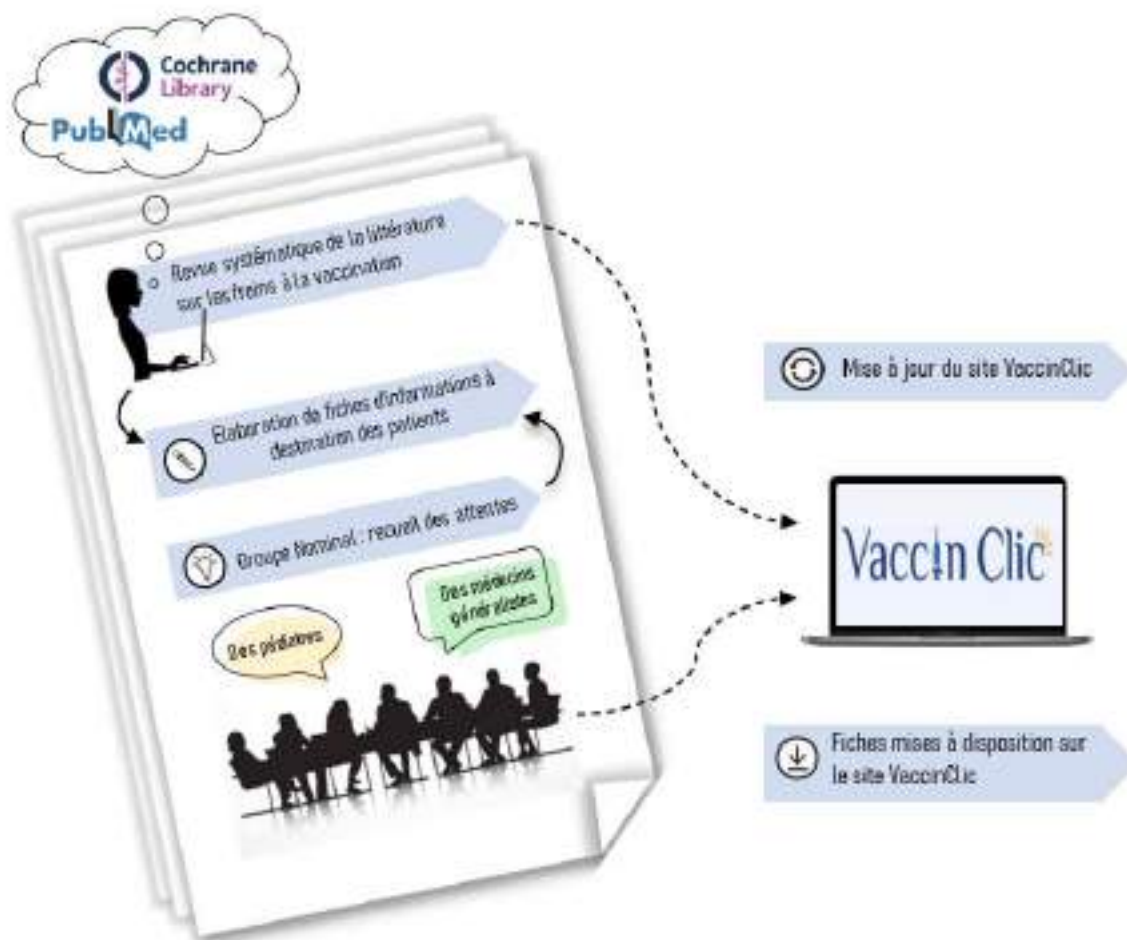
Les objectifs secondaires sont l'élaboration de ces fiches ainsi que la mise à jour et l'optimisation du site VaccinClic.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Ce travail de thèse s'inscrit dans un projet de recherche plus large. En effet, devant l'étendu du travail, celui-ci a été réparti entre 3 thésardes :

- Pauline BALDYSIAK (PB) a réalisé une étude qualitative sous forme de groupe nominal afin de recueillir les attentes des médecins généralistes concernant l'élaboration de fiches d'informations à destination des patients hésitant à se faire vacciner.
- Justine LEGRAND (JL) a réalisé une étude qualitative sous forme de groupe nominal afin de recueillir les attentes des pédiatres concernant l'élaboration de fiches d'informations à destination des patients hésitant à se faire vacciner.
- Fleur BERTRAND (FB) a réalisé une mise à jour de la revue de la littérature sur les freins à la vaccination, de mai 2018 à mars 2022, triangulée avec PB et JL.

L'élaboration des fiches d'informations patient, la rédaction des synthèses narratives pour chaque frein ainsi que la mise à jour du site VaccinClic ont été réalisées par les trois thésardes.



Ainsi, une partie de l'introduction, de la méthode, des résultats et de la discussion a fait l'objet d'une rédaction commune. Chaque thésarde a rédigé de manière individuelle les parties spécifiques à son sujet de thèse.

Groupe nominal et réunion de synthèse

Population étudiée

La population étudiée était composée de médecins spécialisés en médecine générale exerçant dans le département du Nord et du Pas-de-Calais.

Recrutement

Un premier mail (*annexe 2*) accompagné d'une lettre d'information (*annexe 3*) expliquant le projet de thèse a été envoyé aux médecins généralistes, installés et accueillant des internes en médecine (correspondant aux terrains de stage ambulatoires des 3 thésardes). Les trois thésardes ont également appelé des médecins généralistes du Nord-Pas de Calais pour leur parler du projet. Puis, par méthode de recrutement de la boule de neige, d'autres médecins généralistes ont été recrutés. Un second mail (*annexe 4*) a été envoyé aux médecins généralistes ayant répondu favorablement au projet de thèse afin d'expliquer le déroulement du groupe nominal. Quatre questions leur étaient posées afin de pouvoir caractériser l'échantillon :

- Quel est votre âge ?
- Depuis combien d'années exercez-vous ?
- Quel est votre type d'exercice (installé, remplaçant, salarié) ?
- Quel est votre milieu d'exercice (urbain, rural, semi rural) ?

Groupe nominal : définition

La technique qualitative du groupe nominal a été utilisée pour le recueil des données de cette étude. Il s'agit d'une méthode de consensus, visant à faire émerger des propositions au sein d'un groupe homogène raisonné [28]. Cette méthode permet d'établir une liste consensuelle et priorisée d'items répondant à une question précise. Les critères de l'échantillon raisonné sont : l'âge, le sexe, le nombre d'années d'exercice, le type d'exercice et le milieu d'exercice.

Déterminer la question nominale

La formulation de la question nominale est un point essentiel. En effet, la question doit être suffisamment claire pour permettre à chacun d'exprimer l'ensemble de ses idées.

La question initiale était : « Quelles sont vos attentes concernant des fiches ayant pour objectif de répondre aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner ? ».

Lors d'une phase test auprès de quelques intervenants extérieurs au travail de recherche, celle-ci n'a pas été jugée suffisamment explicite et a donc été reformulée.

La question nominale finale retenue était : “ Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature ou par votre expérience professionnelle, choisissez ceux qui vous semblent pertinents à traiter au sein d'une fiche. Précisez la manière dont vous souhaitez qu'ils soient abordés (Chiffres ? Références bibliographiques ? Contenu purement scientifique ? Cas clinique ? ...)”.

Formation au groupe nominal

En juin 2020, les trois thésardes ont participé à un atelier sur la recherche qualitative animé par le Dr Michel CUNIN afin de se former au groupe nominal.

Par ailleurs, dans le but d'acquérir une expérience, une réunion test sur une thématique différente a eu lieu avec des intervenants extérieurs à l'étude. Celle-ci avait permis de faire émerger des problèmes notamment d'ordre technique, qui ont pu être corrigés.

Étapes préliminaires au groupe nominal

Afin de favoriser le bon déroulement du groupe nominal, un diaporama de présentation (*annexe 5*) réalisé au préalable a été envoyé par mail aux médecins généralistes ayant répondu favorablement. Celui-ci rappelait le contexte du projet de thèse, son objectif ainsi que les différentes étapes du groupe nominal.

Le jour de la réunion, les participants ont reçu par mail le lien de connexion ainsi que leur pseudonyme attribué de façon aléatoire. La distribution des pseudonymes (MG1, MG2, MG3...) s'est faite de manière aléatoire sur le logiciel EXCEL grâce à la formule [=ALEA.ENTRE.BORNES (x ; y)].

Organisation des réunions

La pandémie de COVID-19 a nécessité la réalisation de la réunion en distanciel sous forme de visioconférence via la plateforme ZOOM accessible depuis l'espace numérique de travail de la faculté de Lille. Les visioconférences ont été enregistrées pour faciliter la retranscription a posteriori.

Trois réunions ont été prévues a priori :

- Un groupe nominal réunissant des médecins généralistes (faisant l'objet de la thèse de PB).
- Un groupe nominal réunissant des pédiatres (faisant l'objet de la thèse de JL).
- Une réunion de synthèse réunissant, sur la base du volontariat, une partie des médecins généralistes et des pédiatres ayant participé aux groupes nominaux.

Déroulement du groupe nominal

Le groupe nominal s'est déroulé en plusieurs étapes :

- Présentation de la question nominale au groupe d'experts.
- Réponses à la question nominale : chaque participant notait par écrit de façon individuelle toutes les idées qui lui semblaient pertinentes pendant un temps suffisant pour la réflexion.
- Énoncé des propositions lors d'un tour de table oral : chaque participant énumérait à tour de rôle une seule proposition. Les idées étaient alors inscrites une à une sur un tableau EXCEL, visible de tous. Les tours de table se poursuivaient jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de nouvelle idée.
- Clarification des idées : chaque proposition était explicitée afin de s'assurer que tous les participants leur donnaient le même sens. Les propositions semblables étaient regroupées et d'autres reformulées.
- Phase de vote anonyme par écrit : chaque participant devait choisir et classer les 5 propositions qui lui paraissaient les plus importantes. 5 points étaient attribués à la proposition la plus pertinente et 1 point à la moins pertinente.

- Compilation des résultats : pour chaque proposition, il a été indiqué le nombre de fois que celle-ci a été citée (popularité) ainsi que le nombre de points qu'elle a récolté (priorité). Pour chaque proposition, le calcul de la moyenne des points de priorité et de popularité a permis d'obtenir un score. Les propositions ont été classées en fonction de ce score. Les 5 propositions ayant obtenu le score le plus élevé ont été retenues.
- Validation des résultats : après relecture, les 5 propositions retenues ont été validées par le groupe.

La répartition des rôles de chaque thésarde durant les réunions a été définie à priori.

Déroulement de la réunion de synthèse

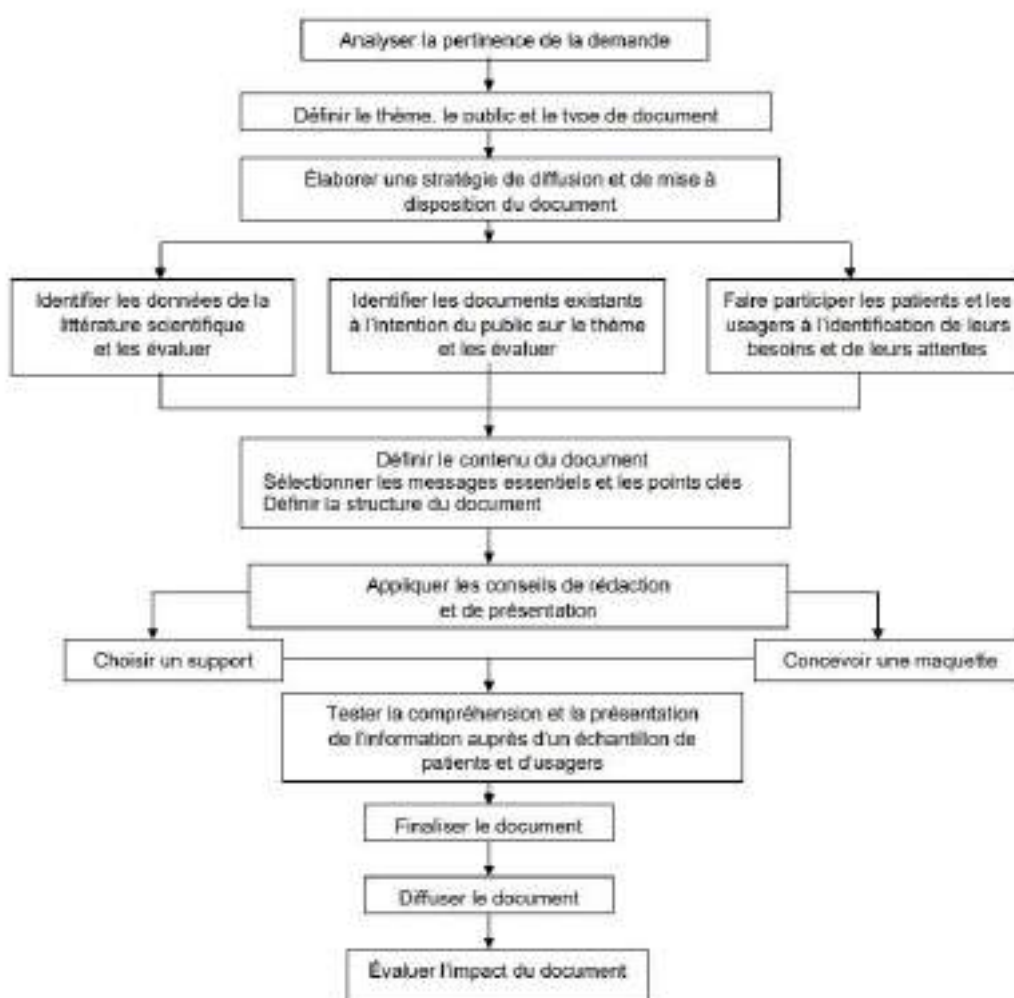
A l'issue de chaque groupe nominal, les participants ont reçu un mail afin de les remercier de leur participation et les convier à une réunion de synthèse. Ceux ayant répondu favorablement ont participé à cette réunion.

A l'aide d'un diaporama (*annexe 6*), les 5 propositions retenues respectivement lors des deux groupes nominaux ont été présentées. Les 10 propositions ont fait l'objet d'une discussion afin de regrouper les propositions équivalentes, de les valider et de les reformuler si nécessaire.

Conception des fiches d'informations

Guide de rédaction d'un document d'information écrit par la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en juin 2008 un guide intitulé « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé »^[29]. Il détaille les différentes étapes à respecter pour obtenir un document d'information écrit de qualité (*annexe 7*).



Étapes clés de l'élaboration d'un document écrit d'information selon le guide méthodologique établi par la HAS en juin 2008^[29].

Cahier des charges

Un cahier des charges (*annexe 8*) a été élaboré en amont de la création des fiches afin d'en garantir la qualité méthodologique. Celui-ci s'est inspiré :

- Du guide édité par la HAS « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé »^[29] ;
- De la grille d'évaluation de document d'information patient éditée par l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES)^[30] ;
- Ainsi que de la fiche intitulée « Comment rédiger un support d'information pour la santé lisible et compréhensible ? » réalisée par l'association belge cultures & santé en collaboration avec Santé publique France^[31].

L'ensemble des critères abordant la sémantique, la syntaxe, la structure du texte et la mise en page a été détaillé en *annexe 8*.

Participation d'une graphiste pour la conception des fiches

La création d'outils visuels de qualité contenant des illustrations nécessite des compétences et un matériel spécialisé. Le travail de création des fiches a donc été réalisé en collaboration avec une graphiste indépendante, Blanche BERTRAND-HUE (BBH) diplômée en 2019 de l'École Supérieure d'Art et de Design Le Havre-Rouen. Son travail consiste à créer, choisir et utiliser des éléments graphiques pour élaborer un objet de communication pour transmettre un message à un public cible^[32].

Logiciels utilisés

La graphiste a utilisé les logiciels Adobe® Illustrator et Adobe® InDesign pour réaliser les fiches d'information.

Analyse de la lisibilité du texte par l'outil Scolarius

L'outil Scolarius ^[33] est un site web gratuit permettant d'analyser la lisibilité du texte en fonction de la longueur des mots, des phrases et des paragraphes. Il permet de savoir si le niveau de difficulté du texte, établi par un score correspondant à un niveau scolaire, est adapté au public visé. Les correspondances entre le score Scolarius et le niveau de scolarité sont détaillées dans le tableau ci-après.

Niveau de Scolarité	Score
Initié	> 190
Universitaire	de 150 à 189
Collégial	de 120 à 149
Secondaire	de 90 à 119
Primaire	de 50 à 89

L'ensemble du texte contenu dans les fiches a été analysé par cet outil. Un score inférieur ou égal à 119 a été retenu, afin d'obtenir un niveau de compréhension équivalent à un niveau de scolarité primaire ou secondaire.

Mise à jour du site VaccinClic

Mise à jour des synthèses narratives

Contenu d'une synthèse narrative

Chaque synthèse narrative reprend, pour un frein, l'ensemble des données scientifiques permettant de répondre aux questionnements des patients hésitant à se faire vacciner. Elles ont été rédigées par CM ^[25] et AA ^[26] lors de leurs travaux de thèse. Chacune comprend :

- Les données de la littérature grise (épidémiologie, morbi-mortalité, avis des institutions françaises et étrangères ...).
- La synthèse des résultats de la revue systématique de la littérature.

L'ensemble des synthèses narratives a été mis à jour :

- Ajout des données récentes issues de la revue de la littérature réalisée par FB.
- Mise à jour des données de littérature grise par PB, FB et JL.

La mise à jour des données de la littérature grise comprend :

- L'actualisation des données épidémiologiques.
- La vérification et mise à jour des anciennes sources.
- La recherche de nouvelles sources si nécessaire.
- L'ajout de paragraphes en fonction de l'actualité sur le sujet.

Contenu des résumés "En Bref"

Pour chaque synthèse narrative portant sur un frein, un court résumé des informations jugées les plus pertinentes à la pratique des professionnels de santé vaccinant avait été rédigé par CM ^[25] et AA ^[26].

Ces textes “En Bref” ont été mis à jour selon les mêmes modalités que les synthèses narratives (*Annexe 10*).

Répartition du travail

Devant l'étendue du travail de recherche, la rédaction des synthèses narratives a été répartie entre les trois thésardes (*Annexe 9*).

Rédigées par FB	Rédigées par PB	Rédigées par JL
L'efficacité du vaccin contre la rougeole	L'efficacité du vaccin contre le Papillomavirus humain	L'efficacité du vaccin contre la coqueluche
L'efficacité du vaccin contre les oreillons	L'efficacité du vaccin contre la diphtérie - le tétanos - la poliomyélite	L'efficacité du vaccin contre l'Haemophilus Influenza
L'efficacité du vaccin contre la rubéole	Les avantages de la vaccination	L'efficacité du vaccin contre l'hépatite B
L'efficacité du vaccin contre le pneumocoque	La préférence des méthodes alternatives	L'efficacité du vaccin contre la grippe
L'efficacité du vaccin contre le méningocoque	La communication avec un patient hésitant	L'immunité de groupe
Le syndrome de Guillain-Barré et vaccination	Le problème des ruptures de stock	L'efficacité du vaccin contre le zona
Le syndrome de mort subite et vaccination	Les conflits d'intérêts et le lobbying	L'immunité naturelle VS vaccinale
Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner	Les adjuvants	Le manque de données et les informations contradictoires
La peur des composants du vaccin	Le diabète de type 1 et vaccination	Le coût des vaccins et le coût de la politique vaccinale
L'autisme et vaccination	La surcharge du système immunitaire et vaccination	Les fausses contre-indications
Anaphylaxie et vaccination	Les méthodes de surveillance/ sécurité des vaccins	Le problème de l'expérimentation animale
La peur de la piqûre	Les barrières religieuses	La difficulté à avoir un rendez-vous
La politique vaccinale		La sclérose en plaques et vaccination
		Les effets indésirables en général

Pour tous les sujets portant sur l'efficacité d'un vaccin, la synthèse narrative complète comprenait également les catégories "La maladie" et "Composition du vaccin". La thésarde chargée de la rédaction de l'efficacité du vaccin contre une pathologie a également rédigé les catégories associées.

Chaque synthèse narrative a fait l'objet d'une relecture et d'une validation par les 2 autres thésardes puis par la directrice de thèse. Chaque synthèse narrative a ensuite été importée sur le site VaccinClic.

Le site web

Le site web a été conçu et mis à jour 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'organisation du site n'a pas été modifiée. Le menu principal regroupait les 6 grandes catégories de frein :

- 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.

Design du site

Par ailleurs, le design du site a été retravaillé. De nouveaux logos pour la page d'accueil ainsi que pour les pages “Maladie, efficacité et composition des vaccins” ont été élaborés par la graphiste.

Éthique

Ce travail de recherche a bénéficié d'un avis favorable après déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (*annexe 11*).

Une lettre d'information (*annexe 3*) a été envoyée à l'ensemble des participants en amont des groupes nominaux, notamment pour les informer du caractère enregistré de l'entretien ainsi que de l'utilisation des données récoltées. Celles-ci seront supprimées à l'issue de la soutenance.

Le consentement de chaque participant était implicite par sa participation au groupe nominal.

Financement

Le financement de l'hébergement du site Vaccin Clic a été à la charge des trois thésardes JL, PB et FB (*annexe 12*).

Le développement du site a été réalisé par le comité rédactionnel (JL, PB, FB), ainsi, aucun frais n'a dû être engagé. Le site n'accueille aucune forme de publicité.

RÉSULTATS

Groupe nominal

La réunion s'est déroulée dans la soirée du 21 janvier 2021 via la plateforme ZOOM. Elle a débuté à 20h00 et s'est terminée à 22h45. Elle a rassemblé 12 médecins généralistes dont les caractéristiques ont été renseignées dans le tableau ci-dessous.

Anonymisation	Âge	Sexe	Nombre d'années d'exercice	Type d'exercice	Milieu d'exercice
MG1	41	F	11	Libéral installé	Semi-rural
MG2	33	H	6	Libéral installé	Urbain
MG3	33	F	4	Libéral installé	Rural
MG4	64	H	38	Libéral installé	Semi-rural
MG5	28	H	< 1	Libéral remplaçant	Urbain
MG6	60	H	32	Libéral installé	Urbain
MG7	52	H	22	Libéral installé	Semi-rural
MG8	28	H	1	Libéral remplaçant	Semi-rural
MG9	44	H	18	Libéral installé	Semi-rural
MG10	29	F	2	Libéral remplaçant	Semi-rural
MG11	28	F	1	Libéral remplaçant	Semi-rural
MG12	39	H	10	Libéral installé	Semi-rural

Caractéristiques des médecins généralistes participants à la 1^{ère} réunion.

Déroulement du groupe nominal

A l'aide d'un diaporama (*annexe 5*) partagé et visible de tous, la séance a débuté par un rappel du contexte du travail de thèse suivi d'une brève présentation de chacune des thésardes. La directrice de thèse est intervenue en début et en fin de réunion afin de remercier l'ensemble des participants.

Le groupe nominal s'est ensuite déroulé selon les modalités de référence définies précédemment.

Concernant la répartition des rôles durant le groupe nominal :

- JL en tant qu'animatrice principale de la réunion donnait la parole à chaque participant et expliquait les étapes au fur et à mesure.
- FB et PB complétaient les tableaux Excel en temps réel, triaient et clarifiaient les propositions pour faciliter la phase de hiérarchisation.

La question nominale était : " Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature ou par votre expérience professionnelle, choisissez ceux qui vous semblent pertinents à traiter au sein d'une fiche. Précisez la manière dont vous souhaitez qu'ils soient abordés".

L'énoncé des propositions

A l'issue du premier tour, 37 propositions ont été recueillies. Après suppression des doublons et clarification, 14 propositions ont été formulées. La phase de vote a permis d'évaluer la popularité et la priorité de chacune d'entre elles.

N°	Intitulé de la proposition
1	Les adjuvants : quel est l'intérêt ? Nécessité d'avoir un paragraphe sur l'aluminium. Rassurer et dédramatiser (comparaison avec l'alimentation / dose par rapport aux doses toxiques ?).
2	Les effets indésirables : différences entre les effets attendus et les accidents vaccinaux. Rappeler les effets indésirables (grippe, HPV, pneumocoque). Parler des systèmes de surveillance rassurants.
3	Lien entre la SEP et la vaccination hépatite B : détailler le côté scientifique avec les études de qualité et les chiffres. Idées fausses VS la réalité scientifique. Épidémiologie.
4	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre les HPV : fiche ciblée pour les adolescents avec explication de l'intérêt du vaccin. Lien avec la sexualité.
5	Fiche "confiance" : parler des laboratoires, des autorités sanitaires et du côté financier.
6	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre le DTaP et la rougeole : dire qu'il s'agit de maladies anciennes, expliquer leurs conséquences et expliquer la diminution de la morbi mortalité. Expliquer le principe de l'immunité collective.
7	Vaccin contre la grippe pendant la grossesse : quelles sont les conséquences de la grippe / vaccination pendant la grossesse, avantage de la vaccination pour le nourrisson. Dire que les données sont rassurantes.
8	Vaccination anti-coqueluche : stratégie cocooning. Explication de la vaccination chez les proches et la mère après l'accouchement. Quels sont les avantages pour le nourrisson.
9	Grippe et méthodes alternatives = homéopathie : démentir les idées reçues (résultats études).
10	Peur des piqûres : Fiche dédiée pour les enfants, sous forme de BD / très ludique (3 à 10 ans) / qui rend très fort contre les microbes (sous forme de potion magique ?).
11	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" : fiche plutôt générale avec frise chronologique. Expliquer l'utilité des vaccins proposés par rapport à l'âge, du nourrisson à la personne âgée.
12	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner contre le pneumocoque" : indication (patients à risques, BPCO, diabète..), explication de la maladie.
13	Peur d'injecter le virus / la maladie.
14	Obligation vaccinale : son intérêt.

Les 14 propositions formulées à l'issue du groupe nominal.

Priorité

Les propositions ont été classées par ordre de priorité dans le tableau ci-dessous.

N°	Intitulé de la proposition	Nombre de points (priorité)
2	Les effets indésirables : différences entre les effets attendus et les accidents vaccinaux. Rappeler les effets indésirables (grippe, HPV, pneumocoque). Parler des systèmes de surveillance rassurants.	32
1	Les adjuvants : quel est l'intérêt ? Nécessité d'avoir un paragraphe sur l'aluminium. Rassurer et dédramatiser (comparaison avec l'alimentation / dose par rapport aux doses toxiques).	26
4	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre les HPV : fiche ciblée pour les adolescents avec explication de l'intérêt du vaccin. Lien avec la sexualité.	24
6	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre le DTPC et la rougeole : dire qu'il s'agit de maladies anciennes, expliquer leurs conséquences et expliquer la diminution de la morbi-mortalité; Expliquer le principe de l'immunité collective.	21
3	Lien entre la SEP et la vaccination hépatite B : détailler le côté scientifique avec les études de qualité et les chiffres. Idées fausses VS la réalité scientifique. Épidémiologie.	15
5	Fiche "confiance" : parler des laboratoires, autorités sanitaires, et du côté financier.	14
9	Grippe et méthodes alternatives = homéopathie : démentir les idées reçues (résultats études).	13
11	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" : fiche plutôt générale avec frise chronologique. Expliquer l'utilité des vaccins proposés par rapport à l'âge, du nourrisson à la personne âgée.	11
7	Vaccin contre la grippe pendant la grossesse : quelles sont les conséquences de la grippe / vaccination pendant la grossesse, avantage de la vaccination pour le nourrisson. Dire que les données sont rassurantes.	10
8	Vaccination anti-coqueluche : stratégie cocooning. Explication de la vaccination chez les proches et la mère après l'accouchement. Quels sont les avantages pour le nourrisson.	4

12	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner contre le pneumocoque" : indication (patients à risques, BPCO, diabète..), explication de la maladie.	4
10	Peur des piqûres : Fiche dédiée pour les enfants, sous forme de BD / très ludique (3 à 10 ans) / qui rend très fort contre les microbes (sous forme de potion magique ?).	3
13	Peur d'injecter le virus.	0
14	Obligation vaccinale : son intérêt.	0

Classement par ordre décroissant des propositions selon leur priorité.

Popularité

Les propositions ont été classées par ordre de popularité dans le tableau ci-dessous.

N°	Intitulé de la proposition	Nombre de votes (popularité)
2	Les effets indésirables : différences entre les effets attendus et les accidents vaccinaux. Rappeler les effets indésirables (grippe, HPV, pneumocoque). Parler des systèmes de surveillance rassurants.	10
1	Les adjuvants : quel est l'intérêt ? Nécessité d'avoir un paragraphe sur l'aluminium. Rassurer et dédramatiser (comparaison avec l'alimentation / dose par rapport aux doses toxiques).	8
4	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre les HPV : fiche ciblée pour les adolescents avec explication de l'intérêt du vaccin. Lien avec la sexualité.	7
6	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre le DTPC et la rougeole : dire qu'il s'agit de maladies anciennes, expliquer leurs conséquences et expliquer la diminution de la morbi-mortalité; Expliquer le principe de l'immunité collective.	6
9	Grippe et méthodes alternatives = homéopathie : démentir les idées reçues (résultats études).	6
3	Lien entre la SEP et la vaccination hépatite B : détailler le côté scientifique avec les études de qualité et les chiffres. Idées fausses VS la réalité scientifique. Épidémiologie.	5

5	Fiche "confiance" : parler des laboratoires, autorités sanitaires, et du côté financier.	4
11	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" : fiche plutôt générale avec frise chronologique. Expliquer l'utilité des vaccins proposés par rapport à l'âge, du nourrisson à la personne âgée.	4
7	Vaccin contre la grippe pendant la grossesse : quelles sont les conséquences de la grippe / vaccination pendant la grossesse, avantage de la vaccination pour le nourrisson. Dire que les données sont rassurantes.	3
8	Vaccination anti-coqueluche : stratégie cocooning. Explication de la vaccination chez les proches et la mère après l'accouchement. quels sont les avantages pour le nourrisson.	2
12	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner contre le pneumocoque" : indication (patients à risques, BPCO, diabète...), explication de la maladie.	2
10	Peur des piqûres : Fiche dédiée pour les enfants, sous forme de BD / très ludique (3 à 10 ans) / qui rend très fort contre les microbes (sous forme de potion magique ?).	1
13	Peur d'injecter le virus.	0
14	Obligation vaccinale : son intérêt.	0

Classement par ordre décroissant des propositions selon leur popularité.

Moyenne

A l'issue de la première réunion, un classement des propositions a été réalisé selon un score de moyenne (moyenne de la priorité et de la popularité) dont les caractéristiques se trouvent dans le tableau ci-dessous. Les 5 propositions ayant le score le plus élevé ont été retenues.

N°	Intitulé de la proposition	Moyenne
2	Les effets indésirables : différences entre les effets attendus et les accidents vaccinaux. Rappeler les effets indésirables (grippe, HPV, pneumocoque). Parler des systèmes de surveillance rassurants.	21
1	Les adjuvants : quel est l'intérêt ? nécessité d'avoir un paragraphe sur l'aluminium. Rassurer et dédramatiser (comparaison avec l'alimentation / dose par rapport aux doses toxiques).	17
4	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre les HPV : fiche ciblée pour les adolescents avec explication de l'intérêt du vaccin. Lien avec la sexualité.	15,5
6	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre le DTPC et la rougeole : dire qu'il s'agit de maladies anciennes, expliquer leurs conséquences et expliquer la diminution de la morbi-mortalité ; Expliquer le principe de l'immunité collective.	13,5
3	Lien entre la SEP et la vaccination hépatite B : détailler le côté scientifique avec les études de qualité et les chiffres. Idées fausses VS la réalité scientifique. Épidémiologie.	10,5
9	Grippe et méthodes alternatives = homéopathie : démentir les idées reçues (résultats études).	9,5
5	Fiche "confiance" : parler des laboratoires, autorités sanitaires, et du côté financier.	9
11	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" : fiche plutôt générale avec frise chronologique. Expliquer l'utilité des vaccins proposés par rapport à l'âge, du nourrisson à la personne âgée.	7,5
7	Vaccin contre la grippe pendant la grossesse : quelles sont les conséquences de la grippe / vaccination pendant la grossesse, avantage de la vaccination pour le nourrisson. Dire que les données sont rassurantes.	6,5
8	Vaccination anti-coqueluche : stratégie cocooning. Explication de la vaccination chez les proches et la mère après l'accouchement. quels sont les avantages pour le nourrisson.	3
12	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner contre le pneumocoque" : indication (patients à risques, BPCO, diabète..), explication de la maladie.	3

10	Peur des piqûres : Fiche dédiée pour les enfants, sous forme de BD / très ludique (3 à 10 ans) / qui rend très fort contre les microbes (sous forme de potion magique ?).	2
13	Peur d'injecter le virus.	0
14	Obligation vaccinale : son intérêt.	0

Classement par ordre décroissant des propositions selon leur moyenne.

Réunion de synthèse

Une troisième réunion en distanciel via la plateforme ZOOM a eu lieu le 18 février 2021. Elle a débuté à 20h00 et s'est terminée à 22h15. Elle a rassemblé 5 médecins généralistes et 3 pédiatres issus des précédentes réunions, dont les caractéristiques ont été renseignées dans le tableau ci-dessous.

Anonymisation	Âge	Sexe	Nombre d'années d'exercice	Type d'exercice	Milieu / lieu d'exercice
P1	31	F	3.5	Libéral installé	Urbain
P3	61	F	37	Hospitalier	CH Lens
P11	30	F	9 mois	Hospitalier	CH Roubaix
MG2	33	H	6	Libéral installé	Urbain
MG3	33	F	4	Libéral installé	Rural
MG9	44	H	18	Libéral installé	Semi-rural
MG10	29	F	2	Libéral remplaçant	Semi-rural
MG12	39	H	10	Libéral installé	Semi-rural

Caractéristiques des participants lors de la réunion de synthèse.

Déroulement de la réunion de synthèse

A l'aide d'un diaporama (*annexe 6*), les propositions retenues respectivement lors des deux groupes nominaux ont été mises en commun. Cette étape a permis de regrouper les propositions équivalentes, de les valider et de les reformuler si nécessaire. De plus, l'aspect visuel de chaque fiche a été précisé.

Propositions finales

A l'issue de la réunion de synthèse, 7 propositions de fiches ont été retenues. Chacune d'entre elles a été détaillée afin d'en préciser le contenu et l'aspect visuel.

N°	Intitulé de la fiche	Aspect visuel
1	Les adjuvants : rôle, intérêt et utilité (dont un focus sur l'aluminium), comparaison avec l'alimentation.	<ul style="list-style-type: none"> - Dessin sous forme d'un vaccin décomposé - Pas trop de texte
2	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" avec le vaccin hexavalent : maladies anciennes, complications des maladies.	<ul style="list-style-type: none"> - Rester très visuel - Iconographies avec messages percutants - Quelques chiffres
3	"Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre la rougeole, les oreillons et la rubéole : maladies anciennes, complications des maladies.	<ul style="list-style-type: none"> - Rester très visuel - Iconographies avec messages percutants - Quelques chiffres
4	Fonctionnement du vaccin et l'immunité collective : parler très brièvement des différents types de vaccin, explication du principe de l'immunité collective.	<ul style="list-style-type: none"> - Dessins pour expliquer l'immunité collective - Ne pas prendre l'exemple de la coqueluche avec la stratégie cocooning (peu efficace en pratique)

5	La controverse médiatisée entre la sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B : différence entre relation temporelle et relation de causalité, historique de la controverse, données scientifiques.	<ul style="list-style-type: none"> - Frise chronologique - Chiffres avec SEP chez les vaccinés et les non vaccinés
6	Les effets indésirables du vaccin contre la grippe : dédramatiser les effets indésirables "attendus" et non graves.	<ul style="list-style-type: none"> - Sous forme d'une BD
7	La vaccination contre les papillomavirus chez l'adolescent : expliquer l'intérêt de la vaccination, le mode de transmission de la maladie, les conséquences, aborder la sexualité et les Infections Sexuellement Transmissibles (IST).	<ul style="list-style-type: none"> - Fiche un peu graphique - Style "jeune" avec humour - Mettre très peu de texte

Propositions finales retenues à l'issue de la réunion de synthèse.

Création des fiches d'informations

Respect des étapes du guide de la HAS

Sur les 14 étapes préconisées par la HAS dans le guide « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé »^[29] :

- 11 ont été respectées entièrement.
- 1 a été réalisée partiellement. En effet, les besoins et les attentes des médecins généralistes et des pédiatres ont été recueillis mais pas ceux des patients.
- 2 n'ont pas été réalisées. A savoir, tester la compréhension et la présentation de l'information auprès d'un échantillon de patients et d'usagers ainsi qu'évaluer l'impact du document.

Réflexion sur la réalisation des fiches

PB, FB, JL et BBH se sont ensuite réunies le 13 février et le 20 février 2022. Lors de ces réunions, le contexte de la thèse ainsi que les propositions finales de fiches retenues à l'issue de la réunion de synthèse ont été expliqués à la graphiste. Chaque proposition de fiche a fait l'objet d'une réflexion collective autour du visuel et du contenu. Chaque fiche a fait l'objet d'un prototype manuscrit (*annexe 13*). Les éléments graphiques ont dans un premier temps été réalisés par la graphiste. La mise en page de chaque fiche a ensuite été validée de façon collégiale entre PB, FB, JL et la directrice de thèse.

Généralités sur les fiches

La rédaction de chacune des fiches a respecté les différents critères détaillés dans le cahier des charges (*annexe 8*).

Un modèle commun de mise en page a été défini afin de garder une cohérence au sein de l'ensemble des fiches :

- Format A4, portrait ;
- Tenant sur une page ;
- Titre en haut à droite ;
- Logo en haut à gauche ;
- Introduction en dessous du titre ;
- Conclusion en fin de page ;
- Sources, nom des auteurs, nom de l'illustrateur, date de réalisation de la fiche et nom du relecteur en bas ;
- Typographie homogène ;
- Style de graphisme épuré et homogène.

Les fiches ont été pensées afin d'être disponibles en couleur sur le site Vaccinlic tout en gardant un aspect visuel attractif une fois imprimées en noir et blanc.

Fiche - Vaccination contre les infections aux papillomavirus humains

- Public : adolescents.
- Contenu structuré en trois parties :
 - Première partie : principe de transmission et recommandation de la vaccination ;
 - Deuxième partie : explication simplifiée de la clairance virale et des complications possibles d'une infection chronique à HPV ;

- Troisième partie, relative à la sexualité : importance du consentement réciproque et du port du préservatif.
- Visuel : fiche ludique, avec de nombreuses illustrations et peu de texte. La troisième partie est illustrée par un échange de textos entre adolescents.

Fiche - Utilité du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

- Public : parents.
- Contenu : Au sein d'une première partie, chaque maladie a été détaillée selon un même modèle : type de maladie (virus / bactérie), mode de transmission, symptômes de la maladie, complications de la maladie, personnes à risque et quelques données épidémiologiques. La seconde partie détaille les données d'efficacité du vaccin, plus précisément son impact sur la rougeole.

La troisième partie expose les effets indésirables possibles de la vaccination et infirme le lien avec les effets secondaires médiatisés tels que l'autisme.
- Visuel : Dans la première partie, la rougeole, la rubéole et les oreillons ont été représentés de manière stylisée. Les caractéristiques de chaque maladie ont été détaillées sous forme d'une carte d'identité.

Fiche - Vaccination contre la grippe : utilité et effets indésirables

- Public : personnes éligibles à la vaccination antigrippale.
- Visuel : bande dessinée à 6 planches.
- Contenu : discussion entre un grand père et sa petite fille enceinte avec des interventions d'un personnage médical pour apporter des précisions.

- Première planche : le grand-père évoque sa vaccination antigrippale annuelle ;
- Deuxième planche : description des effets indésirables attendus de la vaccination antigrippale ;
- Troisième planche : représentation du grand-père hospitalisé pour la grippe ;
- Quatrième planche : interrogation concernant la vaccination antigrippale chez la femme enceinte ;
- Cinquième planche : explication de l'intérêt de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte ;
- Sixième planche : fin de la discussion, invitant le lecteur à en parler avec son médecin.

Fiche - Utilité du vaccin hexavalent

- Public : population générale.
- Contenu : chaque maladie a été détaillée selon un même modèle : type de maladie (virus / bactérie), mode de transmission, symptômes de la maladie, complications de la maladie, notion de maladie immunisante et quelques données épidémiologiques.
- Visuel : les 6 maladies couvertes par le vaccin hexavalent ont été représentées de manière stylisée. Les caractéristiques de chaque maladie ont été détaillées sous forme d'une carte d'identité. Afin de diminuer la quantité de texte, des pictogrammes ont été créés par la graphiste pour illustrer les différents modes de transmission et la notion de contagiosité.

Fiche - Vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques : la controverse

- Public : population générale.
- Contenu : historique de la controverse sur la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.
- Visuel : frise chronologique pour mettre en évidence de façon claire les dates clés et événements ayant abouti à cette controverse.

Fiche - Adjuvants et autres composants d'un vaccin

- Public : population générale.
- Contenu : explication des différents composants du vaccin (dont une partie sur l'aluminium) et leur rôle. Comparaison des taux d'aluminium absorbés par l'alimentation, par la vaccination et le taux maximal toléré.
- Visuel : seringue centrale illustrant un vaccin. Graphique illustrant la comparaison.

Fiche - Fonctionnement d'un vaccin et de l'immunité collective

- Public : population générale.
- Contenu structuré en trois parties :
 - Première partie : fonctionnement du vaccin ;
 - Deuxième partie : les différents types de vaccin ;
 - Troisième partie : explication de l'immunité collective.
- Visuel : fiche illustrée par des schémas explicatifs, peu de texte.

- Première partie illustrée par trois schémas : les défenses immunitaires schématisées par des boucliers et les cellules mémoires schématisées par un “super bouclier” avec des lunettes.
 - Premier schéma : vaccination d’un individu, appelé “A” contre une maladie, appelée “M”. Le patient A reçoit le vaccin (composé de l’antigène de “M”). Celui-ci déclenche une réponse immunitaire avec l’arrivée massive d’anticorps “boucliers”. De plus, ce contact permettait la production de cellules mémoires schématisées sous la forme de “supers boucliers avec des lunettes”.
 - Second schéma en l’absence de vaccination : stimulation du système immunitaire d’un deuxième individu, appelé “B” à la suite d’un contact avec la même maladie “M”. Le patient B devient symptomatique car le système immunitaire met un certain temps avant de combattre la maladie.
 - Troisième schéma : le patient A, vacciné est en contact avec le patient B, malade. Les défenses immunitaires de A sont mobilisées rapidement grâce aux cellules mémoires “super bouclier” qui ont reconnu le virus. L’individu A neutralise le virus et n’est donc pas symptomatique.

Vaccin Clic^{Me}LA VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS
À PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

INTRODUCTION

Les Papillomavirus Humains (HPV) sont des virus responsables de la plus fréquente des **Infections Sexuellement Transmissibles** (IST). Ils se transmettent par contact sexuel, avec ou sans pénétration lors des rapports oraux, vaginaux ou anaux.

TRANSMISSION



Le port de préservatif ne protège pas totalement contre l'infection par les HPV

En France, la vaccination contre les HPV est recommandée chez les jeunes filles depuis 2007. En 2019, elle a été étendue à tous les jeunes de plus de 11 ans, filles et garçons.

RISQUES

L'infection a lieu dans les premières années de la vie sexuelle, parfois dès le premier rapport. Dans la grande majorité des cas, le virus est éliminé spontanément du corps.

Dans une faible proportion, le virus persiste et peut entraîner des verrues (appelées condylomes) ou des lésions précancéreuses pouvant dégénérer en cancers.



Le vaccin utilisé actuellement est le Gardasil 9, il protège contre la majorité des HPV responsables de lésions. Une infection reste possible, totalement asymptomatique initialement et d'évolution lente, d'où l'intérêt du dépistage du cancer du col de l'utérus à partir de 25 ans.

Sur 10 hommes et/ou femmes sexuellement actifs, 8 sont exposés aux HPV dans leur vie.

CONSENTEMENT

Ça va ? J'arrête pas de penser à ce soir...

Moi aussi... même si j'ai un peu peur...

Tu vas, je ne te forcera jamais à faire ce que tu ne veux pas, et à tout notre temps. ❤️



N'oublie pas les préservatifs 😊



Le consentement, c'est aussi pouvoir dire non à n'importe quel moment ! Il faut se sentir assez en confiance avec son ou sa partenaire pour lui dire ce que l'on ressent.

Le préservatif est le seul moyen de se protéger contre les autres infections sexuellement transmissibles comme le virus du sida ou les hépatites par exemple. Ils sont remboursés sur prescription médicale.

CONCLUSION

Le vaccin contre les infections à HPV est le seul moyen de protection efficace connu à ce jour contre cette IST. Des études de qualité portant sur des dizaines de milliers de femmes vaccinées ont montré une diminution des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

SOURCES : <https://vaccin clic.com/> / Falcao M, Castañon A, Nilala B, Cecchi M, Seidan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 4 (46c) 2021
Date de création : mai 2023 / Auteurs : P. BALONSAK, F. BERTRAND, J. LEGRAND, Geophisio - B. BERTRAND-HUE, Releumeur - Dr J. TILLY

Vaccin Clic[®]L'UTILITÉ DU VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE,
LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE

INTRODUCTION


La rougeole, les oreillons et la rubéole sont des maladies virales très contagieuses et n'ayant actuellement aucun traitement spécifique. Une personne infectée par une de ces maladies est ensuite protégée contre celle-ci.



ROUGEOLE

Personnes à risque : enfants de moins de 5 ans principalement

Transmission : 




 1 personne contaminée peut en infecter une vingtaine.

La plus grave de ces trois maladies. Dans les pays en voie de développement, 1 personne infectée sur 10 en meurt.

Symptômes : fièvre, toux, yeux rouges, boutons, fatigue.

Complications : otite, laryngite, infection et détresse respiratoire, atteinte cérébrale grave (encéphalite), 1 personne sur 3 est hospitalisée.

LÉGENDE

-  Transmission par projection de gouttelettes lors de la toux, éternuement
-  Peu contagieux
-  Très contagieux



OREILLONS


Transmission :  

Symptômes : 1 personne sur 3 asymptomatique. Gonflement des glandes salivaires, ganglions, fatigue, fièvre.

Complications rares : méningite, surdité, inflammation du pancréas et des testicules pouvant entraîner une stérilité, avortement spontané en début de grossesse.



RUBÉOLE

Transmission :   transmission à travers le placenta chez la femme enceinte.

Symptômes : peu symptomatique (Fièvre, boutons, ganglions).

Personnes à risque : femme enceinte

Complications : avortement spontané en début de grossesse, malformations graves chez le fœtus.



La vaccination contre le ROR est très efficace :

à plus de 80% pour les oreillons et la rubéole et jusqu'à 96% pour la rougeole.

Dans le monde, 20 millions de décès ont été évités en 10 ans entre 2002 et 2012 grâce à la vaccination contre la rougeole.

Les effets secondaires de la vaccination :

Très rares convulsions fébriles : risque plus faible qu'après une infection naturelle par les virus.

Des études réalisées sur des millions d'enfants ne retrouvent pas de lien entre la vaccination et le développement d'un asthme, d'allergies, d'autisme, ou d'autres maladies.

En France :

Suite à l'introduction de la vaccination contre le ROR en 1983, le nombre de cas de rougeole est passé de plus de 200 000 en 1985 à environ 2600 en 2019. La couverture vaccinale s'améliore mais reste insuffisante : en 2019, seulement 83,6% des français sont complètement vaccinés contre le ROR. D'ailleurs, plusieurs recrudescences ont eu lieu : en 2011, touchant près de 15 000 personnes et dans une moindre mesure en 2018 et 2019. **Parmi les malades, 8 personnes sur 10 n'étaient pas vaccinées.**

CONCLUSION

La sécurité de la vaccination ROR a été largement étudiée et démontrée. Elle a permis une nette diminution du nombre de cas, des complications et de la mortalité liés aux infections. La rougeole, les oreillons et la rubéole pourraient théoriquement être éradiquées par la vaccination, si au moins 95% de la population mondiale est vaccinée.

SOURCES : <https://vaccin clic.com/> / <https://vaccination-info-service.fr/>

Date de création : mai 2022 / Auteurs : P. BALDYSIAK, F. BERTRAND, J. LEGRAND, Graphiste : B. BERTRAND-HLE, Relecteur : Dr A. TILLY.

Vaccin Clic[®]

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE : UTILITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES

INTRODUCTION

La grippe est une infection respiratoire virale très contagieuse. Elle se transmet par toux, éternuement ou par contact avec des mains ou objets contaminés. Chaque année en France, la grippe saisonnière touche 2 à 8 millions de personnes et est responsable d'environ 10 000 décès.



En effet ...



La femme enceinte est une personne à risque de faire une forme grave. La vaccination a prouvé son efficacité (études de qualité, sur des centaines de milliers de femmes). Elle réduit la mortalité chez les mamans et diminue le nombre de naissances prématurées. Il n'y a **aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le bébé.**



CONCLUSION

La grippe est généralement bénigne mais pénible (fièvre, nez qui coule, mal à la gorge, douleurs musculaires, toux, mal de tête, fatigue importante). Elle dure 4 à 7 jours. Elle peut entraîner des complications graves, parfois mortelles chez les personnes vulnérables. **Le vaccin réduit le risque d'être contaminé et de faire une forme grave mais n'empêche pas d'avoir la grippe.** La vaccination est recommandée chez les plus de 55 ans, les femmes enceintes et les personnes ayant une maladie chronique (asthme, diabète, bronchite chronique ...), quel que soit leur âge.

SOURCES : www.vaccin Clic.com / www.vaccination-info-service.fr / Lu Q, Zhong TY, Burdun FK, Chen C. One « misunderstanding » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 9 avr 2021;21(1):703.
Date de création : mai 2022 / Auteurs : P. BALDYSIAK, F. BERTRAND, J. LEGRAND, Graphiste : S. BERTRAND-HUE / Rédacteur : D' A.TILLY

INTRODUCTION

Le vaccin hexavalent protège contre six maladies qui peuvent avoir des conséquences graves voire mortelles.

LÉGENDE



Transmission par projection de gouttelettes lors de la toux, éternuement...



Transmission par contact avec aliments/ eau/ mains/ objets contaminés



Transmission par voie sexuelle ou sang infecté



Peu contagieux
Très contagieux



Immunisant ou non : une personne infectée par une maladie immunisante est ensuite protégée contre celle-ci



TÉTANOS

Bactérie retrouvée dans le sol, résistante.

Transmission :



entre une plaie et le sol/objets contaminés.

Symptômes : spasmes et contractures musculaires graves.

Complications : convulsions, asphyxie, mortelle chez 1 personne sur 3.



Comme la bactérie se trouve dans la terre, la maladie ne peut pas être éradiquée.



DIPHTÉRIE

Bactérie retrouvée chez les humains et certains animaux.

Transmission :



Symptômes : forme spécifique d'angine, fièvre, maux de tête, ganglions, parfois ulcérations de la peau.

Complications : atteinte du cœur, des nerfs pouvant causer une asphyxie ou paralysie.



Possible réinfection par une autre espèce.



HÉPATITE B

Virus strictement humain.

Transmission :



plus rarement lors de l'accouchement.

Symptômes : atteinte du foie, asymptomatique le plus souvent.

Complications : cirrhose, cancer du foie, hépatite fulminante (1 personne sur 100 le plus souvent mortelle).



En 2019, dans le monde, 820 000 décès étaient causés par une infection à hépatite B.



COQUELUCHE

Bactérie.

Transmission :



1 personne atteinte en contamine 15 en moyenne.

Symptômes : nez qui coule, toux intense et prolongée, crises respiratoires.

Complications : chez les nourissons de moins de 3 mois : infection pulmonaire, détresse respiratoire, convulsions. Séquelles dans 1 cas sur 3 et mortelle dans 1 cas sur 3.



Immunité d'environ 10 à 15 ans. Responsable de 300 000 décès/an chez des enfants dans le monde.



HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Bactérie strictement humaine.

Transmission :



Symptômes : otites, conjonctivites, surinfections bronchiques.

Complications : septicémie, infection pulmonaire, méningite avec risque de séquelles. Peut être mortelle, surtout chez les jeunes enfants.



Responsable de plus de 8 millions de cas graves chez l'enfant de moins de 5 ans dans le monde avant la vaccination.



POLIOMYÉLITE

Virus résistant, strictement humain.

Transmission :



Symptômes : asymptomatique dans 9 cas sur 10. Rarement : fièvre, fatigue, courbatures, maux de tête, troubles digestifs.

Complications : méningite, paralysies avec séquelles graves, peut être mortelle.



Principale cause de handicap chez l'enfant avant la vaccination. Elle pourrait être éradiquée avec une couverture vaccinale suffisante.

CONCLUSION

Un vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite existe depuis plus de 70 ans, son efficacité et sa sécurité sont démontrées. Grâce à lui, ces maladies ont quasiment disparu en France. La vaccination contre l'hépatite B, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* a permis également de diminuer considérablement le nombre de cas et la mortalité due à ces maladies.

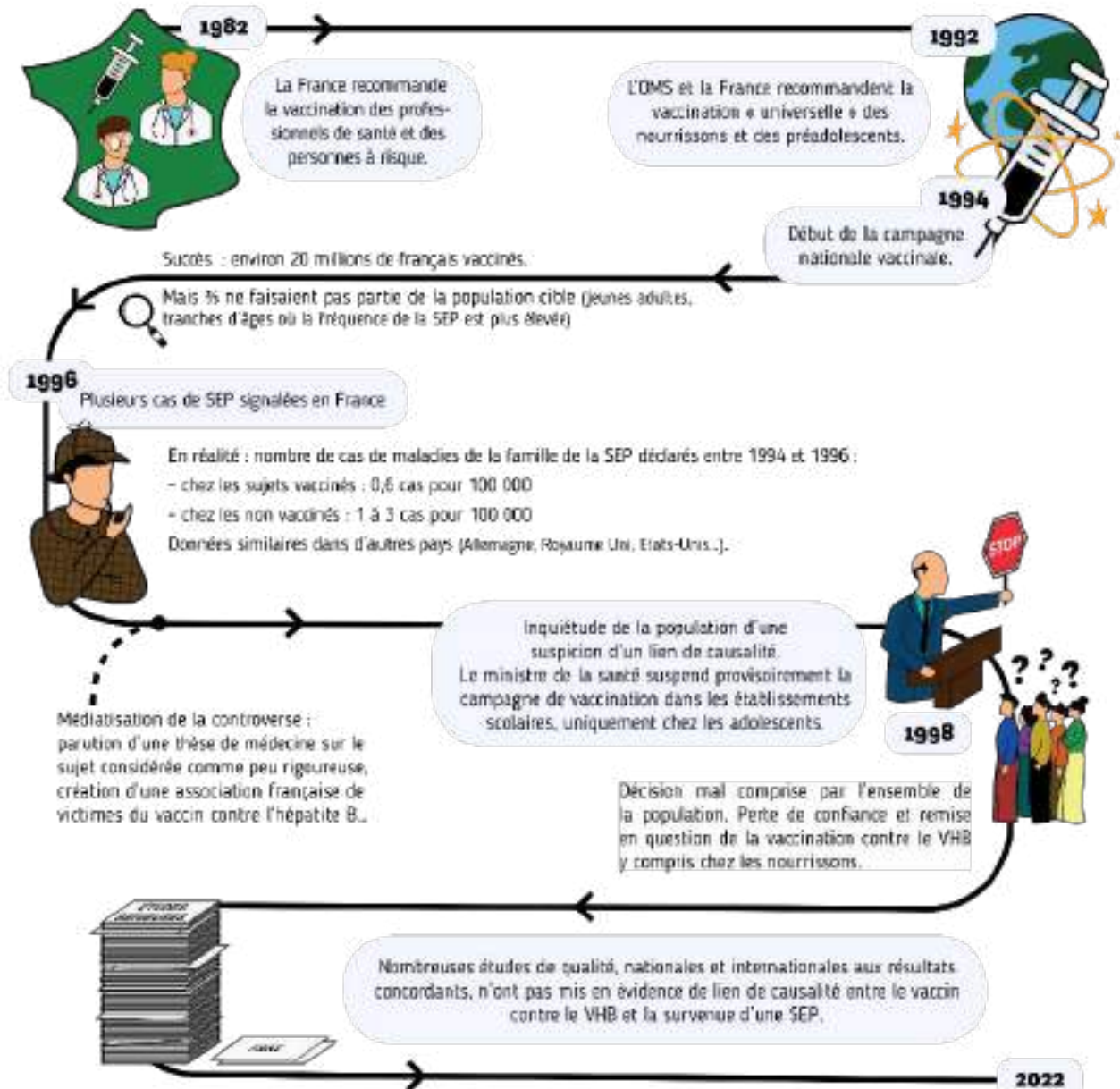
SOURCES : <https://vaccin.clic.com/> / <https://www.infvac.ch/dictum-m-marc/publications/1424-fiche-hexavalent/ile> ; <https://www.inserm.fr/dossier/coqueluche/>
Date de création : mai 2022 / Auteurs : P. BALDYSAK, F. BERTRAND, J. LÉGRAND, Graphiste : B. BERTRAND-HUE, Relecteur : Dr A. TILLY.

Vaccin Clic[®]

VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES : LA CONTROVERSE

INTRODUCTION

Depuis le début de la vaccination, plusieurs controverses sont apparues. Celle concernant la vaccination contre l'hépatite B (VHB) et la sclérose en plaques (SEP) est l'une des plus médiatisées. Voici son histoire :



CONCLUSION

Le bénéfice du vaccin contre l'hépatite B a été largement prouvé : il a permis de diminuer le nombre de cas d'hépatite B et ses complications (hépatite fulminante et cancer du foie). En France, en 2019, 90% des enfants ont reçu 3 doses du vaccin contre le VHB à 24 mois (contre 27,5% en 1998). Aucun cas de SEP n'a été à ce jour signalé chez les moins de 25 mois.

SOURCES : <https://vaccin clic.com/> / <https://www.santepubliquefrance.fr/dossier-ministres-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-hepatite-b-par-groupe-d-age> / <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/> / <https://www.assemblee-nationale.fr>

Date de création : mai 2022 / Auteurs : P. BALDYSAK, F. BERTRAND, J. LEGRAND. Graphisme : B. BERTRAND-HUE. Relecteur : Dr A. TILLY.

Vaccin Clic[®]

FONCTIONNEMENT D'UN VACCIN ET DE L'IMMUNITÉ COLLECTIVE

INTRODUCTION

Le vaccin stimule le système immunitaire contre une maladie spécifique. Cela permet de la mémoriser pour se protéger en cas de contact ultérieur.

TYPE DE VACCIN

Vaccin vivant atténué



virus/bactérie
à virulence
atténuée

ex : vaccin contre la rougeole

Vaccin inactivé, à sous unité



composé d'une
partie d'un virus/
bactérie (toxine,
protéine, ARN, ADN)

ex : vaccin contre les HPV

Vaccin inactivé entier



virus/bactérie
"mort"

ex : vaccin contre la coqueluche

FONCTIONNEMENT DU VACCIN



Antigène = composant d'un virus ou
d'une bactérie capable de déclencher une
réaction ciblée du système immunitaire

Anticorps = protéine de défense
produite par les globules blancs en
réponse à un contact avec un antigène.

- **A** se vaccine contre **M**.
- Stimulation du système immunitaire : production d'anticorps spécifiques contre l'antigène de **M**.
- Mise en mémoire dans le système immunitaire de **A**.



- **M** infecte **B**.
- Réaction immunitaire lente, multiplication de **M**.
- Infection : apparition de symptômes.



- **A** en contact avec **B** malade.
- Reconnaissance immédiate de **M** par le système immunitaire de **A**.
- Production rapide d'anticorps.
- Neutralisation du virus : pas de symptôme.

IMMUNITÉ COLLECTIVE

Personne n'est vaccinée



Un malade contagieux



Propagation et épidémie



Quelques vaccinés



Un malade contagieux



Les vaccinés sont protégés



Majorité vaccinée



Un malade contagieux



Pas de propagation



LEGENDE



La vaccination protège les individus vaccinés et indirectement ceux plus vulnérables, ou ceux qui ne peuvent pas se faire vacciner. L'immunité de groupe permettrait d'éradiquer certaines maladies si la couverture vaccinale était supérieure à 95%.

Plus la couverture vaccinale contre une maladie est élevée, plus on réduit le nombre de malades.

SOURCES : <https://accrandon-info-service.fr/questions-frequentes/questions-generales-sur-la-vaccination/composition-des-vaccins> / <https://www.guideavoie.org/sante/fr/quest-ce-que-la-vaccination>

Date de création : mai 2022 / Auteurs : P. BALDYSAK, F. BERTRAND, J. LEGRAND, Graphisme : B. BERTRAND-HUE, Réviseur : D. À TILLY.

Mise à jour du site VaccinClic

Historique du site

Le site VaccinClic ^[27] a été créé par Antoine ANDRE et Corentin MERLE en juin 2017 et ouvert à tous les internautes depuis le 18 novembre 2018. L'objectif de VaccinClic est d'apporter des informations scientifiques fiables de manière indépendante et objective, aux professionnels de santé pour répondre aux doutes du patient sur la vaccination. Le site web est disponible à l'adresse suivante : www.vaccin clic.com.

Contenu du site VaccinClic

La page d'accueil

The screenshot shows the homepage of VaccinClic. At the top left is the logo '1 Vaccin Clic' with the tagline 'Une réponse scientifique aux idées reçues du patient sur la vaccination'. To the right is a search bar labeled '4 Recherche'. Below this is a navigation menu labeled '2' with items: 'Accueil', 'Freins à la Vaccination', 'Fiches patients', 'A propos', and 'Liens utiles'. The main content area is a grid of six cards labeled '3', each with an icon and a title: 'La vaccination' (illustration of a doctor and patient), 'Maladie, efficacité et composition des vaccins' (illustration of a vaccine vial and a graph), 'Refus de se faire vacciner' (illustration of a vaccine vial with a prohibition sign), 'Politique, économie et lobbying' (illustration of a classical building with a dollar sign), 'Effets secondaires médiatisés' (illustration of a TV screen with a skull and crossbones), and 'Peur du vaccin' (illustration of a vaccine vial and a microscope). Below the grid is a yellow banner that reads 'SITE EXCLUSIVEMENT DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTE'. Underneath is a section titled '5 Votre patient a des doutes au sujet de la vaccination ?' which contains a paragraph about the site's purpose and research methodology. At the bottom is a red-bordered box labeled '6' containing a list of disclaimers and methodological notes.

1 Vaccin Clic
Une réponse scientifique aux idées reçues du patient sur la vaccination

4 Recherche

2 Accueil Freins à la Vaccination Fiches patients A propos Liens utiles

3

- La vaccination
- Maladie, efficacité et composition des vaccins
- Refus de se faire vacciner
- Politique, économie et lobbying
- Effets secondaires médiatisés
- Peur du vaccin

SITE EXCLUSIVEMENT DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

5 Votre patient a des doutes au sujet de la vaccination ?

Ce site a pour objectif d'aider les professionnels de santé à répondre aux doutes du patient sur la vaccination, en leur indiquant les preuves scientifiques existantes pour appuyer leurs arguments. Le contenu du site constitue le travail de thèse de deux internes en médecine générale. La méthode de recherche s'appuie sur un premier travail de thèse ayant effectué une revue systématique de la littérature sur les freins à la vaccination des patients.

6

- 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** indispensables pour interpréter les principaux résultats cités.
- Le contenu du site ne se **substitue pas à la responsabilité de prescription du prescripteur**.
- **INDEPENDANCE** financière et intellectuelle.
- **ABSENCE DE CONFLITS D'INTERETS** : les deux auteurs du site n'ont aucun conflit d'intérêts.

La page d'accueil est composée des éléments suivants :

- ① Logo du site
- ② Barre de navigation
- ③ Menu contenant l'ensemble des freins à la vaccination organisé en 6 rubriques différentes
- ④ Moteur de recherche interne
- ⑤ Rappel de l'objectif du site et la population cible
- ⑥ Méthodologie et mentions légales

Les synthèses “En Bref” et les synthèses narratives

Lorsque l'utilisateur clique sur un frein du menu (③ sur la page d'accueil), une page intitulée “En Bref” s'affiche. Chaque page “En Bref” contient un résumé des arguments scientifiques pour répondre rapidement au frein exprimé par le patient hésitant à se faire vacciner.

La synthèse narrative complète et détaillée réalisée pour chaque frein à la vaccination est accessible en cliquant sur l'encadré “pour plus d'informations”.

Chaque synthèse narrative reprend les résultats de la revue systématique réalisée pour chaque frein, ainsi que les données de littérature grise. Plus de 600 références de littérature grise ont été consultées.

Au total, ont été mise à jour :

- 43 synthèses narratives (*annexe 9*) :
 - 37 synthèses répondant à un frein à la vaccination ;
 - Les avantages de la vaccination ;
 - Épidémiologie vaccinale ;

- Lexique ;
 - Mesure de l'efficacité vaccinale ;
 - Le coût des vaccins et de la politique vaccinale ;
 - A propos.
- 39 synthèses "En Bref" (*annexe 10*).

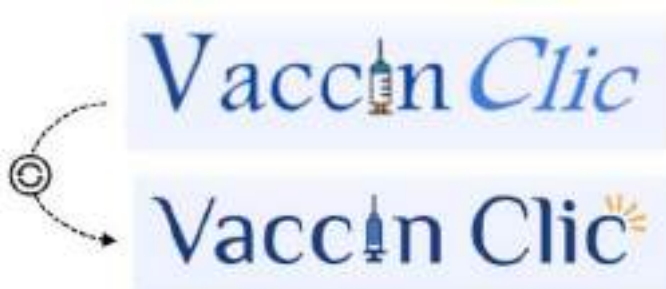
Programmation : importer les fiches et les synthèses narratives

La mise à jour du site a été réalisée en suivant les mêmes étapes et le même langage (CSS et HTML) de programmation que ceux utilisés par AA et CM à l'occasion de leurs travaux de thèse ^{[25], [26]}.

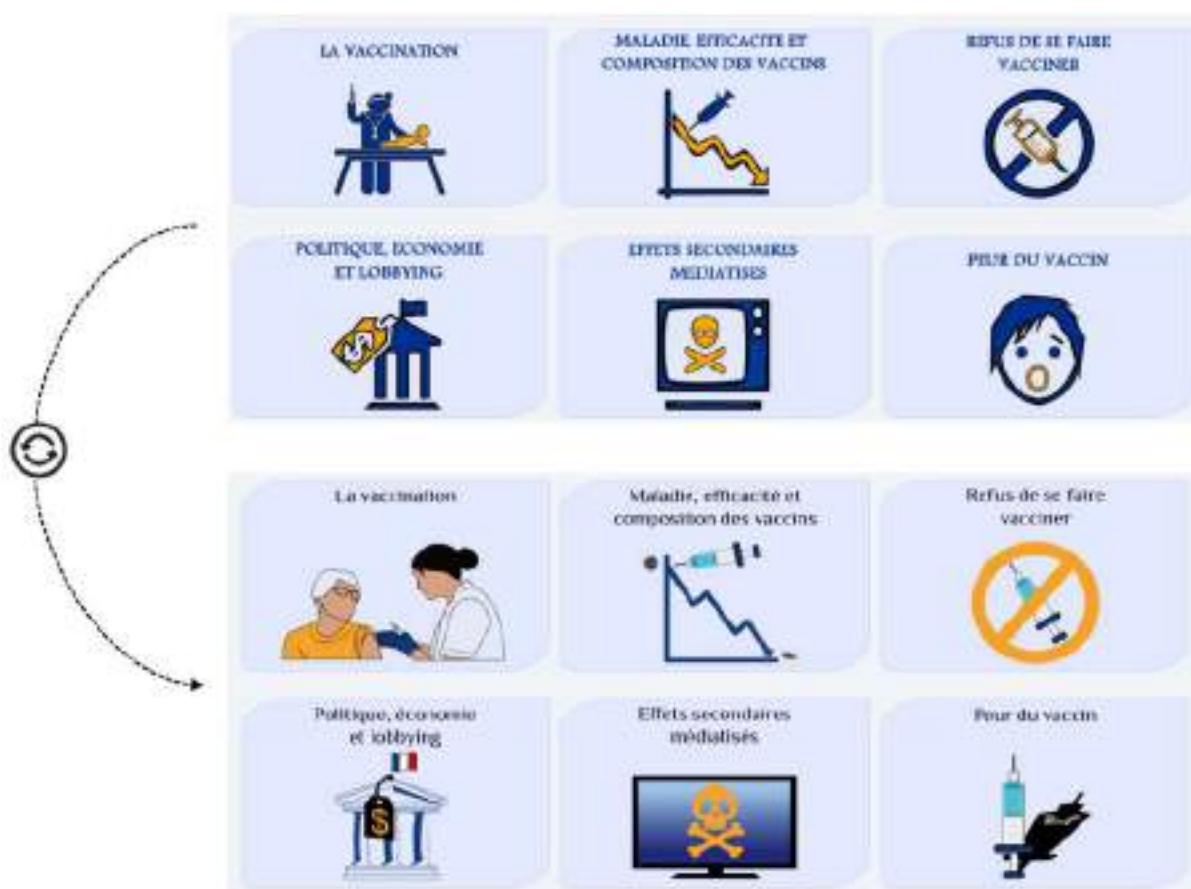
Design du site

Le template du site web, choisi par AA et CM n'a pas été modifié. Un template est un modèle qui définit le graphisme et le design général afin d'homogénéiser le contenu d'un site web. Cependant, plusieurs modifications ont été apportées au site :

- Le logo VaccinClic a été repensé par la graphiste.



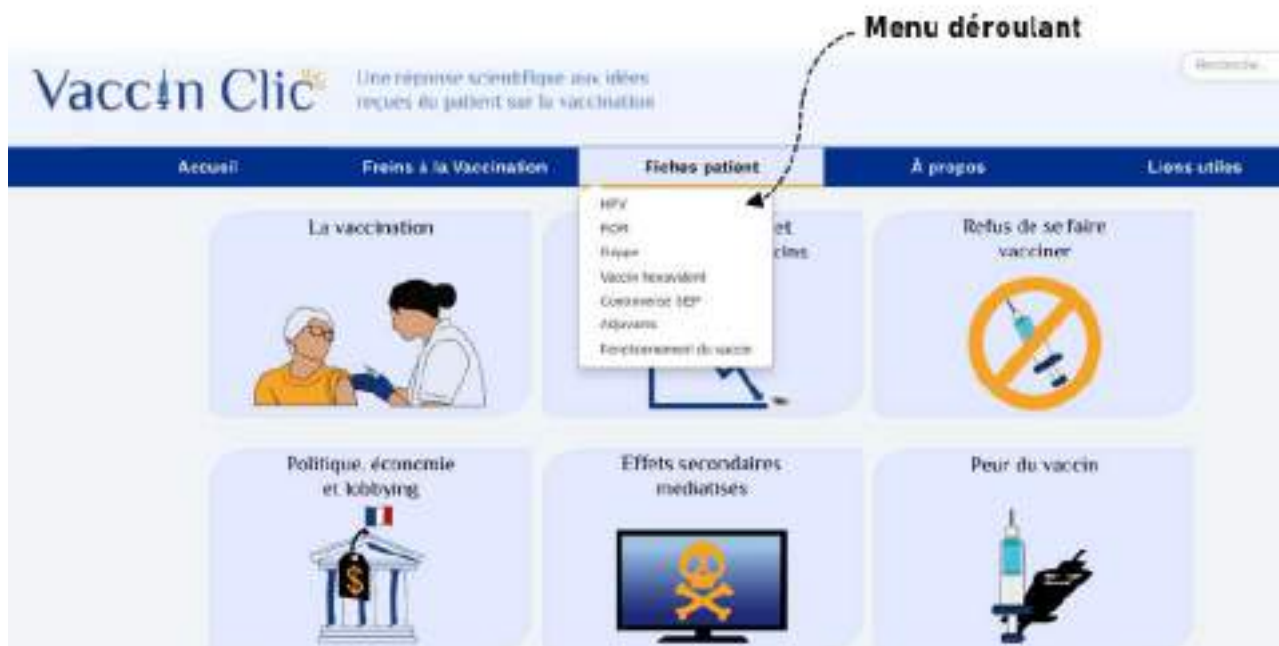
- De nouveaux logos sur la page d'accueil ont été créés par la graphiste.



- De nouveaux logos ont été créés pour les onglets “Maladie”.



- Suppression de la rubrique “Nouveauté” dans la barre de navigation. Le contenu de cette rubrique est transféré dans la partie “À propos”.
- Création d’une rubrique “Fiches patient” dans la barre de navigation.
- Création d’un menu déroulant permettant un accès direct à chacune des fiches.



DISCUSSION

Forces d'un travail collectif

Cette thèse est le fruit d'une collaboration entre trois thésardes. PB et JL ont débuté leurs travaux de recherche en novembre 2019. Devant l'étendue du projet et la volonté de réaliser un travail de qualité avec une méthodologie rigoureuse, FB les a rejointes en avril 2020. Durant ces deux ans et demi, PB, FB et JL ont participé activement et équitablement aux recherches, ayant permis une dynamique de travail positive et enrichissante.

Un journal de bord a été tenu jusqu'à la soutenance de thèse afin de tracer l'ensemble des étapes et des réflexions des thésardes (*annexe 14*).

Les compétences et les qualités complémentaires de chacune des thésardes ont été mises à profit tout au long du projet. La créativité et le perfectionnisme de JL ont été utiles à la réalisation des diaporamas et de schémas de qualité. Le journal du bord et les différentes modalités administratives ont été gérés par PB. Sa persévérance lui a permis d'acquérir très rapidement des compétences en codage, indispensables à la mise à jour du site. Quant à FB, ses compétences en anglais et en informatique ont été essentielles à la réalisation de la revue de littérature et à la mise à jour du site VaccinClic.

Groupe nominal et réunion de synthèse

Les principaux résultats

A l'issue de la réunion de synthèse réunissant pédiatres et médecins généralistes ayant participé aux groupes nominaux, 7 propositions de fiches ont été retenues :

- Fiche sur les adjuvants : rôle, intérêt et utilité des adjuvants (dont un focus sur l'aluminium), comparaison avec l'alimentation.
- Fiche "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" avec le vaccin hexavalent : maladies anciennes, complications des maladies.
- Fiche "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" contre la rougeole, les oreillons et la rubéole : maladies anciennes, complications des maladies.
- Fiche sur le fonctionnement du vaccin et l'immunité collective : parler très brièvement des différents types de vaccin, explication du principe de l'immunité collective.
- Fiche sur la controverse médiatisée entre la sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B : différence entre relation temporelle et relation de causalité, historique de la controverse, données scientifiques.
- Fiche sur les effets indésirables du vaccin contre la grippe : dédramatiser les effets indésirables "attendus" et non graves.
- Fiche sur la vaccination contre les papillomavirus chez l'adolescent : expliquer l'intérêt de la vaccination, le mode de transmission de la maladie, les conséquences, aborder la sexualité et les IST.

Forces de la méthode du groupe nominal

Initialement, la méthode qualitative par entretiens semi-dirigés avait été choisie. Après participation à un atelier de recherche qualitative animé par le Dr Michel CUNIN en juin 2020, la méthode du groupe nominal a finalement été retenue. En effet, cette méthode, fiable et reconnue semblait la plus adaptée pour répondre à la problématique. Elle favorise l'expression individuelle des participants, qui peuvent s'exprimer librement dans un cadre bien défini. De plus, elle permet de limiter les effets néfastes de la dynamique de groupe tels que l'effet leadership ou la monopolisation du débat par un individu ou un sous-groupe.

Pour pallier leur manque d'expérience, les thésardes se sont préalablement formées au groupe nominal. De plus, un groupe nominal "test" a eu lieu en amont des réunions afin de s'exercer à gérer un groupe, tester les différents outils et de remédier aux potentiels problèmes logistiques.

Afin de permettre un déroulement fluide des réunions, un rôle a été attribué au préalable à chaque thésarde. Le groupe nominal s'est déroulé sans modification du protocole. Ainsi, la validité interne semble optimale.

Forces de la question nominale

La question nominale a été définie par FB, PB, JL et leur directrice de thèse. Elle a été expérimentée auprès d'un groupe test. Les différents avis ont permis de reformuler la question nominale en amont des réunions. La version finale était simple et claire, ce qui a permis d'obtenir des réponses ciblées et pertinentes.

Choix du seuil de propositions à retenir

Il n'existe pas de consensus concernant le seuil de propositions à retenir à l'issue d'un groupe nominal. Il a donc été choisi selon les modalités suivantes :

- Le nombre maximal de fiches réalisables en pratique a été fixé à 10, après discussion entre les 3 thésardes.
- La répartition du nombre de propositions devait être identique entre chaque spécialité.

Il a donc été décidé a priori, de fixer ce seuil à 5 propositions pour chacun des deux groupes nominaux.

Néanmoins, parmi les propositions non retenues, certaines ont recueilli un nombre conséquent de points (priorité) et de votes (popularité).

- La proposition N°5 intitulée : "Fiche confiance : parler des laboratoires, autorités sanitaires, et du côté financier" a récolté 14 points et a été citée 4 fois.
- La proposition N°11 intitulée : "Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner : fiche plutôt générale avec frise chronologique. Expliquer l'utilité des vaccins proposés par rapport à l'âge, du nourrisson à la personne âgée" a récolté 11 points a été cité 4 fois.

Durée du groupe nominal : biais cognitif

Il n'existait aucune contrainte de temps. Les sessions ont duré 2h45 pour le groupe nominal et 2h15 pour la réunion de synthèse. Elles ont été réalisées en soirée, ce qui a pu fatiguer les experts. Il peut donc exister un biais cognitif de type attentionnel.

L'échantillon : les biais de sélection

Le groupe d'experts était composé de médecins généralistes issus du réseau des 3 thésardes. En effet, la majorité des médecins généralistes recrutés était des anciens maîtres de stage lors des stages ambulatoires des thésardes ou des connaissances rencontrées lors de remplacements. Par la technique de recrutement dite de la boule de neige, d'autres médecins généralistes avaient été recrutés.

La représentativité de l'échantillon

La technique du groupe nominal nécessite de réunir entre 5 à 15 personnes. La taille de l'échantillon a été respectée lors des réunions. En effet, 12 médecins généralistes ont été réunis lors du groupe nominal. De plus, 5 médecins généralistes et 3 pédiatres ont participé à la réunion de synthèse.

L'échantillon a été raisonné sur l'âge, le sexe, le mode et le lieu d'exercice. Les difficultés de recrutement ont pu induire un biais de sélection. En effet, 8 médecins généralistes sur 12 étaient des hommes.

Les limites des réunions à distance

Les groupes nominaux ont été réalisés durant la pandémie de COVID-19. En raison du confinement et de la limitation des regroupements, les groupes nominaux ont été réalisés en visioconférence via la plateforme ZOOM. Les réunions en distanciel peuvent générer une perte de fluidité et de dynamisme. Afin de limiter ces risques, les participants avaient reçu en amont de la visioconférence un diaporama présentant le travail de thèse et expliquant le déroulement du groupe nominal (*annexe 5*).

En définitive, les experts ont fait preuve d'enthousiasme et ont tous participé activement.

L'étape du vote lors du groupe nominal a pu induire un biais de classement. En effet, chaque participant a dû attribuer un nombre de points à chacune des 5 propositions choisies dans un tableau Excel. Celui-ci était visible par tous les experts, en temps réel. Les premiers résultats de votes ont donc pu influencer les votes des autres participants. Pour limiter ce biais, une réflexion individuelle de quelques minutes avait été demandée à chaque participant avant de noter leurs votes dans le tableau. Cette modalité a été décidée en amont des réunions, avec la directrice de thèse.

L'autre possibilité envisagée pour limiter ce biais était de demander à chaque participant d'envoyer par mail son vote et de remplir secondairement le tableau. Cette deuxième option a finalement été écartée car elle pouvait exposer à un risque de biais de mémorisation et possiblement à une perte de données.

Validité externe

Une étude observationnelle descriptive ^[34], réalisée en 2017 par D. Bonfiglio et menée auprès de 1173 parents des Alpes-Maritimes, a analysé les déterminants de l'hésitation vaccinale. Parmi eux, la place des « informations négatives » relayées par les médias était prépondérante, notamment celles relatives au lien entre la SEP et la vaccination contre l'hépatite B ainsi que les informations sur la toxicité présumée des adjuvants.

Le caractère obligatoire ou non des vaccins était également cité parmi les déterminants. Certains vaccins étaient plus sujets aux hésitations, notamment le vaccin contre la grippe saisonnière et celui contre l'hépatite B.

Les résultats de cette étude concordent avec ceux du Baromètre santé 2020 ^[35] qui retrouvait une plus faible adhésion de la population pour les vaccins contre la grippe, l'hépatite B et les infections à HPV.

Ainsi, les thèmes retenus à l'issue des réunions abordent plusieurs déterminants majeurs de l'hésitation vaccinale retrouvés dans la littérature :

- Les vaccins qui sont le plus sujet à l'hésitation vaccinale.
- Les controverses médiatisées ayant un impact négatif sur la balance bénéfique/risque perçue.

Fiches d'informations

Les principaux résultats

Les propositions recueillies ont permis la création de 7 fiches patient répondant à une hésitation vaccinale exprimée en consultation :

- Vaccination contre les infections à papillomavirus humains.
- Utilité du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.
- Vaccination contre la grippe : utilité et effets indésirables.
- Utilité du vaccin hexavalent.
- Vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques : la controverse.
- Adjuvants et autres composants d'un vaccin.
- Fonctionnement d'un vaccin et de l'immunité collective.

Modèle adapté à la consultation

Ces fiches répondent aux besoins des professionnels de santé vaccinants. Elles ont été réfléchies pour être adaptées et utiles en pratique quotidienne :

- Un format A4 permet une impression facile, sans avoir à modifier les paramètres d'impression.
- Un format d'une seule page pour que le contenu ne soit pas trop long.
- Beaucoup d'illustrations et peu de texte pour attirer l'attention du lecteur et transmettre un message de façon ludique.
- Les fiches sont disponibles en couleurs et ont été pensées afin de rester intelligibles et attractives en impression noir et blanc.

Apport d'une expertise en matière de design

La principale force de ce travail était la participation d'une graphiste à l'élaboration des fiches. Il semblait primordial de collaborer avec une personne compétente dans le domaine du design et de la communication visuelle. En effet, seulement 10 % d'une information orale est retenue 3 jours après l'avoir entendue, contre 65 % si l'information est traduite en image ^[36]. Ainsi, la contribution de BBH a permis la création d'illustrations de qualité, outils performants de communication.

Par ailleurs, BBH, n'appartenant pas au corps médical, a également contribué à clarifier le contenu en le rendant accessible et compréhensible par le plus grand nombre.

Public cible : toucher le plus grand nombre

- Identification du lecteur

Certaines fiches ont été pensées pour que le lecteur appartenant à la population cible puisse s'identifier aux personnages représentés. C'est notamment le cas de la fiche sur la grippe représentant une conversation entre un grand-père et sa petite fille.

C'est également le cas pour la fiche sur les infections aux HPV. La représentation des personnages a été réfléchi de sorte qu'ils soient non genrés. Le but était de pouvoir cibler toutes les populations quel que soit leur orientation sexuelle (hétérosexuelle, homosexuelle ou pansexuelle) et leur genre (cisgenre, transgenre, non binaire ...). Cela transparait également lors de l'échange de messages entre les deux adolescents.

- Vulgarisation scientifique

La vulgarisation scientifique a été utilisée pour la rédaction de l'ensemble du contenu des fiches. Elle est définie comme « le fait d'adapter un ensemble de connaissances techniques, scientifiques, de manière à les rendre accessibles à un lecteur non spécialiste »^[37]. Pour cela, l'outil scolarius^[33] a été utilisé. Un langage courant a été adopté et le jargon médical a été reformulé. Cela a permis d'obtenir un langage compréhensible par le plus grand nombre.

La vulgarisation scientifique doit rendre l'information plus facile à comprendre sans tomber dans les dérives de la simplification, au risque de s'éloigner de la vérité scientifique^[37]. Les fiches étant réalisées par les 3 thésardes, sans relecture par un comité scientifique, il existe donc un risque de simplification.

Respect des critères de qualité

La conception des fiches s'est basée sur le guide "Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé", rédigé par la HAS (*annexe 7*). Les différentes étapes du guide sont présentées dans le tableau ci-dessous ainsi que celles réalisées lors du travail de thèse.

	Étapes du guide HAS	Travail de thèse
1	Analyser la pertinence de la demande	Étude d'acceptabilité de la thèse d'Antoine ANDRE et Corentin MERLE
2	Définir le thème, le public et le type de document	Fiches d'informations abordant les freins à la vaccination destinées aux patients Public précisé lors des groupes nominaux
3	Établir une stratégie de diffusion et de mise à disposition du document	Fiches disponibles dans un onglet dédié sur le site VaccinClic, d'accès gratuit

4	Identifier les données de la littérature et les évaluer	Données utilisées dans les fiches basées sur la revue systématique de littérature sur les freins à la vaccination (travail de thèse de FB)
5	Identifier les documents existants à l'intention du public sur le thème et les évaluer	Inventaire des fiches abordant le thème des vaccins disponible en annexe 1
6	Faire participer les patients et les usagers à l'identification de leurs besoins et de leurs attentes	Utilisation de la méthode du groupe nominal afin de recueillir les attentes des pédiatres et des médecins généralistes. Les attentes des patients n'ont pas été prises en compte dans l'élaboration des fiches.
7	Définir le contenu et la structure du document	Discuté et explicité par les professionnels lors des groupes nominaux et réunion de synthèse
8	Appliquer les conseils de rédaction et de présentation	Respect du cahier des charges rédactionnel (<i>annexe 6</i>), établi a priori
9	Choisir un support	Choix d'un support papier format A4
10	Concevoir une maquette	Conception de prototypes à la main lors des réunions avec la graphiste (<i>annexe 12</i>)
11	Tester la compréhension et la présentation de l'information auprès d'un échantillon de patients et d'usagers	Non réalisé
12	Finaliser le document	Après plusieurs réunions avec PB, FB, JL et la graphiste, la version finale de chacune des fiches a été validée par la directrice de thèse.
13	Diffuser le document	Fiches mises en ligne sur VaccinClic le 30/05/2022
14	Évaluer l'impact du document	Sera réalisé dans le cadre d'un futur travail de thèse

Comparaison du guide HAS et du travail de thèse ^[29].

La principale faiblesse du travail d'élaboration des fiches réside dans l'absence de recueil des attentes des patients lors de l'étape 6. En effet, par contrainte de temps et de charge de travail, les 3 thésardes ont fait le choix de n'étudier que les attentes des médecins généralistes et des pédiatres. De plus, la maquette des fiches n'a pas été testée auprès d'un panel de patients ni de professionnels de santé. Il existe donc un risque que le contenu et le visuel des fiches ne correspondent pas à l'attente des usagers. Par ailleurs, la dernière étape du guide repose sur l'évaluation du document réalisé. Celle-ci pourra faire l'objet d'un travail de thèse ultérieur.

Mise à jour et optimisation du site VaccinClic

Amélioration du design

Les remarques émises lors de l'étude d'acceptabilité du site lors des travaux de thèse de CM ^[25] et AA ^[26] ont été prises en considération afin d'améliorer le design du site. Le logo du site ainsi que ceux de la page d'accueil ont été repensés. De plus, quelques améliorations de la mise en page ont été réalisées. Par manque de temps et de compétence, les 3 thésardes ont fait le choix de ne pas modifier le template.

Accès aux fiches d'informations

La création d'une rubrique "Fiches patient" dans la barre de navigation a permis d'avoir un accès facile et direct à l'ensemble des fiches. Le menu déroulant permet aux professionnels de santé d'accéder en un clic à la fiche désirée. Pour plus de lisibilité, chaque fiche a été nommée par le thème qu'elle abordait.

Visibilité du site

Au 1 juin 2022, la page d'accueil du site VaccinClic a décompté depuis sa création, plus de 131 157 vues. Par ailleurs, le site VaccinClic est référencé dans le "kit médical" ^[38], permettant une meilleure visibilité par les professionnels de santé. L'outil "kit médical" est un portail de référencement de tous les sites utiles en médecine générale.

L'évaluation du positionnement du site VaccinClic dans le moteur de recherche Google, selon des mots clés, a été évaluée grâce à l'outil ^[39] disponible sur le site <https://www.g-force.ca/referencement/position>.

Mots clés testés	Positionnement dans google sur les 7 premières pages de recherche
VaccinClic	Page 1, position 1
Freins vaccination	N'apparaît pas
Efficacité vaccination	N'apparaît pas
Surveillance vaccins	N'apparaît pas
Sécurité vaccins	N'apparaît pas
Adjuvants vaccins	N'apparaît pas
Adjuvants vaccins frein	Page 1, position 2
Sclérose en plaque vaccin	N'apparaît pas
Sclérose en plaque vaccin frein	Page 1, position 1
Sclérose en plaque hépatite B vaccin	N'apparaît pas
Autisme vaccin	N'apparaît pas
Surcharge système immunitaire vaccin	N'apparaît pas
Communiquer patient refus vaccin	N'apparaît pas

Étude de référencement du site VaccinClic ^[39].

Cette évaluation met en évidence un mauvais référencement du site VaccinClic. Celui-ci pourrait être optimisé. Pour cela, il existe des techniques, nommées SEO (Search Engine Optimization) visant à améliorer la position d'un site web sur les pages de résultats des moteurs de recherche. Cependant, par manque de compétence dans ce domaine, ce travail n'a pas été réalisé.

De plus, l'achat des autres noms de domaine (vaccinclin.fr, vaccinclin.info, vaccinclin.net, etc.) pourrait être envisagé.

Perspectives

Actualisation des données

La revue devra être mise à jour régulièrement : mise à jour des 37 freins déjà identifiés et inclusion de nouveaux freins. La pandémie de COVID-19 a généré une recrudescence de l'hésitation vaccinale ^[5]. Il serait donc pertinent de réaliser une revue de littérature spécifique aux freins à la vaccination contre la COVID-19 au cours d'un travail de thèse ultérieur.

Évaluation des fiches auprès des utilisateurs

Une évaluation des fiches sous forme d'une étude d'acceptabilité pourrait être réalisée afin d'étudier l'impact et la pertinence des fiches auprès des utilisateurs (patients, médecins généralistes, pédiatres).

Amélioration du site Vaccinlic

Plusieurs pistes d'améliorations avaient été évoquées lors de l'étude d'acceptabilité de la thèse de CM ^[25] et AA ^[26]. Par manque de temps et de compétences, toutes ces améliorations n'ont pu être réalisées, notamment l'amélioration du design de la version mobile.

Pérennisation financière

Outre la mise à jour des données, le mode de financement pour la pérennisation du projet doit aussi être réfléchi. Le coût annuel estimé est de 200 euros environ (*annexe 12*). L'indépendance financière des firmes pharmaceutiques doit rester une priorité. Le financement pourra être réalisé dans le cadre de futurs travaux de thèse.

Conflits d'intérêts

L'auteure déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt ayant pu porter atteinte à l'objectivité de ce travail.

CONCLUSION

La pandémie de COVID-19 a remis au cœur de l'actualité l'hésitation vaccinale. Face à l'émergence des lobbies anti-vaccination sur les réseaux sociaux et internet, les professionnels de santé jouent un rôle crucial dans l'information du patient.

Plusieurs fiches abordant la thématique des vaccins sont disponibles sur différents sites mais aucune d'entre elles ne répond précisément à un frein qui serait évoqué par un patient hésitant à se faire vacciner.

Deux groupes nominaux ont permis de recueillir les attentes des médecins généralistes et des pédiatres concernant des fiches d'informations patient sur l'hésitation vaccinale. 7 fiches ont été élaborées selon une méthodologie rigoureuse basée sur les recommandations HAS et dont le contenu repose sur une revue systématique. Le site VaccinClic a été optimisé et mis à jour. Un onglet spécifique "Fiches patient" a été créé afin de mettre à disposition l'ensemble des fiches élaborées.

Ces fiches, facilement accessibles en consultation, servent de support à l'information délivrée oralement par les professionnels de santé et permettent de renforcer l'adhésion et la satisfaction du patient. Ce travail ouvre les portes à de nombreuses perspectives et travaux de thèse futurs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] 10 faits sur la vaccination [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
- [2] Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50.
- [3] Dix ennemis que l'OMS devra affronter cette année [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- [4] 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
- [5] Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. Public Health. mai 2021;194:245-51.
- [6] 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.
- [7] BSP_nat_vaccination_180521.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/BSP_nat_vaccination_180521.pdf
- [8] Shen SC, Dubey V. Répondre à l'hésitation face à la vaccination: Conseils cliniques à l'intention des médecins de première ligne qui travaillent avec les parents. Can Fam Physician Med Fam Can. mars 2019;65(3):e91-8.
- [9] 11 vaccins obligatoires depuis 2018 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-depuis-2018>
- [10] BSP_nat_vaccination_180521.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/BSP_nat_vaccination_180521.pdf
- [11] Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-d-e-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
- [12] Les freins à la vaccination: revue systématique de la littérature - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/24781369-Les-freins-a-la-vaccination-revue-systematique-de-l-a-litterature.html>

- [13] Sources of information and their impact on parents' vaccination decisions : a systematic review | M | International Journal of Public Health and Clinical Sciences [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.publichealthmy.org/ejournal/ojs2/index.php/ijphcs/article/view/125/114>
- [14] Caractéristiques des messages anti-vaccins sur les réseaux sociaux : examen systématique - PubMed [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34085943/f>
- [15] Ortiz-Sánchez E, Velando-Soriano A, Pradas-Hernández L, Vargas-Román K, Gómez-Urquiza JL, Cañadas-De la Fuente GA, et al. Analysis of the Anti-Vaccine Movement in Social Networks: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 27 juill 2020;17(15):E5394.
- [16] Qu'est ce qu'un vaccin et comment agit-il ? [Internet]. Santé.fr. 2018 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/quest-ce-quun-vaccin-et-comment-agit-il>
- [17] 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.
- [18] Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 27 oct 2017;35(45):6059-69.
- [19] Synthese_avec_schema.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese_avec_schema.pdf.
- [20] L'information du patient [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/linformation-patient>
- [21] Nicolson DJ, Knapp P, Raynor DK, Spoor P. Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 avr 2009;2009(2):CD002104.
- [22] Gauld VA. Written advice: compliance and recall. *J R Coll Gen Pract*. sept 1981;31(230):553-6.
- [23] Williamson JML, Martin AG. Analysis of patient information leaflets provided by a district general hospital by the Flesch and Flesch-Kincaid method. *Int J Clin Pract*. déc 2010;64(13):1824-31.
- [24] Sustersic M. Fiches d'Information pour les Patients (FIP), un outil au service de la communication médecin patient: Proposition et validation de méthodes pour la construction et l'évaluation clinique. :153.
- [25] Merle C. VaccinClic: création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner [Internet] [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2019 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2019/2019LILUM108.pdf

- [26] André A. VaccinClic: création et évaluation d'un site web pour répondre scientifiquement aux freins des patients hésitant à se faire vacciner [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2019.
- [27] VaccinClic - Accueil [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccin clic.com/>
- [28] Recueil de données en recherche qualitative - LEPCAM [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://lepcam.fr/index.php/les-etapes/protocole_quali/
- [29] Elaboration_doc_info_patients_rap.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/elaboration_doc_info_patients_rap.pdf
- [30] ELE EVA-OUT 7715.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: http://www.stes-apes.med.ulg.ac.be/Documents_electroniques/EVA/EVA-OUT/ELE%20EVA-OUT%207715.pdf
- [31] User S. Fiche Lisa 1 - Comment rédiger un support d'information pour la santé lisible et compréhensible ? [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cultures-sante.be/nos-outils/fiches-lisa/item/475-comment-rediger-un-support-d-information-pour-la-sante-lisible-et-comprehensible.html>
- [32] Designer graphique [Internet]. www.onisep.fr. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.onisep.fr/Ressources/Univers-Metier/Metiers/designer-graphique>
- [33] Scolarius [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.scolarius.com/>
- [34] Bonfiglio DLM. L'hésitation vaccinale et ses déterminants: étude observationnelle descriptive menée auprès de 1173 parents des Alpes-Maritimes. :68.
- [35] Baromètre santé 2020 [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2020>
- [36] Quel est l'impact des illustrations dans un contenu ? [Internet]. Agence WAM. 2019 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://agence-wam.fr/blog/quel-est-limpact-des-illustrations-dans-un-contenu/>
- [37] Guide pratique sur la vulgarisation scientifique [Internet]. Scribbr. 2020 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.scribbr.fr/article-scientifique/vulgarisation-scientifique/>
- [38] KitMédical - Simplifiez votre pratique [Internet]. KitMédical. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://app.kitmedical.fr/>
- [39] Trouver sa position de site dans Google - Outil d'analyse de résultats SEO [Internet]. L'Équipe G-Force. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.g-force.ca/referencement/position>

ANNEXES

Toutes les annexes sont disponibles sur clé USB jointe au manuscrit.

Annexe 1 : Fiches abordant les vaccins, ce qui existe déjà

Annexe 2 : Premier mail de recrutement

Annexe 3 : Lettre d'information

Annexe 4 : Deuxième mail de recrutement

Annexe 5 : Diaporama présenté lors du groupe nominal

Annexe 6 : Diaporama présenté lors de la réunion de synthèse

Annexe 7 : Guide HAS d'élaboration d'un document écrit

Annexe 8 : Cahier des charges - critères de rédaction

Annexe 9 : Synthèses narratives

Annexe 10 : Synthèses "En Bref"

Annexe 11 : Déclaration de conformité CNIL

Annexe 12 : Factures d'hébergement du site VaccinClic

Annexe 13 : Prototypes des fiches d'informations patient

Annexe 14 : Extrait du journal de bord

Annexe 1 : Fiches abordant les vaccins, ce qui existe déjà

InfoVac-France

InfoVac-France ^[25] est une plateforme d'information sur les vaccins, créée en 2003. Il s'agit d'un site officiellement reconnu et soutenu par la Société Française de Pédiatrie (AFP) et l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA). Il est constitué d'un réseau d'experts dont le rôle est de répondre scientifiquement aux questions sur la vaccination. InfoVac met à disposition des fiches d'informations destinées au patient.

On peut notamment y trouver :

- Des fiches sur le vaccin contre la varicelle, la rougeole-rubéole-oreillon, tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, l'hexavalent, l'*Haemophilus influenzae*, l'hépatite B, le pneumocoque, le méningocoque C, la grippe, le rotavirus et l'hépatite A.
- Une fiche sur les effets indésirables et les réactions secondaires aux vaccins.
- Une fiche sur la phobie des vaccins et sur la peur des piqûres.
- Une fiche sur le rattrapage des vaccinations chez l'enfant et l'adulte.
- Une fiche sur l'interchangeabilité des vaccins.
- Une fiche sur la vaccination du prématuré.
- Une fiche sur la méningoencéphalite à tiques.

Sur chaque fiche figure le tableau clinique de la maladie, les données épidémiologiques, le schéma vaccinal, les contre-indications et les effets indésirables du vaccin présenté. Une fiche est composée de 2 à 4 pages de texte au format A4. Certaines fiches proposent des illustrations sous forme de photographies représentant le tableau grave de la maladie, de tableaux ou encore de graphiques. Le contenu des fiches est régulièrement mis à jour (avec une dernière mise à jour datant de 2019 pour

la plupart). Les sources scientifiques du contenu de chaque fiche sont répertoriées en bas de page.

Ficheinfopatient.com

Le site ficheinfopatient.com ^[26] met à disposition du grand public une centaine de fiches élaborées en 2007 par le Dr Meneau et le Dr Sustersic dans le cadre de leur travail de thèse. Ces fiches abordent les motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale. Au cours de ces dix dernières années, elles ont été validées au sein de l'équipe de recherche ThEMAS du CHU de Grenoble. Parmi ces fiches, trois abordent les vaccins : l'hépatite B, les papillomavirus et le méningocoque.

Sur chaque fiche figure le tableau clinique de la maladie et ses complications, les indications du vaccin et le schéma vaccinal. Ces fiches ont un format A4 et tiennent sur une seule page. Elles contiennent quelques illustrations sous forme de dessins. On retrouve en bas de chaque fiche, le nom de l'auteur et de l'illustrateur, la date de création, la date de mise à jour et les sources.

Santé publique France

Depuis mai 2016, Santé publique France ^[27] réunit les missions et les compétences des trois anciennes agences sanitaires : l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), l'institut de veille sanitaire (INVS) et l'établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS). L'agence a pour objectif de surveiller, prévenir et informer sur les risques sanitaires. Le site met à disposition des fiches à destination des patients :

- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre la coqueluche.

- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre la Rougeole-Oreillons-Rubéole.
- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre l'hépatite B.
- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à méningocoque C.
- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à pneumocoque.
- Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à papillomavirus humains (HPV).

Elles se présentent sous la forme d'un dépliant. Au recto, figurent les messages clés en rapport avec le vaccin ainsi qu'une photographie illustrant le public cible. Au verso, on retrouve le tableau clinique de la maladie présentée, le schéma vaccinal, les effets indésirables de chaque vaccin, le remboursement du vaccin ainsi que les personnes habilitées à réaliser la vaccination. La date de mise à jour de la fiche est mentionnée. En revanche, la bibliographie ne l'est pas.

Comité Régional d'Education à la Santé, Provence-Alpes-Côte d'Azur

Le Comité régional d'éducation pour la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur ^[28] est un centre de ressources en matière d'éducation et de santé publique. Il s'adresse à tous les professionnels de santé de la région. Afin d'améliorer l'information sur la vaccination, des fiches sur les vaccins ont été réalisées. Celles-ci ont été réalisées au cours d'un travail de groupe réunissant : l'ARS, le CRES, les URPS médecins libéraux, infirmiers et pharmaciens de la ville de Marseille et de Salon de Provence, le conseil département des Bouches du Rhône, le centre de vaccination du Vaucluse et les ordres des médecins et des infirmiers. Parmi ces fiches on retrouve :

- Des fiches sur le vaccin contre l'hépatite B, le pneumocoque, la grippe, le méningocoque C, la coqueluche, la rougeole, les oreillons et le papillomavirus.
- Une fiche générale sur la vaccination et sur la vaccination de l'enfant en particulier.

Elles sont divisées en plusieurs parties. La première partie répond, par un argumentaire s'appuyant sur des données épidémiologiques, à la question "Pourquoi se faire vacciner contre la maladie ? ". Les autres parties traitent successivement du schéma vaccinal, de l'efficacité de la vaccination, de sa sûreté. Ces fiches ont un format A4 de 1 à 2 pages en moyenne, composées essentiellement de textes et de quelques graphiques. Une photographie représentant le public cible est présente sur chaque fiche. De plus, le contenu est régulièrement mis à jour (2019 pour la plupart, 2021 pour la fiche HPV) et les références bibliographiques mentionnées.

Annexe 2 : Premier mail de recrutement

Chères consœurs, chers confrères,

Par ce mail, nous tenons à solliciter votre attention afin de participer à notre travail de thèse encadré par le Dr Anita TILLY, ayant pour **objectif final la réalisation de fiches d'informations répondant aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.**

Pour ce travail, nous sommes 3 internes de 5^{ème} semestre en médecine générale à la faculté de médecine Lille : Pauline BALDYSIK, Fleur BERTRAND et Justine LEGRAND. Cette thèse s'inscrit dans la continuité du travail réalisé à partir d'une revue de la littérature sur les freins à la vaccination et ayant abouti à la création du site VaccinClic. Celui-ci permet de répondre scientifiquement aux réticences des patients concernant la vaccination. Notre objectif est donc de créer un support d'information écrit, accessible directement sur le site VaccinClic, qui répondrait aux interrogations ou hésitations concernant le sujet de la vaccination exprimées par le patient au cours d'une consultation de médecine générale. Pour élaborer le contenu et la forme de ces fiches, nous cherchons à recueillir les attentes des médecins généralistes ainsi que des pédiatres qui représentent la majorité des professionnels de santé vaccinant.

Cette étude sera qualitative par groupe nominal. Elle se déroulera en deux étapes (voir ci-joint la fiche d'information détaillée). **La première réunion se déroulera :**

- **Pour les médecins généralistes : dans la soirée du jeudi 21 janvier 2021**
- **Pour les pédiatres : dans la soirée du jeudi 4 février 2021**

L'horaire précis vous sera communiqué ultérieurement. Ainsi, pour mener à bien ce projet, nous avons besoin de votre participation. Nous vous remercions d'avance pour l'intérêt que vous porterez à celui-ci et espérons que vous répondrez positivement à notre sollicitation. Si tel est le cas, vous trouverez **ci-joint la lettre d'information.**

Nous vous remercions de **bien vouloir diffuser ce mail à vos confrères médecins généralistes ou pédiatres** (hospitaliers et libéraux) qui pourraient potentiellement être intéressés par notre travail.

Pour toute demande d'information complémentaire, ou si vous souhaitez participer à notre étude **merci de nous contacter par mail thesevaccin clic@gmail.com.**

Confraternellement,

Pauline BALDYSIK, Fleur BERTRAND et Justine LEGRAND.

Annexe 3 : Lettre d'information

Lettre d'information pour les participants à la recherche intitulée :

Attentes des médecins généralistes / pédiatres concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.

Université de Lille - Département de médecine générale de la faculté de Médecine Henri Warembourg

Responsables de l'étude : BALDYSIK Pauline, BERTRAND Fleur et LEGRAND Justine
Directeur de Thèse : Dr TILLY Anita

Chères consœurs, chers confrères,

Le présent document décrit l'étude à laquelle nous vous proposons de participer. Afin d'éclairer votre choix concernant votre éventuelle participation, il est important que vous puissiez prendre connaissance de son but et de ce qu'elle implique.

1) Pourquoi êtes-vous sollicités pour participer à notre étude ?

Cette étude vous est proposée **car vous êtes médecin généraliste ou pédiatre**, exerçant dans les départements du **Nord ou du Pas de Calais**.

2) Quel est l'objectif de notre étude ?

Le but de notre étude est de **recueillir vos attentes concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner**. Des fiches seront ainsi créées et facilement accessibles en consultation dans un onglet « **Fiches patient** » sur le site **VaccinClic**.

3) Comment va se dérouler l'étude ?

Cette étude qualitative par groupe nominal se déroulera **en deux étapes** :

- **Tout d'abord, lors d'une soirée, médecins généralistes et pédiatres seront réunis séparément** afin d'établir un consensus sur la question donnée. Afin de vous expliquer le déroulement de la soirée et de préparer vos réponses, un Powerpoint de présentation vous sera envoyé par mail au préalable. Au vu du contexte sanitaire actuel, ces réunions se dérouleront par visioconférence sur la plateforme ZOOM.
- **Dans un deuxième temps, une synthèse** sera réalisée afin de prendre en compte les avis émis au sein des deux spécialités (dont les modalités seront explicitées ultérieurement).

4) Que se passera-t-il à la fin de votre participation à cette étude ?

A l'issue de l'étude, vous serez **informés des résultats globaux de l'étude par mail**. Les **fiches réalisées** vous seront également **rendues disponibles**.

5) Quels sont vos droits en tant que participant à notre étude ?

Vous êtes tout à fait **libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude** sans justification nécessaire. Votre participation à cette étude n'entraînera pas de participation financière de votre part.

6) Comment seront gérées vos données personnelles ?

La visioconférence sera enregistrée sur Nextcloud accessible via l'ENT (espace numérique de travail) de l'université afin de nous permettre d'analyser au mieux les résultats. La retranscription se fera de façon **anonyme. L'ensemble des données seront effacées à l'issue de la soutenance de notre thèse.**

7) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pouvez nous adresser toutes vos questions avant, pendant et après l'étude à par mail :

thesevaccinlic@gmail.com

Nous vous remercions d'avance pour l'intérêt que vous porterez à cette étude,

Confraternellement,

Fleur BERTRAND, Pauline BALDYSIAK et Justine LEGRAND.

Mail du délégué à la protection des données de l'université de Lille : dpo@univ-lille.fr

Annexe 4 : Deuxième mail de recrutement

Chères consœurs, chers confrères,

Merci d'avoir répondu favorablement à notre projet de thèse et d'avoir confirmé votre présence à **la réunion de ce soir**. Celle-ci se déroulera par visioconférence sur la plateforme ZOOM et **débutera à 19h45** via le lien de connexion suivant :

<https://univ-lille-fr.zoom.us/j/93929700560?pwd=VW5NekpJdklzMiswOUExUmpucXRyQT09>

Afin de garantir votre anonymat, un pseudonyme vous a été attribué. Merci de bien vouloir vous connecter avec celui-ci : **MG 1**

Durant cette réunion, veuillez-vous munir d'un **papier et d'un crayon** (ou fichier Word sur PC).

Pour ceux qui ne l'aurait pas encore fait, et afin de faciliter le bon déroulement de la séance, nous vous prions de bien vouloir :

1. **Lire le PDF ci-joint** (temps de lecture estimé entre **5 à 7 min**) explicitant le déroulement de la réunion
2. **Installer l'application ZOOM** (*voir explications ci-dessous*)
3. **Répondre à ces 4 questions** :
 - Quel est votre âge ?
 - Depuis combien d'années exercez-vous ?
 - Quel est votre type d'exercice : *installé ? remplacement ? assistant ?*
 - Quel est votre lieu d'exercice : *rural ? semi-rural ? urbain ?*

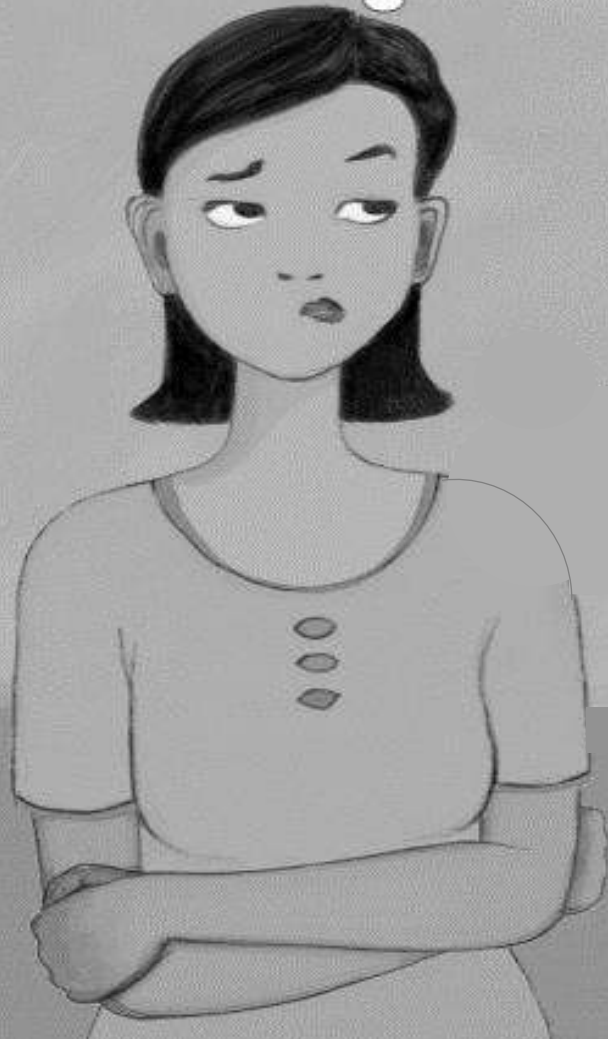
Comment installer ZOOM ?

1. *Cliquer sur le lien suivant : <https://univ-lille-fr.zoom.us/j/93929700560?pwd=VW5NekpJdklzMiswOUExUmpucXRyQT09>*
2. *Cliquer sur : « télécharger maintenant »*
3. *Procédure d'installation qui dure moins d'une minute*
4. *Puis vous pouvez avoir accès à la réunion en cliquant sur « lancer la réunion »*

Au plaisir de vous retrouver ce soir,

Pauline BALDYSIAK, Fleur BERTRAND et Justine LEGRAND.

Être ou ne pas
être vacciné ?



PRESENTATION

de la 1^{ère} réunion

Groupe nominal - 21 Janvier 2021

Attentes des médecins généralistes concernant l'élaboration de fiches répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.





Merci à vous

d'avoir répondu favorablement à notre projet !



Merci de lire ce PDF afin de faciliter le déroulement de la réunion du 21 janvier



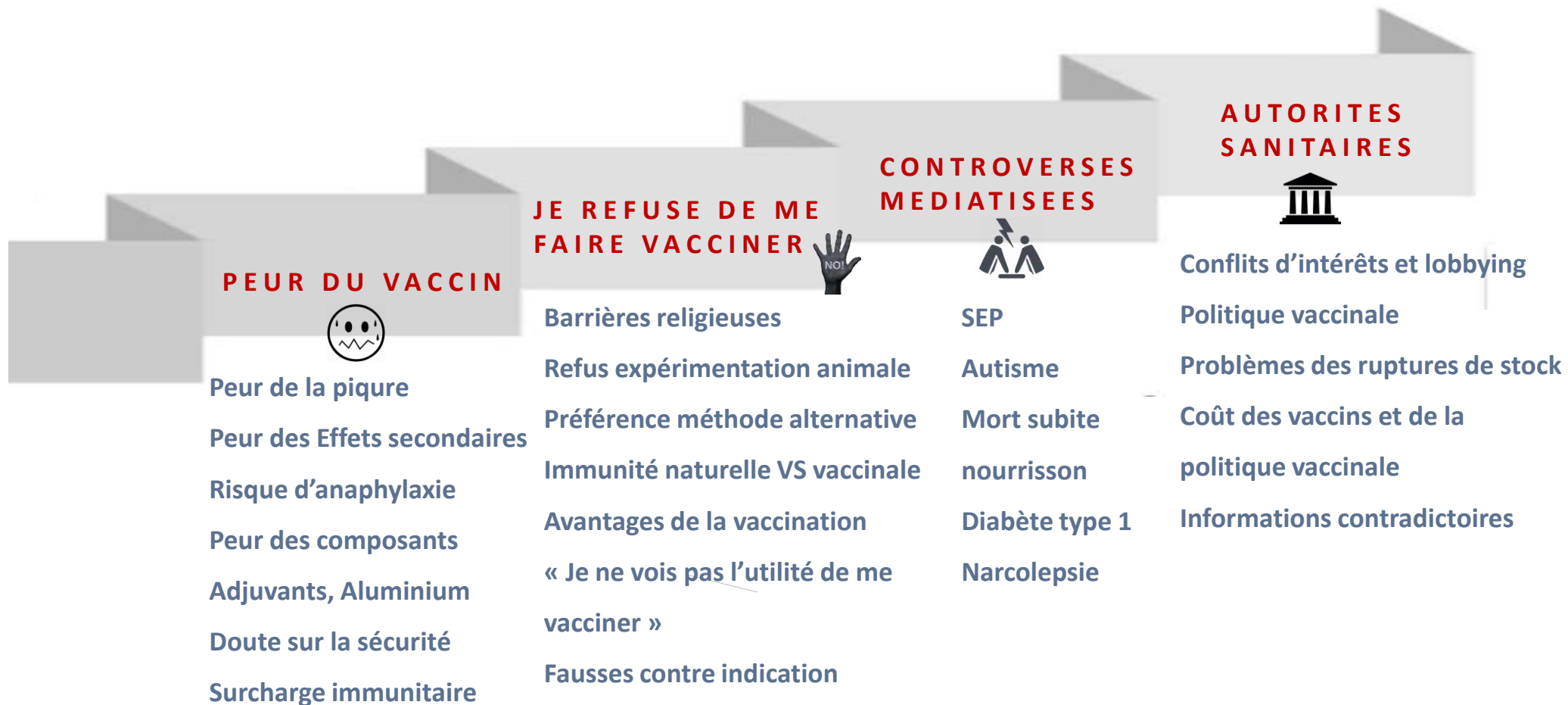
Pourquoi avons-nous choisi ce sujet ?

- **Continuité de la thèse** ayant abouti à la création du site Vaccin-Clic (*revue de littérature sur les freins à la vaccination*)
- **Thématique** : fréquente et d'actualité
- **Constat** : il existe plusieurs sites ayant pour but d'informer la population sur les vaccins mais **aucun ne dispose de fiches** à remettre lorsqu'un patient exprime un frein pour y répondre.
- **Expérience personnelle** : utile de disposer d'un **support papier** (facile de compréhension pour le patient) et **de qualité** pour répondre face à un patient exprimant des freins concernant les vaccins





Quels sont les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature ? (cf revue systématique)





Quel est l'objectif de cette réunion?



Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature (cf liste sur la diapo précédente) ou de par votre expérience professionnelle, choisir ceux qui vous semblent pertinents à traiter au sein d'une fiche. Précisez la manière dont vous souhaitez **qu'ils soient abordés** (chiffres? Références bibliographiques? Contenu purement scientifique? Cas clinique? ...)





Quel est l'objectif de cette réunion?



1. **Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature** (cf liste sur la diapo précédente) **ou de par votre expérience professionnelle, choisir ceux qui vous semblent pertinents à traiter au sein d'une fiche. Précisez la manière dont vous souhaitez qu'ils soient abordés** (chiffres? Références bibliographiques? Contenu purement scientifique? Cas clinique? ...)



- Cette étude ne portera pas sur le vaccin contre la COVID-19
- Cette étude concerne uniquement les freins à propos des vaccins recommandés / obligatoires en population générale (*DTPc, ROR, pneumocoque, VHB, Haemophilus, HPV*) **et le vaccin contre la grippe et le zona**
- Cette étude ne portera pas sur les caractéristiques des vaccins en général (fiches récentes de bonne qualité à ce sujet)



Méthode choisie : GROUPE NOMINAL

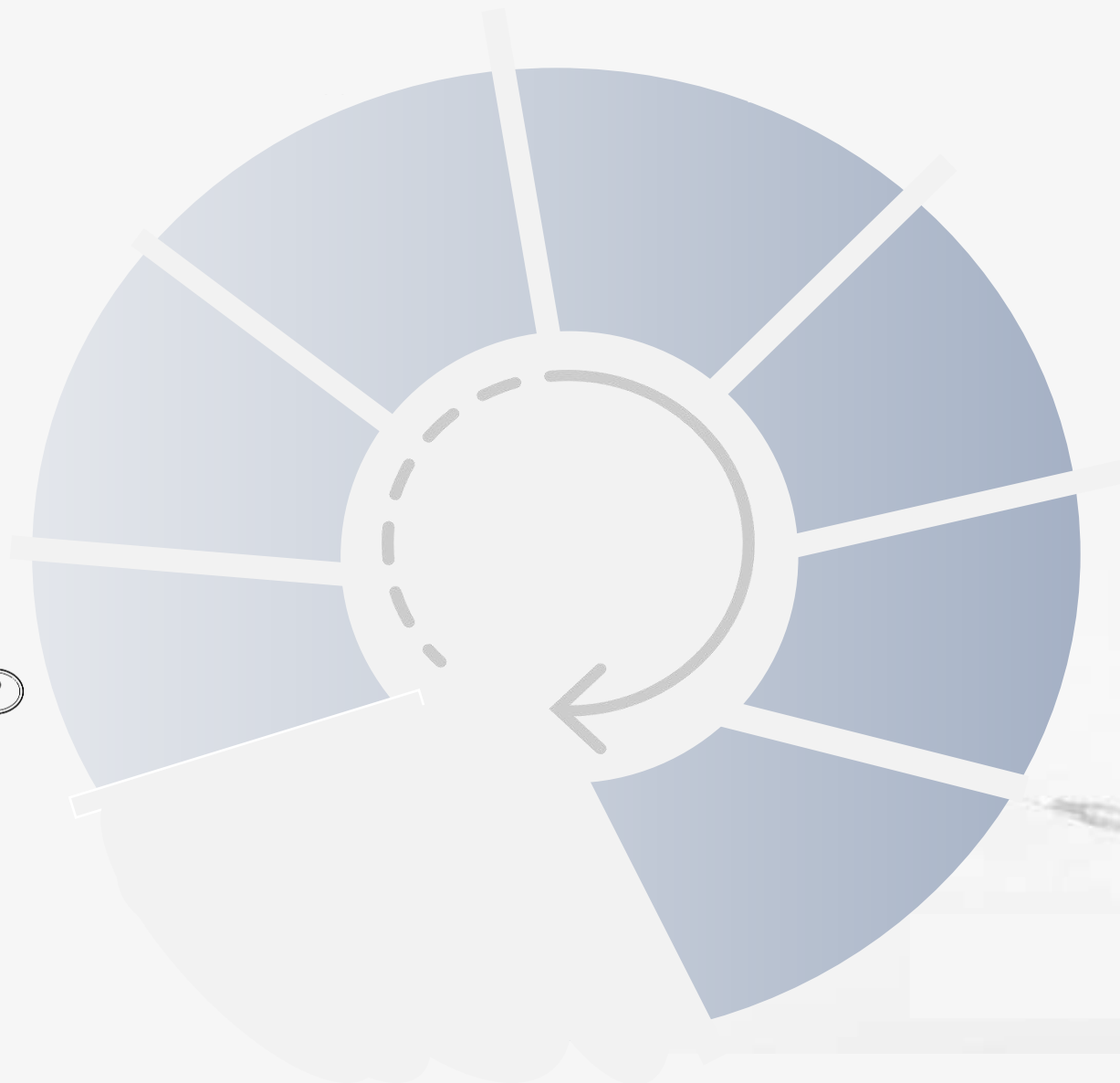
- Méthode qui vise à faire **émerger des propositions** au sein d'un groupe
- Groupe composé **d'experts** (*ici les médecins généralistes*)
- Afin d'établir **un consensus** sur une question précise





Déroulement de la séance

1. QUESTION
NOMINALE 





Déroulement de la séance

1. QUESTION NOMINALE

- ❑ Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature (*cf liste*) ou de part votre expérience professionnelle, lesquels vous semblent-ils pertinents à traiter au sein d'une fiche. Précisez la manière dont vous souhaitez qu'ils soient abordés (*chiffres? Références bibliographiques? Contenu purement scientifique? Cas clinique? ...*)
- ❑ Quelles sont vos attentes concernant l'aspect visuel de ces fiches (*Illustration? Quantité de texte? Format?...*)



Déroulement de la séance

2. REPONSES 

1. QUESTION
NOMINALE 





Déroulement de la séance

2. REPONSES



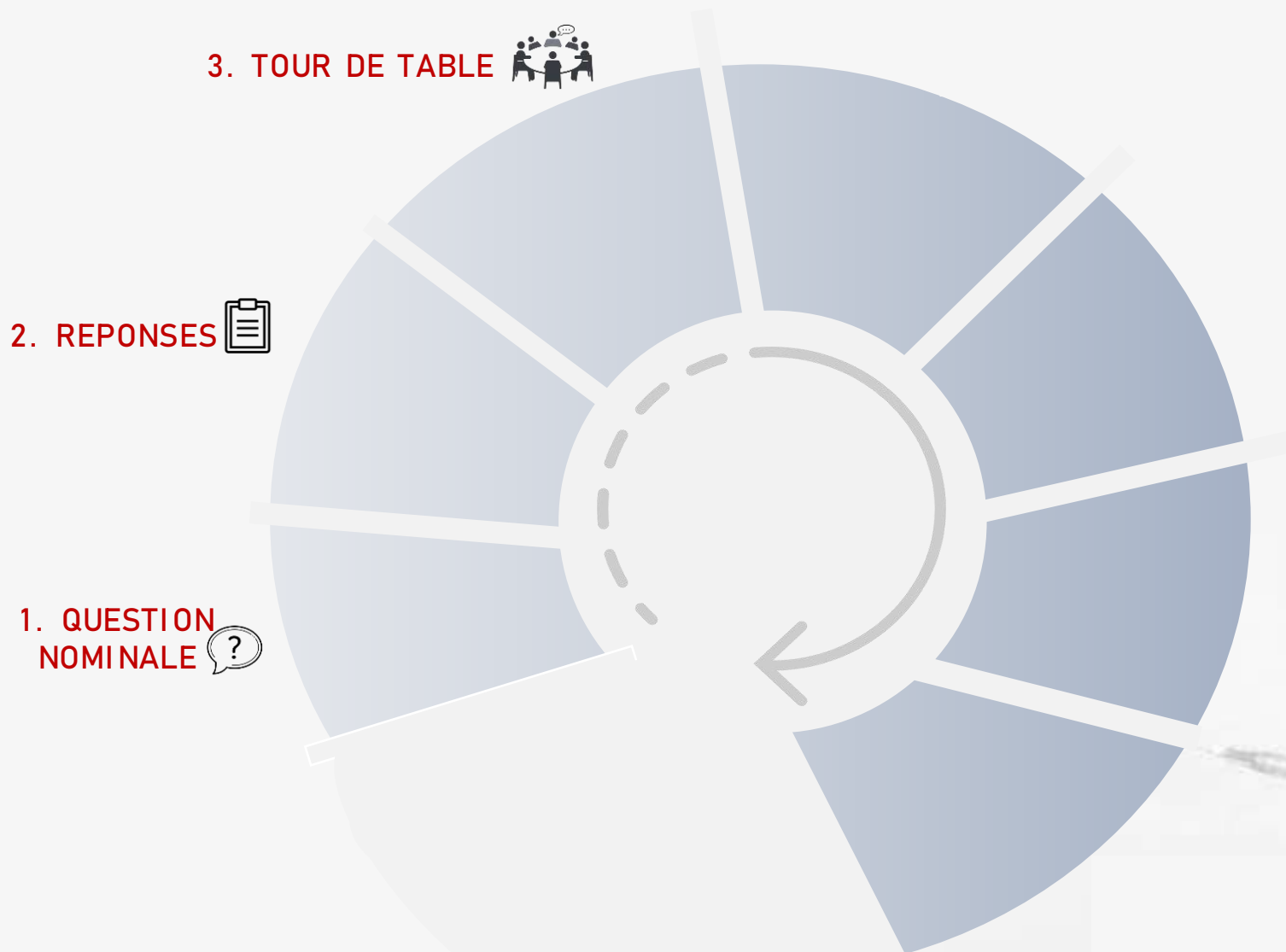
- Pendant quelques minutes, de façon individuelle
- Chaque participant écrit toutes ses idées répondant à la question nominale en distinguant :
 - les propositions relatives aux freins et la façon de les aborder
 - les propositions relatives à l'aspect visuel de la fiche

1. QUESTION NOMINALE





Déroulement de la séance





Déroulement de la séance

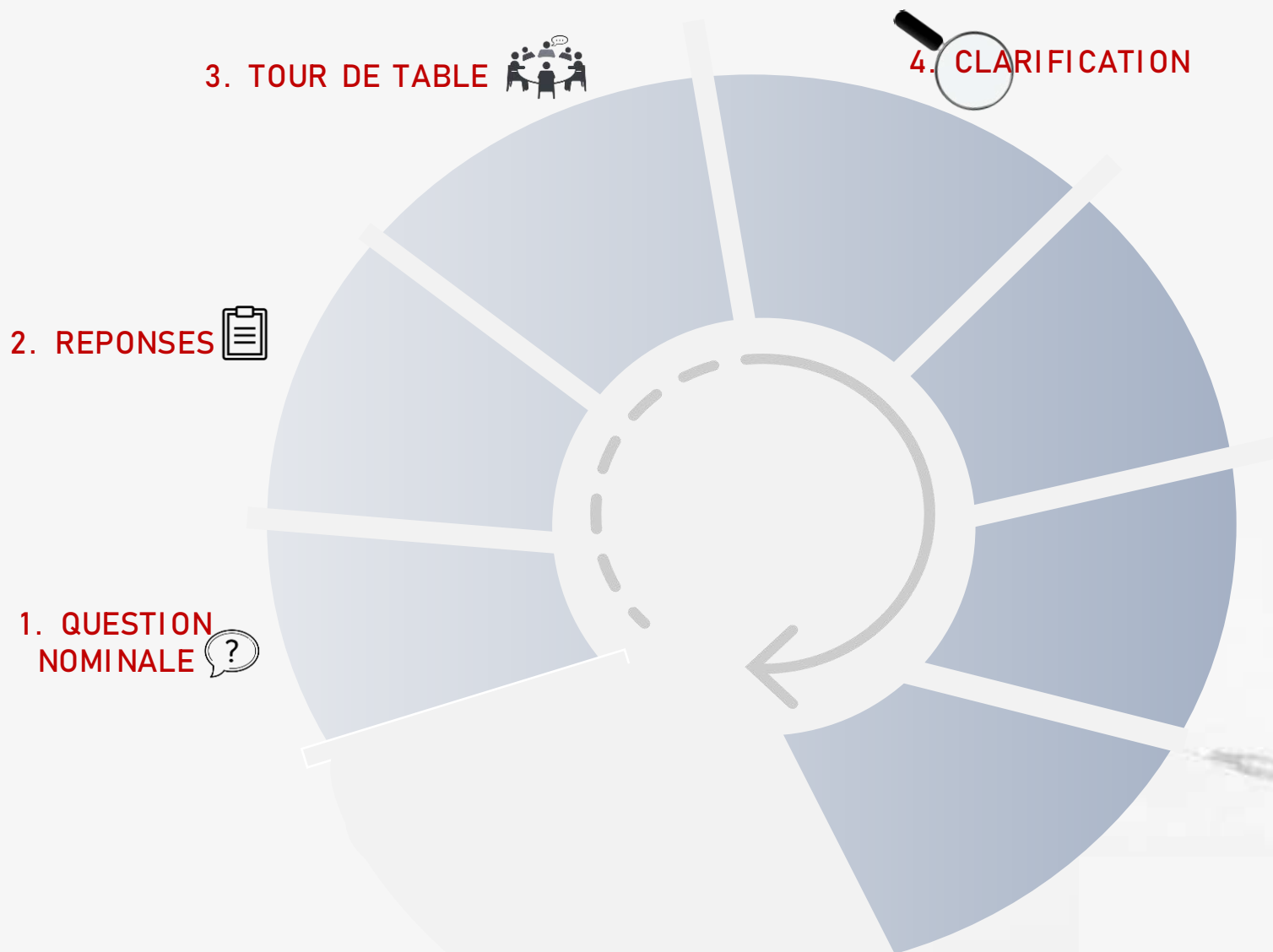
3. TOUR DE TABLE



- Chaque participant cite **une proposition à tour de rôle** (*une proposition = une idée*)
- Les tours de table se poursuivent jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de nouvelle idée à énoncer
- **2 Tours :**
 - 1^{er} tour : pour énumérer les propositions concernant les freins et la façon de les aborder
 - 2^{ème} tour : pour énumérer les propositions concernant le visuel
- Toutes les propositions sont notées et numérotées au fur et à mesure sur un tableau Excel visible par le groupe



Déroulement de la séance





Déroulement de la séance

3. TOUR DE TABLE



4. CLARIFICATION



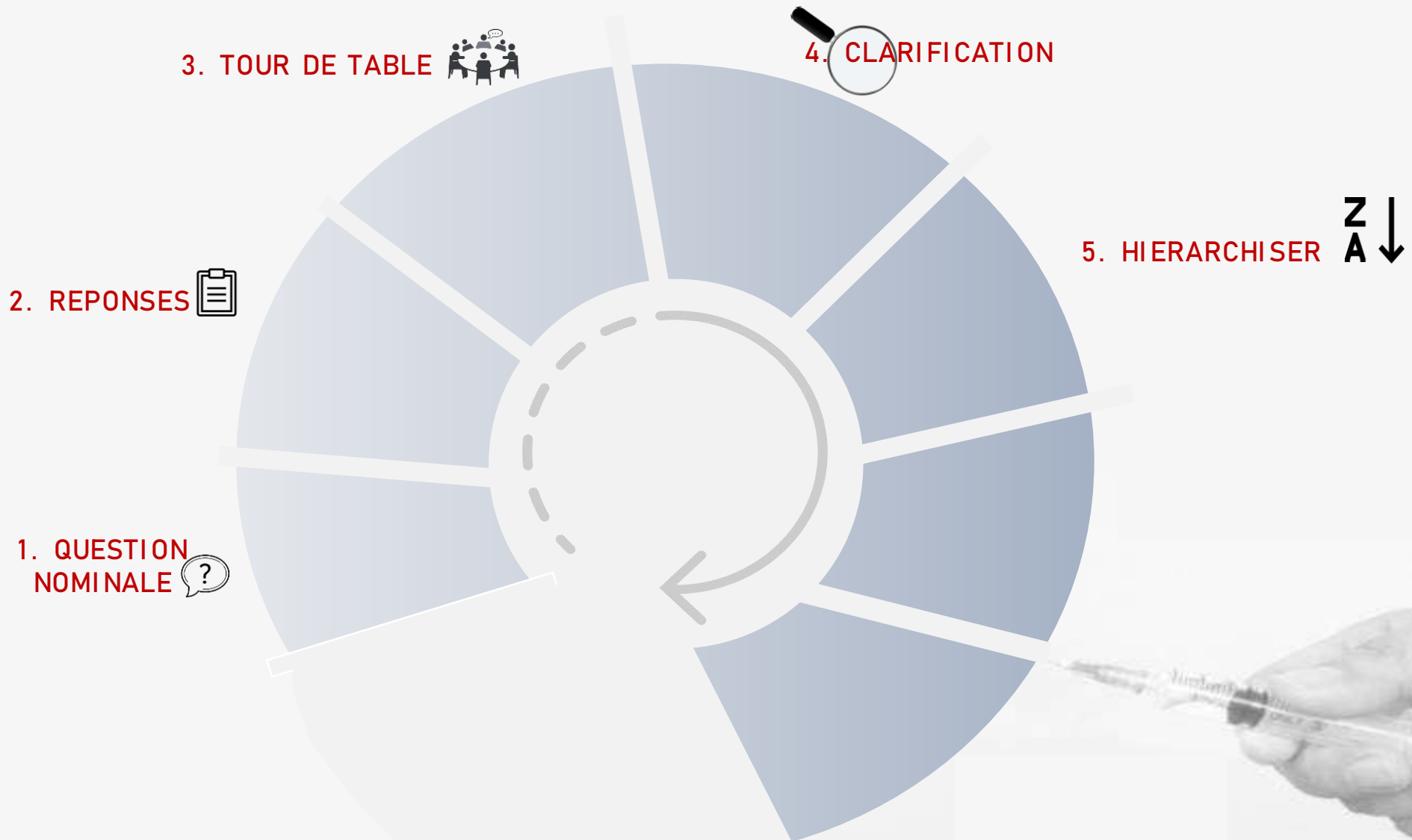
- Regrouper les propositions similaires +/- reformulations de certaines propositions
- S'assurer que tous les participants donnent le même sens à chaque proposition
- Précisez si certains freins peuvent être regroupés sur une même fiche

1. QUESTION
NOMINALE





Déroulement de la séance





Déroulement de la séance

3. TOUR DE TABLE



4. CLARIFICATION



2. REPONSES



5. HIERARCHISER



- Chaque participant choisit les **5 propositions qui lui semblent les plus pertinentes**
- Chaque participant remplit un tableau Excel **en attribuant des points** à ces 5 propositions
(5 points à celle jugée la plus pertinente et 1 à celle la moins pertinente des 5 choisies)





Déroulement de la séance





Déroulement de la séance

- Le tableau Excel rempli précédemment permet d'établir la **priorité** (= total de point attribué à chaque proposition) et la **popularité** (= nb de fois que la proposition est citée) pour chaque proposition
- Pour chaque proposition, l'addition des points de priorité et de popularité permet d'obtenir un classement final
- Les propositions retenues pour cette étude seront les 5 ayant obtenu le plus de points (*priorité + popularité*)

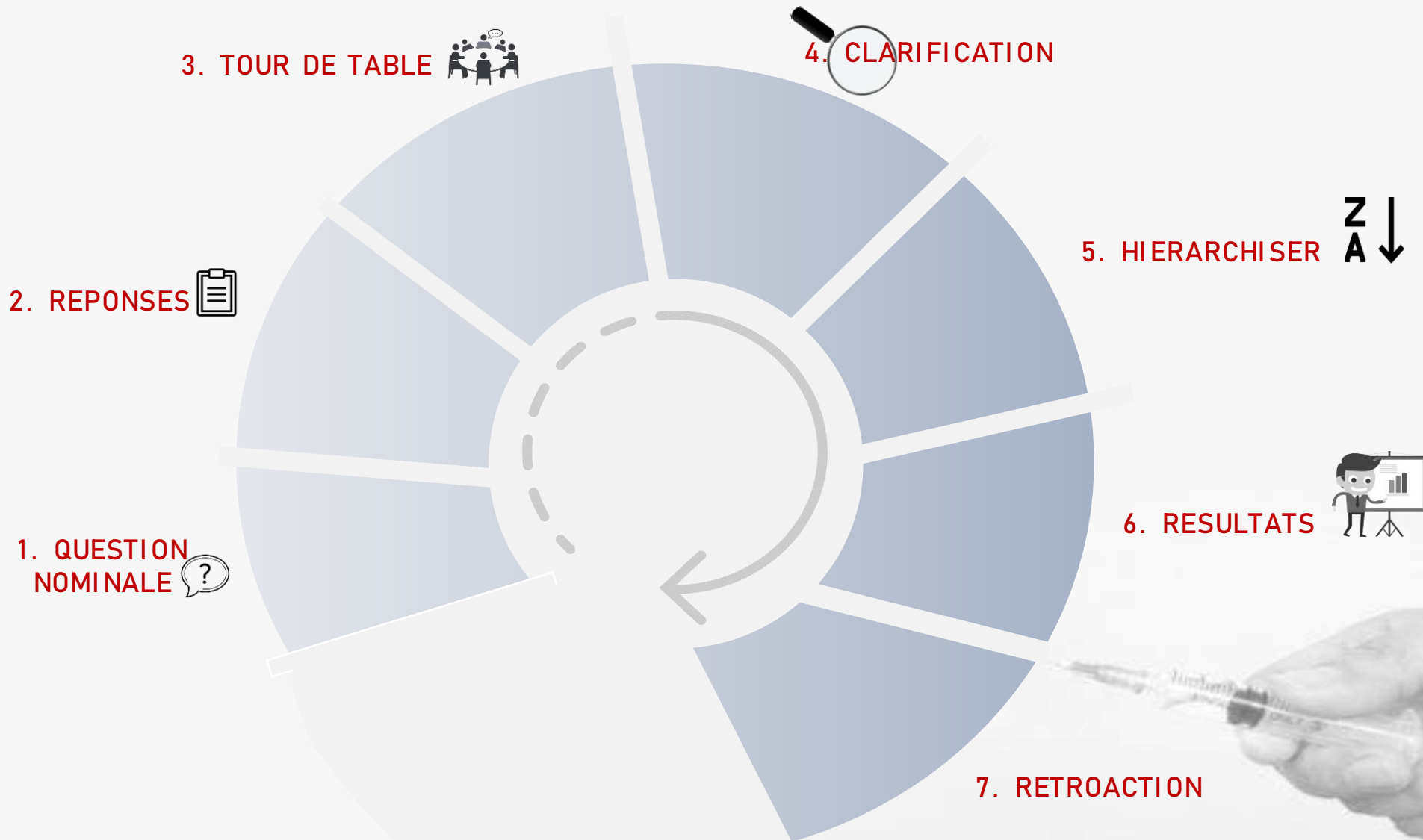
1. QUESTION
NOMINALE 

6. RESULTATS 



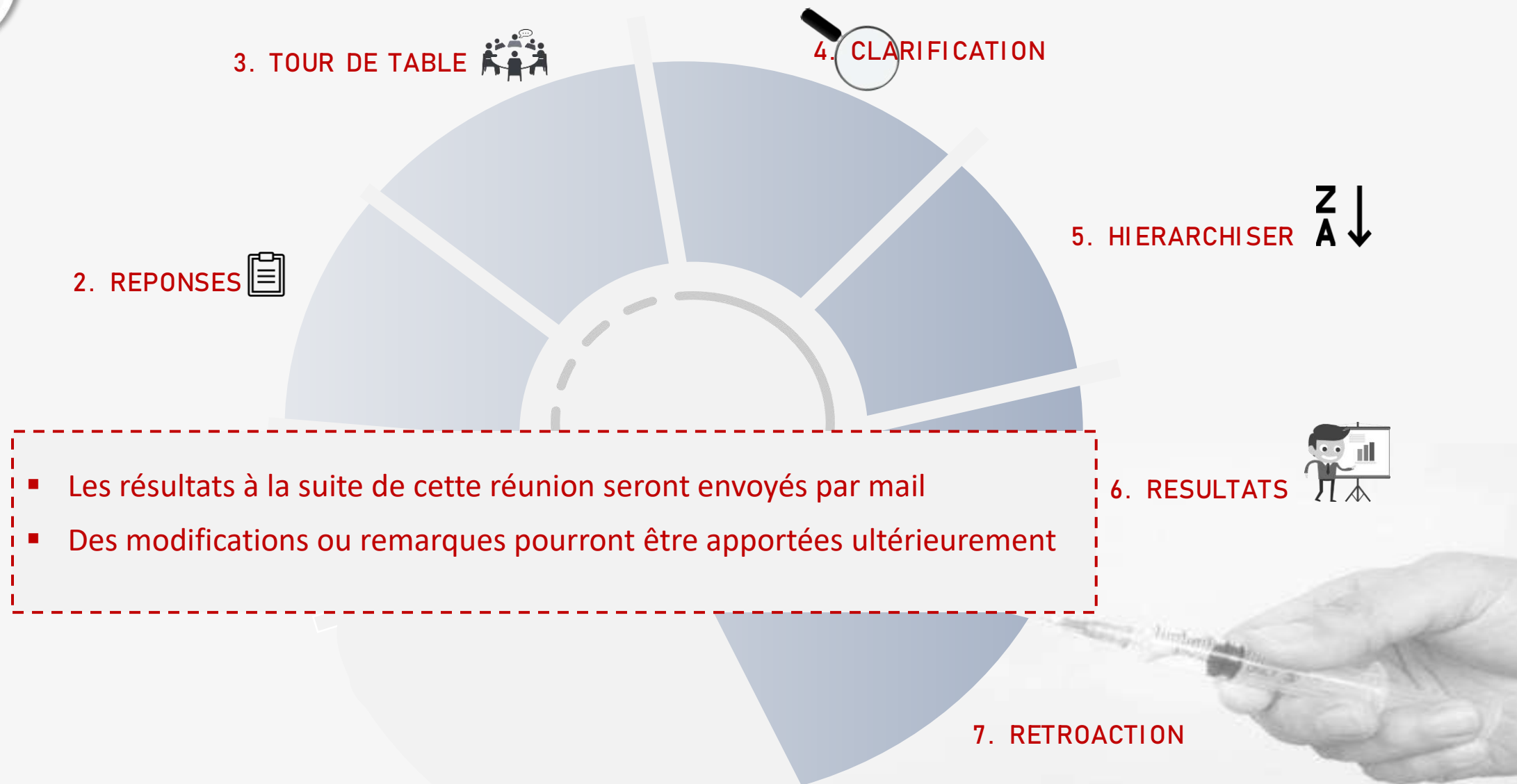


Déroulement de la séance





Déroulement de la séance





ETHIQUE

- Avis favorable de la CNIL
- Visioconférence sur la plateforme ZOOM enregistrée : les données seront supprimées dès le lendemain de la soutenance de la thèse
- Données anonymisées (*chaque participant recevra un numéro anonyme MG1 MG2 MG3*)





A u p l a i s i r d e v o u s r e t r o u v e r c e j e u d i 2 1 j a n v i e r à 1 9 h 4 5 !



Être ou ne pas
être vacciné ?

REUNION de synthèse

18 Février 2021

Attentes des pédiatres et des médecins généralistes concernant l'élaboration de fiches répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner





Merci à vous

d'avoir répondu favorablement à notre projet
et d'être présents ce soir !





Propositions obtenues

à l'issue du groupe nominal réunissant **les médecins généralistes**



- Fiche sur les effets indésirables
- Fiche sur les adjuvants (dont l'aluminium)
- Fiche sur la vaccination HPV chez l'adolescent
- Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner" (maladies anciennes / Conséquences / diminution morbi mortalité)
- Fiche sur le lien entre SEP et VHB



Propositions obtenues

à l'issue du groupe nominal réunissant **les pédiatres**



- Fiche sur les adjuvants** (rôle? image composition vaccin, partie sur l'aluminium)
- Fiche sur les controverses médiatisées** (ROR/mort subite nourrisson et autisme, VHB/SEP, myofasciite à macrophages)
- Fiche sur le fonctionnement du vaccin et sur l'immunité collective** (ex des limites de l'immunité collective)
- Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"** (maladies anciennes /disparues avec exemples, gravité des maladies, chiffres prévalence, risques de séquelles, courbes)
- Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"** immunité collective, maladies anciennes / disparues avec exemple



Quel est l'objectif de cette réunion?



Parmi les propositions obtenues à l'issue des 2 réunions précédentes, préciser celles pouvant être regroupées sous la forme d'une même fiche et préciser l'aspect visuel.



- **Fiche sur les adjuvants** (rôle? image composition vaccin, partie sur l'aluminium)
- **Fiche sur les adjuvants** (dont l'aluminium)

- **Fiche sur les controverses médiatisées** (ROR/mort subite nourrisson et autisme, VHB/SEP, myofasciite à macrophages)
- **Fiche sur le lien entre SEP et VHB**

- **Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"** (maladies anciennes /disparues avec exemples, gravité des maladies, chiffres prévalence, risques de séquelles, courbes)
- **Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"** (maladies anciennes / Conséquences / diminution morbi mortalité)
- **Fiche sur "je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"** immunité collective, maladies anciennes / disparues avec exemple

- **Fiche sur le fonctionnement du vaccin et in fine immunité collective (ex des limites de l'immunité collective)**

- **Fiche sur les effets indésirables**

- **Fiche sur la vaccination HPV chez l'adolescent**



Merci à vous



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Guide méthodologique

Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé

Juin 2008

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

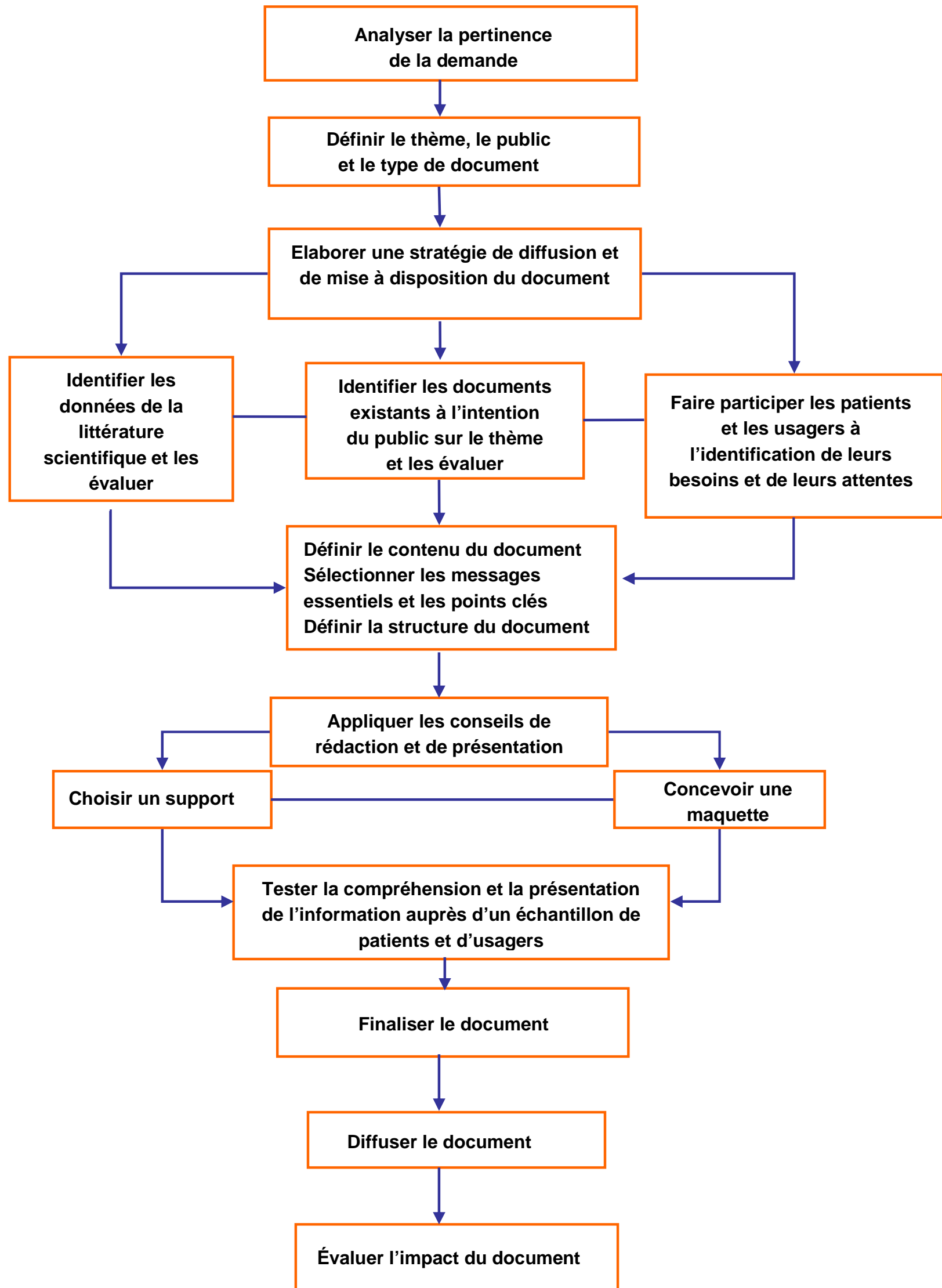
Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en juin 2008.
© Haute Autorité de santé – 2008

Sommaire

Étapes clés de l'élaboration d'un document écrit d'information	5
1 Introduction.....	6
1.1 Objectif de ce guide	6
1.2 Cible de ce guide	6
1.3 Champ d'application	6
1.4 Historique de ce guide	6
1.5 Finalités des documents écrits d'information.....	7
1.6 Thèmes des documents écrits d'information	8
2 Méthode d'élaboration de ce guide	9
2.1 Étapes du travail	10
2.2 Stratégie de recherche documentaire	10
2.3 Résultats de la recherche documentaire	10
3 Comment améliorer les documents écrits d'information ?	11
3.1 Principales critiques faites aux documents écrits d'information	11
3.2 Conseils pour élaborer des documents écrits d'information	12
3.3 Critères auxquels doivent répondre les documents écrits d'information	13
4 Principales étapes d'élaboration d'un document écrit d'information.....	14
4.1 Analyser la pertinence de la demande et préciser l'intention du promoteur.....	15
4.2 Définir le thème, le public cible et les objectifs spécifiques du document écrit d'information.....	15
4.3 Élaborer une stratégie de diffusion et d'utilisation du document écrit d'information	16
4.4 Définir le contenu du document écrit d'information.....	16
4.5 Appliquer les conseils de rédaction et de présentation de l'information.....	20
4.6 Choisir le support et concevoir une maquette	23
4.7 Tester la lisibilité, la compréhension et la présentation de l'information.....	25
4.7.1 Test de la lisibilité en prévention des difficultés de lecture	25
4.7.2 Test de la compréhension et de la présentation de l'information	25
4.8 Finaliser et diffuser le document écrit.....	28
5 Évaluer l'impact du document écrit d'information	28
5.1 Dimensions de l'impact au regard des objectifs spécifiques du document écrit d'information.....	28
5.2 Méthodes d'évaluation de l'impact	28
6 Les acteurs concernés et l'organisation du travail	30
6.1 Le promoteur ou demandeur.....	31
6.2 Le comité d'organisation	31

6.3	Le groupe de travail	32
7	Conclusion.....	34
	Annexe 1. Sources documentaires utiles pour rechercher des documents écrits d'information	35
	Annexe 2. Exemple de liste de questions posées par les patients et les usagers	36
	Annexe 3. Critères d'évaluation de la qualité des documents écrits d'information destinés aux patients et usagers du système de santé.....	37
	Annexe 4. Exemples de plans pour les documents écrits.....	38
	Annexe 5. Conception et fabrication d'un document écrit d'information : exemple de plan pour un cahier des charges.....	39
	Annexe 6. Test de la compréhension et de la présentation d'un document écrit d'information : exemple de guide d'entretien pour une rencontre en face-à-face.....	40
	Références bibliographiques	42
	Participants.....	44
	Fiche descriptive	45

Étapes clés de l'élaboration d'un document écrit d'information



1 Introduction

1.1 Objectif de ce guide

Ce guide méthodologique propose la description des étapes d'élaboration d'un document écrit d'information qui vise à mettre à disposition des patients, des usagers du système de santé et de leurs proches, une information écrite compréhensible, reposant sur des sources d'information valides. Ces documents peuvent être utiles aux professionnels de santé qui sont tenus par la loi du 4 mars 2002 relative aux « droits des malades et à la qualité du système de santé » d'informer chaque personne soignée. Les professionnels de santé peuvent trouver dans ces documents écrits une information synthétique, pertinente et claire qui peut faciliter la communication et/ou compléter les informations et les préconisations fournies à la personne prise en charge, et l'aider à prendre des décisions concernant sa santé.

1.2 Cible de ce guide

Ce guide peut être utilisé par les sociétés savantes et les organisations professionnelles qui souhaitent s'engager dans une démarche d'information des patients et des usagers dans laquelle une information écrite peut compléter une information orale, qui s'appuie sur des recommandations professionnelles existantes.

1.3 Champ d'application

Les documents écrits d'information ne sont en aucun cas destinés à se substituer à l'information orale.

- Ils la complètent en permettant au patient ou à l'utilisateur de s'y reporter et/ou d'en discuter avec les professionnels de santé qui le prennent en charge.
- Ils accompagnent le patient ou l'utilisateur dans la compréhension du but et du déroulement des soins et des examens, des interventions et des différentes étapes du traitement. Ils contribuent ainsi à leur participation active aux soins¹.
- Ils peuvent être utilisés dans des démarches explicites de promotion de la santé, d'éducation pour la santé ou d'éducation du patient, en complément d'autres outils. Ces démarches ne sauraient se résumer à la production de ces documents écrits d'information. Ces démarches elles-mêmes en termes d'objectifs, d'organisation, de compétences et de ressources ne sont pas du ressort de ce guide.

1.4 Historique de ce guide

Le guide méthodologique proposé ici a été élaboré à la demande du Conseil scientifique de l'Anaes pour les besoins de rédaction de documents écrits d'information s'appuyant sur des recommandations professionnelles existantes.

Ce guide méthodologique fait suite à la diffusion en 2000 des recommandations professionnelles « Information des patients. Recommandations destinées aux médecins » (1) qui précisent que l'information écrite est un complément possible à l'information orale.

Une première version de ce guide a été élaborée pour rédiger un document écrit destiné aux personnes asthmatiques. Ce document a été élaboré à la demande de la Direction générale de la santé (DGS) et des Caisses d'assurance maladie après la publication de recommandations professionnelles sur l'éducation thérapeutique de la personne asthmatique (2). Les demandeurs recherchaient une plus grande responsabilisation des patients

¹ Les documents d'information concernent les tests de dépistage et les stratégies diagnostiques, préventives, thérapeutiques et de soins. Par commodité, on utilisera le terme générique de soins.

asthmatiques au travers d'un document « *directement lisible et assimilable par les patients* ». Cette expérience a permis en complément de l'analyse des expériences françaises et étrangères de finaliser ce guide méthodologique.

1.5 Finalités des documents écrits d'information

La nécessité d'informer les personnes soignées à partir des données scientifiques est reconnue au niveau international (3) et européen (Recommandation Rec 2001-13 sur le développement d'une méthodologie dans l'élaboration de lignes directrices pour de meilleures pratiques médicales). L'utilisation des documents écrits d'information dans une véritable stratégie cohérente de communication, visant à faciliter la participation des personnes à la prise de décision les concernant, est particulièrement soulignée.

Le Conseil de l'Europe pour sa part reconnaît « *le droit des patients et des citoyens à recevoir et à avoir facilement accès à une information pertinente au sujet de leur santé et des soins de santé les concernant sous une forme et dans une langue compréhensible par eux* ». Cette information pour être pertinente doit :

- se fonder sur des données scientifiques et pertinentes d'un point de vue national et local issues de lignes directrices (synonyme de recommandations professionnelles) ;
- être diffusée et disponible sous des formes adaptées à des publics multiples (professionnels de santé, patients et décideurs).

L'information en santé : une obligation pour les professionnels de santé

Selon la réglementation, le professionnel de santé est tenu d'expliquer dans tous les cas au patient et à l'utilisateur les raisons du test diagnostique ou des soins qu'il propose, et lui indique la solution qu'il envisage (*loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*, art. L. 1111-4. et L. 1111-5) (4, 5).

L'information écrite : un complément à l'information orale

L'information écrite est complémentaire de l'information orale et ne se substitue en rien à celle-ci (1).

- L'information orale est destinée à éclairer le patient ou l'utilisateur sur son état de santé, à lui décrire la nature et le déroulement des soins et à lui fournir les éléments lui permettant de participer au processus de prise de décision en connaissance de cause. Elle a pour principale caractéristique d'être adaptée au cas de chaque personne.
- Le document écrit a pour objectif de satisfaire une demande d'information et de conseil des patients et des usagers. Il est destiné à compléter ou renforcer les connaissances du patient ou de l'utilisateur afin qu'il puisse mieux participer à la prise de décision le concernant.

L'information écrite : un élément de la prise de décision

Dans la littérature, l'analyse schématique de la relation médecin-patient montre que (6, 7, 8) :

- certains patients ou usagers préfèrent prendre leurs propres décisions sur la base d'informations valides transmises par le médecin ;
- d'autres préfèrent partager la prise de décision avec le professionnel de santé sur un mode partenarial ;
- d'autres enfin suivent les propositions qui leur sont faites et ne remettent pas en cause une décision prise par le professionnel de santé.

Ces niveaux variables d'implication du patient et de l'utilisateur dans la prise de décision concernant leur santé, et le comportement des professionnels de santé vis-à-vis de l'information à donner, doivent inciter à une réflexion sur :

- le contenu de l'information donnée par le professionnel de santé ;

- l'utilisation d'un document écrit d'information comme un des facteurs favorisant entrant en ligne de compte dans la prise de décision par le patient et l'utilisateur concernant leur santé ;
- les modalités de délivrance de l'information et l'accompagnement du patient et de l'utilisateur qui la reçoivent ;
- la compréhension de l'information délivrée ;
- le processus de révélation des préférences du patient et de l'utilisateur.

1.6 Thèmes des documents écrits d'information

Les documents écrits d'information peuvent porter sur tous les thèmes faisant l'objet de recommandations professionnelles. Ces recommandations sont élaborées par les agences, les sociétés savantes et les organisations professionnelles en France et à l'étranger. Elles portent sur le dépistage, la prévention, les stratégies diagnostiques, thérapeutiques, de soins, l'éducation thérapeutique intégrée aux soins, les soins dispensés par les professionnels de santé ou autoproduits, la communication des résultats de revues systématiques de la littérature (tableau 1).

Tableau 1. Exemples de thèmes sur lesquels peuvent porter les documents écrits d'information.

Thèmes	Buts des documents écrits d'information
<p>Dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ de masse ▶ d'incidence <p>Prévention</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ primaire ▶ secondaire ▶ tertiaire <p>Stratégies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ diagnostiques ▶ thérapeutiques ▶ de soins ▶ d'organisation des soins <p>Éducation thérapeutique</p> <p>Description détaillée des soins autoprodigués (autosoins, autosurveillance)</p> <p>Résultats de revue systématique de la littérature</p>	<p>Comprendre les implications (intérêt collectif et individuel) du dépistage pour le demander, l'accepter ou le refuser</p> <p>Prendre conscience d'un éventuel facteur de risque et d'un comportement à risque pour la santé et de l'intérêt de modifier une habitude de vie ou d'éviter le problème à l'avenir</p> <p>Comprendre l'intérêt d'un soin pour arrêter la progression de la maladie ou d'un problème de santé</p> <p>Comprendre la manière de prévenir les rechutes, récidives, complications et de mieux vivre sa situation</p> <p>Participer au choix, être aidé dans la révélation de ses préférences concernant une stratégie par la mise en balance des avantages, des inconvénients et des risques fréquents ou graves normalement prévisibles</p> <p>Comprendre l'intérêt et les bénéfices du développement de compétences pour gérer et mieux vivre avec une maladie chronique ou une situation qui nécessite un apprentissage</p> <p>Mieux participer à un traitement et aux soins, se rappeler les conseils donnés</p> <p>Accéder sous forme de résumé aux résultats de la recherche dans les domaines du dépistage, de la prévention, du diagnostic, des thérapeutiques, des soins et de leur organisation</p>

2 Méthode d'élaboration de ce guide

Ce guide est fondé sur l'analyse de la littérature existante en matière d'élaboration de documents écrits d'information à l'usage des patients ou des usagers. Cette analyse critique de la littérature a été complétée par l'analyse des expériences de déclinaison de recommandations professionnelles, élaborées par l'Anaes, en documents écrits d'informations comme : « Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie » (9), « L'éducation thérapeutique pour bien gérer votre asthme au quotidien » (10), « Information aux femmes enceintes » (Anaes, à paraître).

2.1 Étapes du travail

Un chef de projet a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique relative à l'élaboration de documents écrits d'information et a rédigé une première version du guide méthodologique. À partir d'une expérience de déclinaison de recommandations professionnelles sur un thème d'éducation thérapeutique, le guide méthodologique a été enrichi pour répondre à des besoins d'information dans les domaines du dépistage, du diagnostic, du traitement et des soins et une seconde version a été rédigée. Un groupe de lecture a été consulté et a donné un avis sur le fond et la forme de la seconde version du guide méthodologique en particulier sur sa lisibilité, son applicabilité et sa faisabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés et pris en compte dans la rédaction finale du guide qui s'est enrichi également de l'avis du Conseil scientifique de l'Anaes, section évaluation.

2.2 Stratégie de recherche documentaire

La littérature a été sélectionnée sur la période allant des années 1980 à 2004. Cette période correspond en effet au développement du mouvement de médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) lequel a été suivi d'une amélioration du contenu des documents écrits à l'intention des patients et des usagers (3). Une mise à jour a été effectuée jusqu'en juin 2008 mais n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Trois éléments en particulier ont été recherchés dans la littérature :

- les étapes de conception des documents écrits d'information à l'intention des patients et des usagers ;
- les techniques de rédaction pour le grand public ;
- les techniques d'évaluation de la lisibilité et de la compréhension des documents écrits d'information.

La recherche documentaire a été consacrée dans un premier temps à l'identification de documents méthodologiques français et étrangers. Pour cela des sites de sociétés savantes, agences gouvernementales ou non gouvernementales ont été consultés :

- en France : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) ;
- dans les autres pays : *National Health and Medical Research Council* (Australie) ; *King's Fund Centre* (Royaume-Uni) ; *Centre for Health Information Quality* (Royaume-Uni) ; *Centers for Disease Control* (États-Unis) ; Santé Canada (ministère de la Santé) ; le Centre d'éducation du patient à Yvoire (Belgique) ;
- au niveau international : *World Health Organisation* (WHO) ; Unesco ; Communauté européenne.

Dans un deuxième temps, les revues systématiques de littérature élaborées par le *Cochrane Consumers Communication Group* de la *Cochrane Library* ont été analysées (www.update-software.com).

Enfin, une recherche manuelle a été effectuée par le dépouillement des revues jugées pertinentes sur le thème de travail : *Éducation pour la santé* ; *La Santé de l'homme* ; *Santé publique* ; *Patient Education and Counselling* ; *British Medical Journal* ; *Health Expectations*.

2.3 Résultats de la recherche documentaire

Dans l'objectif de proposer aux patients et aux usagers une information validée et compréhensible, des agences gouvernementales ou non gouvernementales françaises et étrangères ont développé depuis plusieurs années des documents écrits d'information. On peut citer par exemple les brochures élaborées par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), l'*Agency for Health Research and Quality* (États-Unis), le *National Health and Medical Research Council* (Australie), le *King's Fund Centre* (Royaume-Uni), le *Centre for Health Information Quality* (Royaume-Uni), les *Centers for Disease*

Control (États-Unis), Santé Canada (ministère de la Santé), le Collège des médecins du Québec (Canada), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Ecosse). Ces documents écrits d'information sont étroitement liés à l'élaboration de recommandations professionnelles destinées aux professionnels de santé.

Huit guides d'élaboration de documents écrits d'information ont été identifiés (tableau 2). Ces guides sont des documents consensuels qui proposent des principes et des étapes d'élaboration des documents écrits d'information destinés aux patients, aux usagers et au public en général. La plupart de ces guides font référence pour la rédaction et pour la présentation des informations à des techniques de vulgarisation scientifique qui permettent d'adapter les connaissances médicales de manière à les rendre accessibles à un public de profanes. Nous avons pour notre part identifié des ouvrages de rédaction qui proposent des conseils de rédaction (20, 21).

Tableau 2. Guides d'élaboration de documents écrits d'information retrouvés dans la littérature (1980-2008).

Origine	Organisme	Titre
International 1982 (13)	<i>United Nations Educational Scientific and Cultural Organization</i> (Unesco)	<i>Guidelines for textbook writing</i>
Australie 1999 (14)	<i>National Health and Medical Research Council</i> (NHMRC)	<i>How to present the evidence for consumers: preparation of consumer publications</i>
Australie 1999 (15)	<i>National Health and Medical Research Council</i> (NMRC)	<i>How to prepare and present evidence-based information for consumers of health services: a literature review</i>
Royaume-Uni 1999 (16)	<i>King's Fund Centre</i>	<i>Informing patients: an assessment of the quality of patient information materials</i>
France 2002 (11, 12)	<i>Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer</i> (FNCLCC)	Projet SOR Savoir Patient
Royaume-Uni 2003 (17)	<i>King's Fund Centre</i>	<i>Producing patient information. How to research, develop and produce effective information resources</i>
Royaume-Uni 2007 (18)	<i>National Health Service</i> (NHS)	<i>User and community involvement: guidance for providing written information for service users and the community</i>
Royaume-Uni 2003 (19)	<i>National Health Service</i> (NHS)	<i>Toolkit for producing patient information</i>

3 Comment améliorer les documents écrits d'information ?

3.1 Principales critiques faites aux documents écrits d'information

La qualité globale des documents écrits d'information repose sur la qualité de l'information scientifique de leur contenu, sur la qualité de leur conception et de leur présentation et sur leur acceptabilité par les personnes auxquelles ils sont destinés.

Les principales critiques émises à l'égard des documents écrits portent sur la nature et la présentation des informations ainsi que sur leur cohérence vis-à-vis des recommandations professionnelles existantes. L'étude par le *King's Fund* de 128 documents imprimés pour dix maladies chroniques ou symptômes fréquents comme les douleurs lombaires, la dépression, la cataracte, l'otite moyenne, l'hypercholestérolémie (6, 16) et l'étude de 168 documents pour l'asthme (22) montrent que dans ces brochures :

- on relève un manque d'informations scientifiques concernant en particulier la description de la maladie et des symptômes habituels, leur prévalence, leurs causes et conséquences ;
- les autosoins et la prévention sont insuffisamment décrits pour être utiles au quotidien ;
- certaines informations sont inexactes ou obsolètes par comparaison aux recommandations professionnelles disponibles ;
- le ton utilisé est souvent paternaliste, voire infantilisant, le vocabulaire trop technique ;
- les patients interviennent uniquement à la phase finale de relecture. La plupart des documents écrits sont rédigés par des experts d'une seule discipline.

3.2 Conseils pour élaborer des documents écrits d'information

Les guides d'élaboration de documents écrits d'information identifiés dans la littérature ont en commun de proposer les éléments suivants qui permettent de garantir la qualité du document produit.

- *La participation des patients et usagers* est requise à toutes les phases de la conception des documents écrits qui leur sont destinés (6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19).
- *L'utilisation de données scientifiques* pour élaborer le contenu des brochures assure la crédibilité de l'information (6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19).
- *Des conseils de rédaction et de présentation des informations* décrits dans des ouvrages de journalisme et de vulgarisation scientifique rendent les documents accessibles à un public large de profanes (6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19).
- *Les préférences des patients et des usagers* en matière de présentation des documents écrits portant sur la maladie ou les symptômes ou les soins sont des éléments complémentaires aux conseils généraux de présentation de l'information. Les préférences des patients et usagers identifiées par le *King's Fund* (6, 16) à partir de discussions organisées de groupe (*focus groups*) avec des usagers et des patients peuvent être utiles. Elles sont présentées dans l'*encadré 1*.
- *L'utilisation d'une méthode de test de la lisibilité, de la compréhension et de la présentation* des informations par le public destinataire est une étape décrite comme essentielle (6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19). Les méthodes de test rigoureuses décrites dans la littérature ont été développées en particulier pour l'évaluation des notices d'information sur les médicaments (23).

Encadré 1. Préférences des patients et des usagers pour la présentation des documents écrits.



- ton positif, rassurant, encourageant, optimiste, constructif
- information honnête, pratique, non condescendante
- personnalisation : utilisation du « vous » plus impliquant
- vocabulaire d'usage, clair, facile à lire et à comprendre
- phrases courtes, explication des termes
- texte concis, avec une structure visible
- caractères lisibles
- édition professionnelle
- mélange équilibré du texte et des illustrations
- éléments interactifs qui favorisent la participation active : liste de questions pour préparer une consultation, possibilité d'enregistrer des informations sur les symptômes et leur évolution, espace pour des notes personnelles



- ton négatif, alarmiste, trop centré sur ce qui va mal
- information masquant les problèmes réels
- dépersonnalisation : parler des patients en général
- langage et explications compliqués, texte mal écrit
- texte trop long, termes trop techniques
- texte trop dense et non structuré
- taille trop petite des caractères
- édition d'amateur, d'apparence « bon marché »
- présentation triste, non attractive

3.3 Critères auxquels doivent répondre les documents écrits d'information

L'utilisation de critères d'évaluation permet d'analyser de manière critique la qualité des brochures et de s'appuyer sur les meilleures d'entre elles. La grille de critères, intitulée *Discern*² (24), a été conçue et validée de manière consensuelle pour évaluer la qualité de l'information écrite portant sur les choix d'un traitement pour un problème de santé donné. Selon l'auteur et les expériences d'utilisation retrouvées dans la littérature, cette grille peut cependant être utilisée pour l'évaluation de tout type de documents écrits d'information sur les soins (24, 25, 26).

D'autres listes de critères pour juger de la qualité des documents pour les patients ont été développés en particulier par l'*International Patient Decision Aids Standards (IPDAS)*³.

Pour les besoins de ce guide méthodologique, ont été sélectionnés les critères les plus simples qui permettent d'évaluer la qualité du contenu des documents écrits et la qualité de leur élaboration. Ces critères sont proposés en *annexe 3*.

² <http://www.discern.org.uk/>

³ <http://ipdas.ohri.ca/index.html>

4 Principales étapes d'élaboration d'un document écrit d'information

Ces principales étapes sont présentées dans la *figure 1*. Elles sont décrites de manière chronologique dans ce chapitre. Elles s'appuient sur les guides de conception des documents écrits d'information (6,11-14,16-19) ainsi que sur l'expérience de l'Anaes en termes de gestion de projet, de place et de rôle des acteurs concernés et d'organisation à mettre en place.

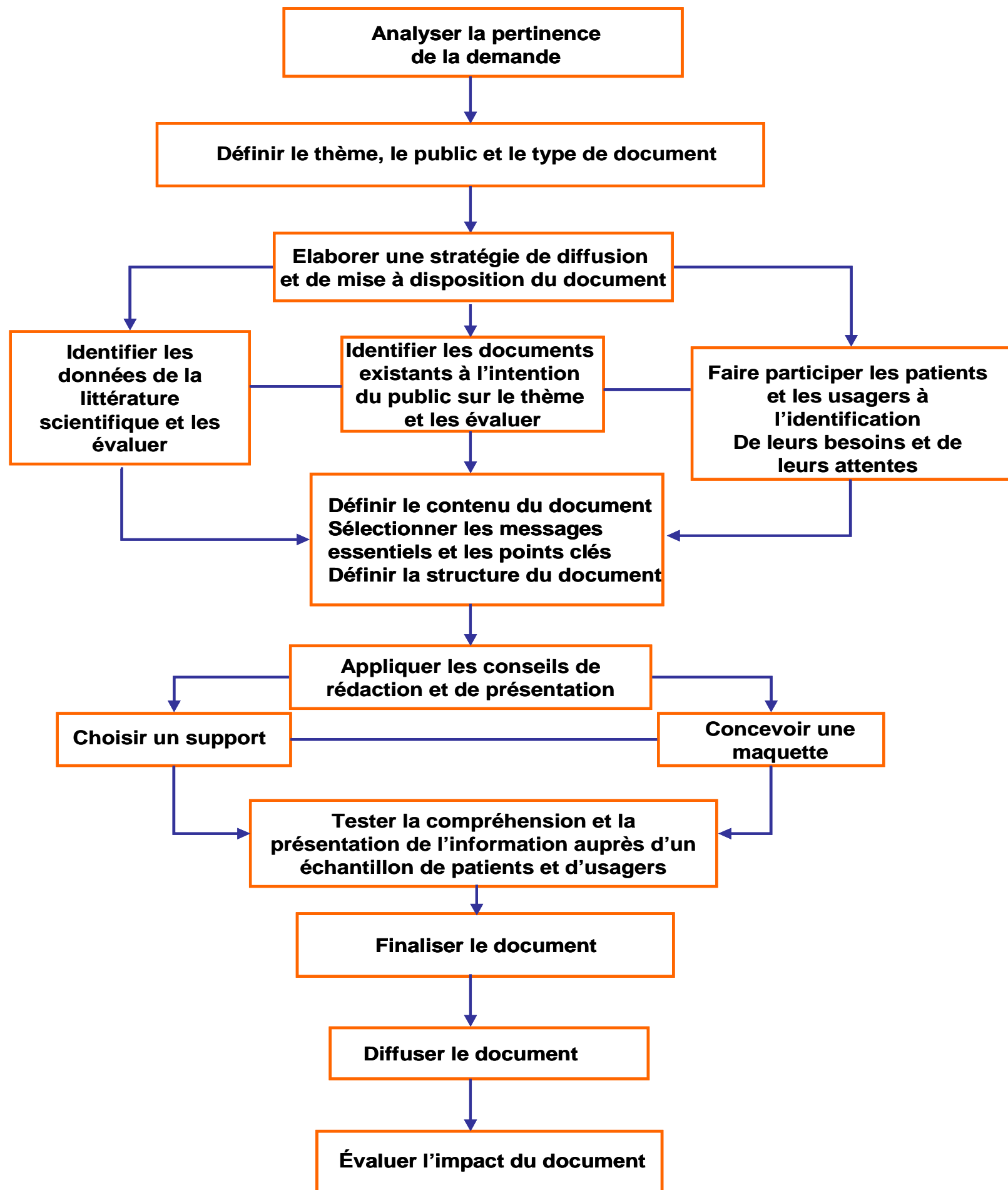


Figure 1. Étapes clés de l'élaboration d'un document écrit.

4.1 Analyser la pertinence de la demande et préciser l'intention du promoteur

L'analyse de l'opportunité d'élaborer un document écrit d'information est une étape essentielle au début de la mise en œuvre du projet.

Les questions suivantes peuvent guider la réflexion de départ :

- Les patients ou usagers ont-ils besoin ou veulent-ils de l'information sur ce thème ? À quel moment précis de leur prise en charge (les besoins d'information varient tout au long des soins et l'information doit être adaptée à ces différentes étapes) ?
- Existe-t-il de la littérature sur le thème en termes de définition des besoins des patients, de mesure de l'impact de la diffusion de documents (satisfaction, morbidité, etc.) ?
- Quelle est l'intention du promoteur en termes d'effets attendus, d'objectifs, de comportements observables, d'évaluation des résultats ?
- Quel intérêt y a-t-il à délivrer une information ? Dans quel but ? Pour quelle utilisation ? Pour quels bénéfices ?
- Les moyens de réaliser correctement un document d'information (compétences, moyens humains et financiers) sont-ils disponibles ?
- Des documents d'information sur ce thème ou un thème voisin sont-ils disponibles ? Ces documents abordent-ils le même thème ? Quel est leur niveau de qualité ? Que va apporter le document écrit d'information par rapport aux documents existants ?
- Des recommandations professionnelles sur le thème sont-elles disponibles ?

L'analyse ou la réalisation d'enquêtes spécifiques auprès des patients et des usagers et de leurs représentants, ainsi qu'auprès des professionnels de santé, permettent d'analyser la pertinence de la demande et de cadrer le projet.

4.2 Définir le thème, le public cible et les objectifs spécifiques du document écrit d'information

- *Le thème du document* est précisé en termes de messages essentiels et de points clés à aborder. Les limites du thème sont précisées. L'analyse de documents existants peut éviter d'en produire un nouveau qui aborderait des informations de même nature sans apporter d'informations nouvelles ou complémentaires. À l'inverse, un champ d'information non exploité peut être utile au patient et à l'utilisateur. La question de l'actualisation des documents existants doit être posée systématiquement.
- *Le public ciblé* par le document doit être défini précisément en termes par exemple de situation clinique, d'âge, de sexe, de caractéristiques socio-économiques et culturelles, de modalités de prise en charge, etc.
- *Les objectifs spécifiques du document écrit* doivent être précis. Il peut s'agir d'apporter au patient et à l'utilisateur des informations pour améliorer leur niveau de connaissances sur la maladie ou pour comprendre le but, les bénéfices, les inconvénients des soins, ou se rappeler les conseils du professionnel de santé, ou les aider à choisir de participer à un dépistage, à accepter ou refuser une investigation, un traitement, un soin, le cas échéant parmi plusieurs options.

4.3 Élaborer une stratégie de diffusion et d'utilisation du document écrit d'information

L'utilisation du document écrit d'information dans une démarche de participation du patient et de l'utilisateur aux décisions concernant leur santé doit être réfléchie *a priori*. De l'utilisation du document va dépendre la stratégie de diffusion. Cette dernière est influencée par le contenu, la présentation et le format du document écrit. Elle tient compte :

- des cibles précises du document écrit ;
- des relais de diffusion possibles ;
- des modalités de mise à disposition du document ;
- du cycle de vie du document (délai d'actualisation prévisible) ;
- des coûts associés (fabrication, routage, etc.).

Les éléments à prendre en compte dans l'élaboration d'une stratégie de diffusion et d'utilisation sont présentés dans l'*encadré 2*.

Encadré 2. Éléments d'une stratégie de diffusion et d'utilisation d'un document écrit d'information.

- Identifier les cibles précises du document
 - ▶ patients et usagers
 - ▶ entourage
 - ▶ public en général
- Identifier les canaux de diffusion les plus adaptés à la cible du document
 - ▶ partenariat avec les associations ou collectifs de patients ou d'utilisateurs, les sociétés savantes, les caisses d'assurance maladie, les mutuelles, etc.
 - ▶ diffusion dans les salles d'attente, dans les pharmacies, etc.
- Définir les modalités de mise à disposition du document selon l'objectif poursuivi
 - ▶ remis directement par le professionnel de santé en consultation, lors de la réalisation de soins ou au cours d'une hospitalisation et en complément d'une information orale
 - ▶ envoyé directement aux patients via les associations de patients ou d'autres relais (caisses d'assurance maladie, mutuelles, etc.)
 - ▶ proposé en libre service dans certains lieux publics
 - ▶ gratuité ou non du document

4.4 Définir le contenu du document écrit d'information

Cette étape consiste à identifier les informations utiles à l'élaboration du document écrit d'information. Elle comporte les phases suivantes :

- la recherche des données scientifiques et des brochures existantes ;
- l'analyse de la qualité de ces informations ;
- l'identification des besoins et des attentes des patients et des usagers ;
- l'exploitation des données pour définir le contenu du document.

Les méthodes de recherche et d'évaluation des données sont décrites dans le *tableau 3*.

Identification des données de la littérature scientifique

- Les recommandations professionnelles disponibles et non obsolètes sont recherchées. La recherche documentaire peut se limiter dans un premier temps aux recommandations de bonne pratique clinique (RPC) existantes : françaises (en priorité) ou internationales dans le cas où celles-ci sont obsolètes ou de qualité méthodologique insuffisante. À titre indicatif, voici quelques sources documentaires utiles :
 - bibliothèque Lemanissier www.bmlweb.org/consensus_lien.html
 - site Internet du CHU de Rouen www.chu-rouen.fr
 - sites Internet des sociétés savantes pertinentes sur le thème traité
 - *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) www.guideline.gov
- La recherche documentaire peut s'étendre aux revues récentes de la littérature.
- Des grilles d'analyse de la littérature sont utilisées pour l'analyse de la qualité méthodologique de ces documents. Des grilles de ce type sont disponibles dans des guides comme celui proposé par l'Anaes (27).

Identification des documents à l'intention du public sur le thème

- Les documents écrits déjà existants sur le thème peuvent être identifiés auprès de sociétés savantes et d'agences françaises et internationales. À titre indicatif, une sélection de sites Internet des agences qui mettent à disposition des documents pour les patients et usagers est proposée en *annexe 1*.
- L'évaluation de la qualité méthodologique du contenu et des modalités d'élaboration des brochures existantes peut être réalisée à partir de critères d'évaluation proposés en *annexe 3*.

S'il existe un document en langue étrangère répondant à ces critères de qualité, sa traduction et son adaptation doivent être envisagées.

Identification des besoins et des attentes des patients et usagers

- Les besoins, les préoccupations, les attentes des patients ou des usagers peuvent être identifiés de différentes manières :
 - réunions d'échange d'expériences ou de groupe de discussion (*focus group*) ;
 - données de la littérature identifiées à partir de l'interrogation de banques de données : recherche qualitative, enquêtes d'opinion ;
 - réalisation d'enquêtes spécifiques auprès de la population ciblée par le document écrit.

Une liste de préoccupations et de questions que se posent à un moment ou à un autre les patients et les usagers peut être utilisée lors des discussions de groupe (16). Cette liste est proposée en *annexe 2*.

Autres sources d'informations

- Les textes réglementaires représentent une source d'informations complémentaire. La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (4) permet par exemple de prendre en compte les éléments suivants : le respect de la volonté de la personne soignée ; le recueil de son consentement libre et éclairé ; les frais auxquels la personne pourrait être exposée à l'occasion d'activités de prévention, de diagnostic et de soins et les conditions de leur prise en charge ; la prise en compte de la douleur, etc.

- Les textes réglementaires spécifiques au thème du document écrit d'information seront recherchés et exploités.

L'exploitation des données

L'exploitation des données aboutit à définir un contenu court et ciblé pour le document écrit d'information.

En pratique, il s'agit :

- de sélectionner le ou les messages essentiels et à proposer les points clés ;
- d'identifier les informations secondaires indispensables à ajouter ;
- de définir la structure du document : élaboration d'un plan et estimation du volume de texte pour chaque partie et chaque page en tenant compte des illustrations (graphiques, encadrés, photographies, etc.).

Tableau 3. **Méthodes de recherche et d'évaluation des données.**

Données recherchées	Méthode de recherche	Évaluation des données
Données de la littérature scientifique		
<ul style="list-style-type: none"> ● Les recommandations professionnelles récentes sur le thème ou ● Les revues de synthèse (revues systématiques) ou ● Les données scientifiques ● Les expériences d'élaboration et d'utilisation de documents écrits sur le thème retenu 	<ul style="list-style-type: none"> ● Interroger les banques de données ● Consulter les sites Internet des sociétés savantes et des associations professionnelles 	<p>S'il existe des recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vérifier la qualité méthodologique de leur élaboration¹, leur exhaustivité et leur actualité <p>Si non,</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vérifier la qualité méthodologique des synthèses de la littérature et/ou rechercher le niveau de preuve des articles pertinents¹ <p>Si non,</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Discuter de l'élaboration en amont de recommandations professionnelles² ou au minimum de la réalisation d'une revue systématique. Ces travaux doivent être disponibles, voire diffusés avant d'élaborer le document écrit d'information
Brochures existantes sur le thème		
<ul style="list-style-type: none"> ● Les thèmes abordés et leurs limites ● La présentation des informations ● L'utilisation des illustrations ● Les contacts utiles proposés coordonnées d'associations numéros d'appel (numéros vert) liens vers des sites Internet 	<ul style="list-style-type: none"> ● Consulter les sites Internet ou interroger les organismes et sociétés savantes qui élaborent des documents d'information concernant la santé pour le public (<i>annexe 1</i>) ● Rechercher les meilleures pratiques dans le domaine (<i>Benchmarking</i>³). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Évaluer leur qualité méthodologique à l'aide des critères d'évaluation du contenu et des modalités d'élaboration (<i>annexe 3</i>) ● Envisager la traduction et/ou l'adaptation d'un document écrit existant
Besoins et attentes des patients ou des usagers		
<ul style="list-style-type: none"> ● Les besoins d'information, les préoccupations et les questions les plus fréquentes des patients ou des usagers, les représentations les plus courantes ● Leur niveau de connaissance sur le thème du document ● L'information nécessaire à donner pour prendre des décisions concernant la santé 	<ul style="list-style-type: none"> ● Interroger les banques de données et recherche manuelle de la littérature grise ● Organiser des groupes de discussion (<i>focus group</i>)⁴ avec les patients, les usagers et leurs représentants ● Utiliser une liste des principales préoccupations et questions que se posent les patients ou les usagers au cours de l'évolution de la maladie, de la situation ou des symptômes (<i>annexe 2</i>) lors des discussions de groupe ● Recueillir l'expérience des professionnels de santé et la confronter à celle des patients, des usagers et de leur entourage (<i>focus group</i>)⁴ ● Réaliser une enquête auprès de la population cible 	<ul style="list-style-type: none"> ● Analyser la littérature sur les besoins d'information, d'aide, d'accompagnement, sur la satisfaction ● Analyser le contenu des entretiens de groupe : l'analyse est systématique, argumentée, focalisée sur les questions clés et débouche sur des propositions pratiques

¹ Selon le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », Anaes, 2000. ² Selon « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » Anaes, 1999. ³ Le *benchmarking* est la recherche des meilleures pratiques qui conduisent à une performance supérieure par comparaison avec celles d'organismes reconnus afin de les adopter dans un but d'amélioration : « Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé », Anaes, 2000. ⁴ Le *focus group* est une technique qualitative d'entretiens approfondis de groupes, destinée à collecter de l'information auprès des personnes. Elle est utilisée pour obtenir des informations et non pour aplanir des différences d'opinions ou pour atteindre un consensus : « Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé », Anaes, 2000.

4.5 Appliquer les conseils de rédaction et de présentation de l'information

L'utilisation de conseils de rédaction et de présentation proposés dans cette *section* contribue à aider le lecteur à aborder l'information écrite, et facilite la lecture et la compréhension des documents. Ils peuvent être classés en six rubriques comme le propose le Centre de formation et de perfectionnement des journalistes (20). Ces conseils de rédaction et de présentation sont repris sous le terme de glossaire de la rédaction dans l'*encadré 3*.

Encadré 3. Glossaire de la rédaction.

- *La sémantique* : langage, choix des termes
- *La syntaxe* : longueur et complexité des phrases, fonctions des mots dans la phrase
- *La structure du texte* : hiérarchie des informations, mise en évidence du message essentiel et des points clés et des différentes parties du texte
- *La charte graphique et visuelle* : choix des polices et tailles de caractères, disposition du texte et des illustrations, mise en page, couleur
- *Les tableaux et les illustrations* : photographies, figures, encadrés
- *La mise en page* : disposition du texte et des illustrations

La sémantique : le langage et le choix des termes

Plus le langage est simple, précis et clair, plus le texte est accessible au plus grand nombre.

- *Éviter le jargon*. Utiliser un français courant. Les termes techniques indispensables sont définis ou expliqués. Chaque mot est précis.
- *Limiter l'emploi de synonymes*. Utiliser le même terme tout au long du document. Il permet au lecteur d'enregistrer un élément important et facilite l'accès au message.
- *Éviter les mots abstraits*.
- *Éviter et/ou définir toutes les abréviations d'utilisation non courante*. Certaines abréviations sont acceptables comme « ml » pour millilitre, d'autres sont plus obscures. Il en est de même pour les acronymes.
- *Privilégier la voie active* (style direct, incitatif) à la voie passive (style plus lourd, impersonnel).
- *Utiliser un ton personnel* pour insister sur un comportement ou une implication du lecteur. *Employer un ton impersonnel* pour présenter des conséquences négatives, des complications. *Augmenter l'intérêt du lecteur* par une forme directe (« vous », « nous ») en complément de la voix active.
- *Personnaliser l'information* en partant d'une situation vécue (attention à l'assimilation avec des cas particuliers) : proportions de personnes concernées par la maladie, description des symptômes, etc.
- *Activer les connaissances préalables* par des expressions telles que « vous savez déjà que ... ».
- *Communiquer sur les bénéfices, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles, l'efficacité d'un test de dépistage, d'un traitement ou d'une stratégie de soins par rapport à un autre* : être prudent dans l'écriture de toute précision à caractère scientifique (données statistiques par exemple) de manière à ne pas biaiser le message en privilégiant une présentation du message plutôt qu'une autre (6, 14-16) (*encadré 4*).

Selon les travaux de Siminoff *et al.*, Ravdin *et al.*, et Edwards *et al.* (28-31) des éléments de réflexion pourront être trouvés sur les conséquences du choix de l'angle de présentation de toutes les données (*framing effect*) sur la prise de décision par le patient : présentation négative en termes de risque de rechute, présentation positive en termes de taux de survie ou de guérison ou approche mixte. Il existe peu d'études concernant

les préférences des patients en termes de présentation visuelle des données chiffrées (30,31). Il semble que les patients préfèrent les histogrammes à d'autres représentations comme les camemberts, les courbes de survie, etc. (30).

Encadré 4. Inclusion de données chiffrées dans un document écrit, en particulier sur les bénéfices et les risques en santé.

- Présenter l'ensemble des options thérapeutiques et de soins
- Présenter les bénéfices attendus des soins envisagés avant leurs inconvénients et risques probables (détailler et présenter les précautions particulières, les régimes, les exercices, les autosoins en étant réaliste, sans omettre les contraintes)
- Mettre en balance les avantages et les risques connus et probables que comportent les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et de soins et donner des renseignements sur la manière d'y faire face et d'en limiter les conséquences
- Sélectionner les informations chiffrées à inclure dans le document et les exprimer dans un langage compréhensible, par exemple :
 - utiliser des figures (diagrammes, courbes, graphiques) pour exprimer les résultats. Le choix s'effectue selon la nature de l'information et le contexte
 - donner si nécessaire des informations sur les travaux en cours en cas d'incertitude scientifique

La syntaxe

La relation entre les mots et leurs fonctions dans une phrase est importante pour la compréhension d'un texte.

- *Utiliser des phrases courtes et simples* (une seule idée par phrase ; 15 à 20 mots en moyenne) pour obtenir un texte percutant et clair.
- *Utiliser la structure habituelle de la phrase* (sujet - verbe - complément) et réduire la distance (mot ou groupe de mots) qui peut séparer sujet et verbe, pour une information mieux comprise et plus assimilable.
- *Utiliser des locutions* qui structurent une phrase complexe (pour que, auprès de, jusqu'à, etc.), sans en abuser.
- *Éviter l'abus de mots longs.*
- *Supprimer les mots redondants et les mots inutiles* qui n'apportent rien à la compréhension.
- *Reformuler les phrases ambiguës.*
- *Éviter les tournures de phrases négatives* (négation sur une partie de phrase, plusieurs négations dans la même phrase, double négation).

La structure du texte

Le lecteur repère et retient la hiérarchie et la logique des informations par une structure simple du texte. Des exemples de plans de présentation sont proposés à titre indicatif en *annexe 4*.

- *Choisir un titre clair et court* qui interpelle directement le patient ou l'utilisateur. Il peut être informatif ou incitatif (accrocheur) avec si nécessaire un sous-titre explicite pour aider le lecteur à anticiper le contenu. La finalité des documents peut être indiquée sur le document lui-même au moyen d'une expression de mise en condition du lecteur.
- *Limiter le nombre de messages* : un message essentiel ou principal et 3 à 5 points clés selon l'objectif du document.
- *Placer une phrase clé* au début du document et/ou de chaque section pour inciter le lecteur à lire le document. L'intérêt de cette phrase est de faire attendre une suite.

- *Insérer un système de hiérarchisation* des informations ou de découpage du texte qui facilite l'appropriation des messages (numérotation, questions-réponses, sous-titres courts et informatifs, paragraphes bien visibles).
- *Organiser le texte* pour guider le lecteur et l'aider à :
 - aller du général au particulier ;
 - repérer les définitions et les identifier comme telles ;
 - faire des liens logiques entre les informations contenues dans le texte : cause, effet, explication, évolution ;
 - identifier explicitement une comparaison, une opposition, un parallélisme ;
 - identifier une invitation, un conseil, une préconisation ;
 - reconnaître un classement entre différentes options de traitement, d'investigation, de soins, d'apprentissage et les critères explicites qui ont permis cette mise en ordre.

La charte graphique et visuelle : caractères et disposition du texte

Il n'y a pas de règle unique pour choisir la police de caractères et la disposition du texte. Il est conseillé de s'appuyer sur les éléments suivants et de les adapter aux caractéristiques du public à qui s'adresse le document écrit et à son utilisation prévue. Ces éléments contribuent à améliorer la lisibilité du document.

- *La dimension des caractères* : au-delà du corps 10, toutes les polices courantes de caractères sont lisibles. La taille des caractères sera cependant adaptée en fonction des lecteurs ciblés (malvoyants, etc.).
- *Le dessin des caractères* : les mots en minuscules sont généralement plus lisibles que ceux en majuscules.
- *La ligne justifiée ou non* : la vitesse de lecture ne semble pas affectée par des textes justifiés ou en justification libre.
- *La longueur des lignes* : la vitesse de lecture est gênée dans le cas de lignes anormalement courtes ou longues.
- *L'espacement entre les lignes et entre les mots* : les interlignes sont très importants pour faire ressortir la structure d'un texte. Ils peuvent être de 1, 1/2 ou 2. Un interlignage serré réduit la vitesse de lecture. Les espaces trop faibles ou trop importants entre les mots ou les lignes gênent la lecture du texte.

Les tableaux et les illustrations

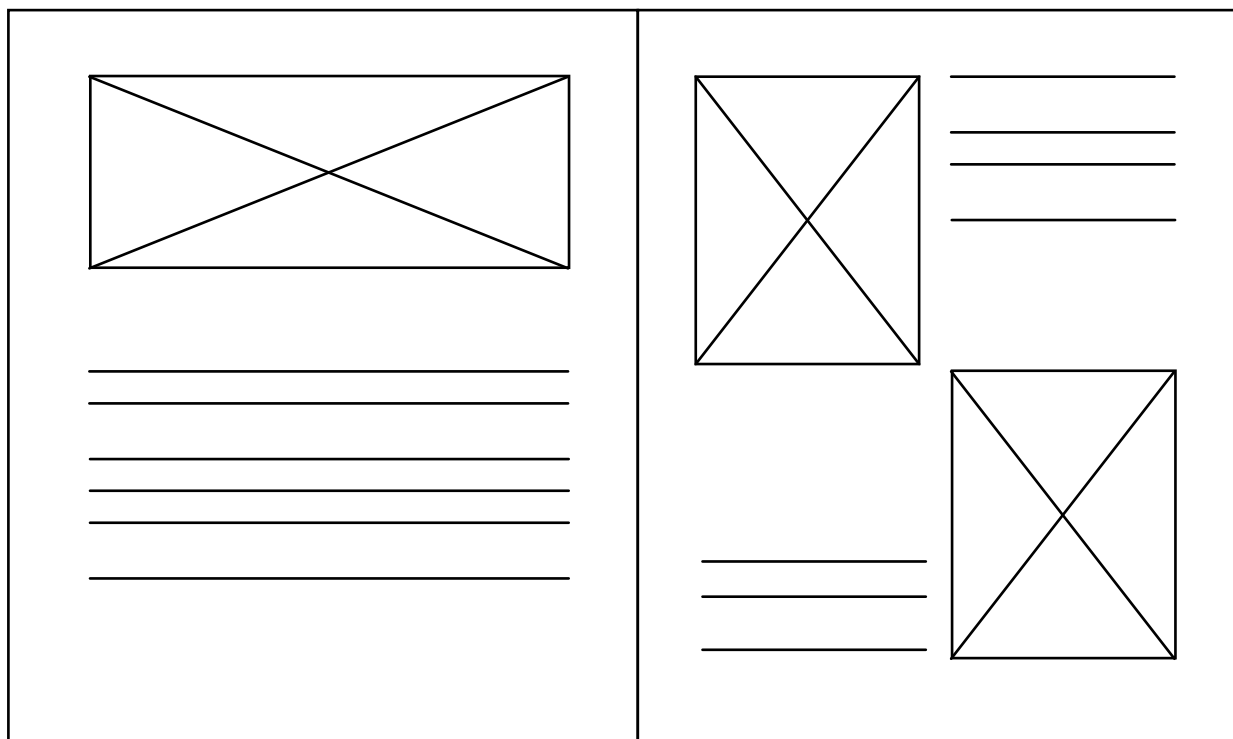
Les tableaux et les illustrations condensent ou complètent l'information. Les illustrations concrétisent, expliquent les idées, montrent une action.

- *Les photographies, les figures (diagrammes, courbes et graphiques)* : une légende rend chaque tableau ou illustration « autosuffisant », il ne doit pas être nécessaire de se rapporter au corps du texte pour les comprendre. Le choix de la figure dépend de la nature des données chiffrées et de l'intention des rédacteurs (21). Des informations complémentaires concernant les conséquences du choix de la présentation des données dans un document écrit peuvent être trouvées dans les travaux de Ravdin *et al.* (29) :
 - les courbes font ressortir des évolutions, des tendances ;
 - les histogrammes permettent une comparaison de différents chiffres ;
 - les diagrammes en « camembert » sont adaptés à la présentation des pourcentages et donnent une information précise sur l'importance respective des différentes parties d'un ensemble. Estimés parfois plus esthétiques, les diagrammes en « camembert » sont moins bien compris que les histogrammes.
- *Les encadrés, la mise en relief des mots clés* s'utilisent avec prudence car ils peuvent faire concurrence aux titres et sous-titres et donc nuire à la structure visible d'un texte.

La mise en page

- Le texte est éclairé par les illustrations : les grandes masses de texte sont habituellement peu engageantes.
- Le texte et les illustrations sont disposés de manière équilibrée comme dans l'*encadré 5*.

Encadré 5. Exemples de disposition équilibrée du texte et des illustrations.



La couleur

- *Les fonctions de la couleur* : elles constituent un élément de la hiérarchisation et de la valorisation d'un élément de la page par rapport à un autre, d'une partie du document par rapport à une autre.
- *Les jeux de couleur (alternances et contrastes)* : l'emploi d'une seule ou de plusieurs couleurs rend une page attrayante (mais l'excès de couleur entraîne un effet inverse). Utiliser de préférence des caractères foncés sur fond clair, en particulier pour les personnes âgées et/ou malvoyantes.

4.6 Choisir le support et concevoir une maquette

Le document papier est le support le plus utilisé pour informer le patient et l'utilisateur. D'autres supports peuvent être envisagés : cassette vidéo, cédérom, informations électroniques (sites Internet). Mais les techniques d'élaboration de ces supports diffèrent et font l'objet de recommandations spécifiques (32). Dans le choix d'un support, il est conseillé de tenir compte de l'avis des patients et des usagers : avantages et inconvénients des différents types de supports ; présentation des informations, format, couleur, etc.

À cette étape du choix du support et de la conception de la maquette, il s'agira de :

- préparer un cahier des charges pour la conception et la fabrication par un prestataire. Un exemple de plan est proposé en *annexe 5* ;
- faire une consultation de plusieurs prestataires pour obtenir des propositions de création (maquettes) ;
- choisir la ou les maquettes les plus appropriées en fonction des critères de sélection qui sont le plus souvent : la compréhension du cahier des charges, les expériences de réalisation antérieures, la créativité des propositions, l'ergonomie du support, les coûts de réalisation et des mises à jour, l'aspect pratique de la diffusion.

C'est à ce moment que seront identifiés les besoins de traduction dans une autre langue et les besoins d'adaptation à des publics spécifiques (mal voyants, personnes « non malades », enfants, adolescents, patients qui ont une longue expérience de la maladie chronique) (9,10).

Document d'information sous forme papier

Il a l'avantage de pouvoir être mis à disposition du plus grand nombre de personnes, sans toutefois pouvoir être accessible à tous en raison du taux d'illettrisme. Ce taux était selon l'Éducation nationale (1996) de 5 à 10 % à l'entrée en classe de 6^e et selon l'Insee (1996) de 10 % chez les appelés du contingent et de 4 % chez les adultes.

Le choix d'un papier mat rend le texte plus lisible que le papier glacé (moins de reflets). Toutefois le rendu des couleurs et les illustrations sont de meilleure qualité sur le papier glacé.

Vidéo cassette et cédérom

Les vidéo cassettes et les cédérom permettent de montrer des interviews de personnes qui décrivent leur expérience des traitements, des investigations, des soins et la manière dont ils ont participé aux décisions qui les concernent.

Un sondage sur les communications électroniques auprès des ménages mené par la Commission européenne⁴ en décembre 2007, montre que 96 % des Français possèdent au moins un téléviseur.

Selon les résultats de l'étude Video 360 de Médiamétrie et NPA⁵, 5,9 millions de français regardent de la Vidéo sur un jour moyen quelle qu'en soit la forme (K7, DVD, DIVX) ou le mode de réception (vidéo gratuite sur Internet ou payante sur l'ordinateur ou sur la télévision). Entre 2005 et 2008, cette pratique a progressé de 16 % (820 000 utilisateurs en plus). Cette évolution s'explique par l'augmentation continue de l'équipement en écrans au sein des foyers.

Sites Internet

Les informations mises à disposition par l'Internet sont faciles à actualiser. Cette technologie devient de plus en plus populaire. Mais l'accès aux sites Internet nécessite un équipement informatique et un minimum d'apprentissage de la technologie.

Le sondage sur les communications électroniques auprès des ménages mené par la Commission européenne⁴ en décembre 2007, montre que plus de la moitié des Français (62 %) possèdent au moins un ordinateur, ce pourcentage a évolué de 3 points par rapport à l'année précédente. Le taux de pénétration d'Internet progresse en France (53 % des ménages en 2008 par rapport à 44 % en 2007).

Selon les résultats de l'étude *Media In Life* de Médiamétrie⁵, en France une personne (âgée de plus de 13 ans) sur 4 (25 %) était en contact avec Internet en 2005, en incluant les pratiques telles que la vidéo ou la presse sur Internet. Elles sont plus de 2 sur 5 (43,6 %) en 2008. Selon la banque de sondage de l'Ipsos⁶, le nombre d'internautes de 15 ans et plus, ne cesse de progresser : 20 millions en France en 2004, 32,1 millions d'internautes en 2008.

Actualisation des documents écrits d'information

L'actualisation est nécessaire lorsque des données de la littérature évoluent. Elle est coûteuse en raison du retrait des exemplaires périmés et de la mise à disposition de la nouvelle version. L'articulation du support de type papier et de l'Internet est intéressante en raison de la facilité d'actualisation des informations.

⁴ Eurobaromètre spécial 293. Rapport de la Commission européenne publié en juin 2008.

⁵[http:// www.mediametrie.fr](http://www.mediametrie.fr)

⁶<http:// www.ipsos.fr>

4.7 Tester la lisibilité, la compréhension et la présentation de l'information

4.7.1 Test de la lisibilité en prévention des difficultés de lecture

Moins les efforts cognitifs réclamés par la lecture sont importants à fournir, meilleure est la perception des informations par le lecteur. Les difficultés de lecture peuvent être prévenues non seulement par le respect des conseils de rédaction et de présentation mais aussi par l'utilisation des statistiques de lisibilité que recommandent plusieurs guides d'élaboration de documents écrits d'information (13, 14, 17, 18) (*encadré 6*). Plusieurs publications ont montré l'intérêt de l'utilisation de statistiques de lisibilité pour identifier la complexité d'un texte et améliorer sa lisibilité (22, 33, 34). Le degré de lisibilité d'un texte peut être estimé au moyen de diverses formules de lisibilité comme le *Fog index (frequency of gobbledygook)* et la formule de Rudolf Flesch. La formule de Rudolf Flesch est proposée dans ce guide car elle est accessible à partir du logiciel Microsoft-Word®.

Le degré de lisibilité d'après Rudolf Flesch est calculé de la manière suivante :
 $206,835 - (1,015 - NMM) - (84,6 - NMS)$ où NMM est le nombre moyen de mots par phrase (les phrases longues ou de structure complexe sont souvent difficiles à comprendre) et NMS est le nombre moyen de syllabes par tranche de 100 mots consécutifs (les mots longs, souvent des mots rares, peuvent ne pas être compris par tous les lecteurs).

Encadré 6. Statistiques de lisibilité et règles d'interprétation.

- **Occurrences** : nombre de caractères, syllabes, mots, phrases, paragraphes ; nombre de phrases courtes, longues, simples ; nombre de mots longs
- **Moyennes** : syllabes par mot, mots par phrase, phrases par paragraphe
- **Degré de lisibilité** et interprétation du niveau de difficulté de lecture (R. Flesch)

Degré	Niveau de difficulté de lecture
90 - 100	très facile
80 - 90	facile
70 - 80	assez facile
60 - 70	standard*
50 - 60	assez difficile
30 - 50	difficile
00 - 30	très difficile

* considéré comme acceptable pour la plupart des documents

Le taux d'utilisation de la voie passive (en % de verbes conjugués) est une variable non comprise dans la formule de Flesch. Elle influence cependant la lisibilité. L'utilisation trop fréquente de la voie passive rend le texte difficile ou ennuyeux, elle est donc à éviter.

La relecture par un professionnel des techniques de rédaction (journaliste, chargé de communication ou d'édition, linguiste), voire même psychosociologue, peut être utile. Le texte peut être modifié pour être rendu plus clair. Il est fondamental de veiller dans ce cas à ce que le message ne soit pas altéré.

4.7.2 Test de la compréhension et de la présentation de l'information

Si la lisibilité est l'aptitude d'un texte à être lu rapidement et compris aisément, les tests statistiques de lisibilité semblent à eux seuls insuffisants pour garantir une compréhension des informations (33,34). La compréhension d'un texte est influencée par de nombreux autres éléments, en particulier les caractéristiques des utilisateurs (âge, maturité,

connaissances, motivation, etc.) et le contexte dans lequel le texte est remis. Il est donc indispensable de tester la compréhension du document et la présentation de l'information auprès d'un échantillon de la population ciblée par le document.

- *Pourquoi tester un document écrit à l'usage des patients et des usagers ?* L'intérêt du test est de rechercher ce qui peut être amélioré dans le document. Les patients et usagers peuvent avoir un rôle critique en identifiant les adaptations nécessaires en fonction de groupes ciblés de personnes ayant des difficultés spécifiques d'accès à l'information écrite (mal voyants, non accès à la langue française avec une nécessité de traduction, etc.). Cette phase permet de recueillir l'avis des patients ou des usagers sur le fond et la forme du document et en particulier de se poser les questions suivantes :
 - ▶ l'information souhaitée peut-elle être retrouvée facilement et rapidement dans le document ?
 - ▶ le ou les messages clés ont-ils été compris ?

- *Que tester ?* Le test sera effectué sur la maquette quasi définitive de la version qui sera mise à disposition des patients à l'issue du travail : même papier, même format. Les éléments suivants seront appréciés :
 - ▶ l'opinion générale sur le document ;
 - ▶ la lisibilité et la compréhension : la facilité/difficulté à localiser, lire et comprendre l'information et à repérer le message principal et les points clés ;
 - ▶ la présentation et l'organisation : logique, hiérarchie ; liens entre les messages clés ;
 - ▶ la quantité d'information (trop ou pas assez) ;
 - ▶ l'utilité et l'aspect des illustrations ;
 - ▶ l'utilisation potentielle sur le terrain ;
 - ▶ les modalités de mise à disposition et les différentes utilisations possibles (qui remet, où et quand, comment).

- *Comment tester ?* L'analyse de la littérature a permis d'identifier des méthodes qualitatives et interactives utilisant soit la conduite d'entretiens individuels semi-directifs (18, 23) soit les groupes de discussion (*focus groups*) (2, 3, 16, 17, 19, 35-37).
 - ▶ Les entretiens semi-directifs permettent d'identifier des éléments très spécifiques utiles à l'amélioration du document qui ne seraient pas révélés lors des discussions de groupe. Les étapes de la technique de l'entretien pour tester un document écrit sont présentées dans l'*encadré 7*.
 - ▶ Les groupes de discussion (*focus groups*) moins consommateurs de temps et de moyens peuvent être également utilisés pour recueillir les réactions des patients ou des usagers. Les étapes de mise en œuvre des groupes de discussion sont présentées dans l'*encadré 7*. Les informations recueillies lors de ces groupes sont utiles dans l'adaptation d'un document aux besoins spécifiques d'un groupe de patients et d'usagers.

- *Après de qui tester ?* Dans cette approche qualitative, l'obtention d'un échantillon représentatif de patients ou d'usagers n'est pas recherchée. Les participants sont des personnes concernées par le thème (les personnes asthmatiques adultes quels que soient le stade et la sévérité de leur maladie, qu'elles aient ou non participé à des séances d'éducation thérapeutique) ou qui ont été concernées (les femmes enceintes) ou qui seront concernées (dépistage, traitements). Les volontaires sains apportent un point de vue complémentaire et nécessaire même si le document est destiné à un public de patients. À l'inverse, les documents destinés aux usagers peuvent être testés par des patients ou anciens patients.

Il peut être nécessaire de tester plusieurs versions d'un document lorsque ce dernier vise des publics multiples et doit être disponible dans des formes adaptées à ces différents groupes.

Le nombre de patients requis est volontairement restreint à 10 à 12 personnes maximum. Selon le thème, les patients et les usagers peuvent être recrutés dans les consultations, auprès des associations et hors milieux associatifs.

- *Qui réalise le test ? Le test peut être réalisé :*
 - ▶ idéalement par un prestataire extérieur au groupe de travail mais ce n'est pas toujours faisable ;
 - ▶ ou par les membres du groupe de travail qui ont élaboré le document en sachant que leur intervention peut être source de biais ;
 - ▶ ou par les membres à l'origine du projet qui n'ont pas contribué concrètement à l'élaboration du document écrit d'information.

- *Quelle analyse des résultats ?* L'analyse des entretiens ou des discussions de groupe consiste à étudier les résultats pour chacun des points clés du document et à décider des améliorations à apporter au document écrit. L'analyse porte sur la liste de points décrits dans le paragraphe *Que tester ?*

Le test doit être réitéré avec un autre groupe de patients et d'usagers si d'importantes modifications ont été demandées par les participants et pour tenir compte au mieux de la variabilité des patients ou usagers.

Encadré 7. Étapes du test d'un document écrit d'information.

- Entretien semi-directif en face-à-face
 - ▶ Présentation du but du test et recueil de l'accord de participation
 - ▶ Temps de lecture individuelle par le patient ou l'utilisateur
 - ▶ Entretien structuré à partir d'un guide d'entretien et d'observation permettant de décrire la manière dont le patient ou l'utilisateur recherche les informations (nombre de relectures, manipulation du document pour répondre aux questions, etc.). L'ordre des questions pourra être tiré au sort à l'exception de la question générale d'introduction et des questions liées entre elles. Un exemple de guide d'entretien est proposé en *annexe 6*
 - ▶ Analyse des données objectives et subjectives collectées lors des entretiens
 - ▶ Proposition d'améliorations à apporter au document
 - ▶ Discussion avec le groupe de travail (patients, usagers, professionnels de santé) des modifications à apporter au document

- Groupe de discussion ou *focus group*
 - ▶ Présentation des organisateurs et des participants
 - ▶ Explication du contexte d'élaboration du document
 - ▶ Présentation de l'objectif du *focus group*
 - ▶ Explication des consignes de déroulement du groupe de discussion
 - ▶ Temps de lecture individuelle par le patient ou l'utilisateur
 - ▶ Recueil des opinions des participants (prise de notes et si possible enregistrement des discussions) sur les éléments suivants :
 - avis général sur le document
 - contenu
 - compréhension
 - présentation
 - ▶ Analyse des données objectives et subjectives collectées lors des entretiens
 - ▶ Proposition d'améliorations à apporter au document

4.8 Finaliser et diffuser le document écrit

À l'issue du test, des éventuelles demandes de modification du contenu, de la mise en page, des couleurs et des illustrations sont demandées au prestataire selon les indications des discussions du groupe de travail. Le document est soumis pour avis au commanditaire afin de vérifier que les messages essentiels n'ont pas été altérés lors de la rédaction puis le document est finalisé.

Le document écrit d'information est mis à disposition des patients, des usagers, du public, des associations et des professionnels de santé conformément à la stratégie de diffusion élaborée au départ.

Des communiqués de presse peuvent être adressés à la presse (grand public, associative et professionnelle) pour annoncer la publication du document. La relecture de ces communiqués est indispensable pour veiller à ce que le message ne soit pas altéré.

5 Évaluer l'impact du document écrit d'information

L'évaluation de l'impact de toute action visant à améliorer l'information des patients et usagers et la communication entre ces personnes et les professionnels de santé doit être envisagée (14, 16, 17). Il s'agit d'un des critères d'évaluation de l'efficacité de la démarche. Cette évaluation conduite avant et après la publication et la diffusion du document doit être :

- envisagée précocement et planifiée lors de l'élaboration du document. Il est nécessaire d'avoir une mesure de référence avant la diffusion ;
- rigoureuse dans la méthode utilisée en fonction du moment de mise en œuvre.

Les dimensions des mesures d'impact et les méthodes d'évaluation possibles ont été identifiées dans des guides méthodologiques portant sur la mesure de l'efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations professionnelles (38) et dans certains guides de conception de documents écrits d'information (14, 17).

5.1 Dimensions de l'impact au regard des objectifs spécifiques du document écrit d'information

Plusieurs dimensions de l'impact peuvent être étudiées seules ou combinées entre elles (14, 17, 38, 39).

- *L'audience du document* : le document a-t-il touché le public pour lequel il a été élaboré ? Le document a-t-il répondu à ses attentes ?
- *La connaissance par le public* de l'existence et/ou du contenu du document : la couverture médiatique a-t-elle été suffisante ? Les relais de diffusion ont-ils été efficaces ?
- *L'atteinte de l'objectif de départ* : perception du ou des messages clés, acquisition des connaissances minimales attendues, participation active à la prise de décision.
- *L'aspect pratique et utile du document* : identification des différentes utilisations possibles.
- *La satisfaction des utilisateurs* : patients ou usagers et professionnels de santé.

5.2 Méthodes d'évaluation de l'impact

Chacune des dimensions de l'impact présentées ci-dessus nécessite l'élaboration d'un protocole d'étude défini. Il est possible de s'inspirer des protocoles décrits dans des documents méthodologiques comme celui du groupe EPOC (*Effective Practice and Organisation of Care*, de la *Collaboration Cochrane* www.epoc.uottawa.ca) ou celui diffusé

par l'Anaes en 2000 « *Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales* » (38).

Selon le groupe EPOC, les méthodes d'évaluation à privilégier dans les mesures d'impact sont les suivantes : essais randomisés, essais contrôlés, études avant/après contrôlées par un site témoin contemporain de l'intervention ; séries chronologiques. Ces méthodes bien que très rigoureuses sont plus adaptées aux études d'évaluation clinique, alors que le développement d'un document écrit d'information répond à une logique qualitative. Bien que s'insérant dans une démarche clinique, cette démarche d'information peut être évaluée plus modestement (effectifs plus restreints et moyens adaptés). On peut comparer deux versions d'une brochure.

La mesure de l'efficacité de documents d'information doit se faire sur le long terme et prendre en compte d'autres dimensions que biomédicales. En effet, l'acquisition de connaissances et la capacité des patients et des usagers à faire des choix dépendent de la diffusion des documents et de la manière dont ils ont été perçus et utilisés par les patients et les usagers et par les professionnels de santé. Vu la complexité des situations, l'impact des documents écrits d'information peut être analysé selon des théories développées dans les sciences humaines. Le recours à des professionnels spécialisés dans la réalisation d'enquêtes est souvent nécessaire. La faisabilité de l'enquête dépend en particulier de l'accessibilité des données à recueillir et du budget disponible.

6 Les acteurs concernés et l'organisation du travail

Sur la base de son expérience et de celle décrite dans certains guides d'élaboration de documents écrits d'information (17,19), l'Anaes propose le schéma suivant pour la conception d'un document écrit d'information. Trois groupes d'acteurs interviennent dans l'élaboration d'un document à l'usage des patients et des usagers : le promoteur, le comité d'organisation ou comité de pilotage (ces deux groupes d'acteurs peuvent être confondus en un seul comité) et le groupe de travail. Leurs principaux rôles sont précisés dans la *figure 2*. Les patients et les usagers sont représentés dans le comité d'organisation et le groupe de travail et participent à toutes les étapes de la conception du document écrit d'information.

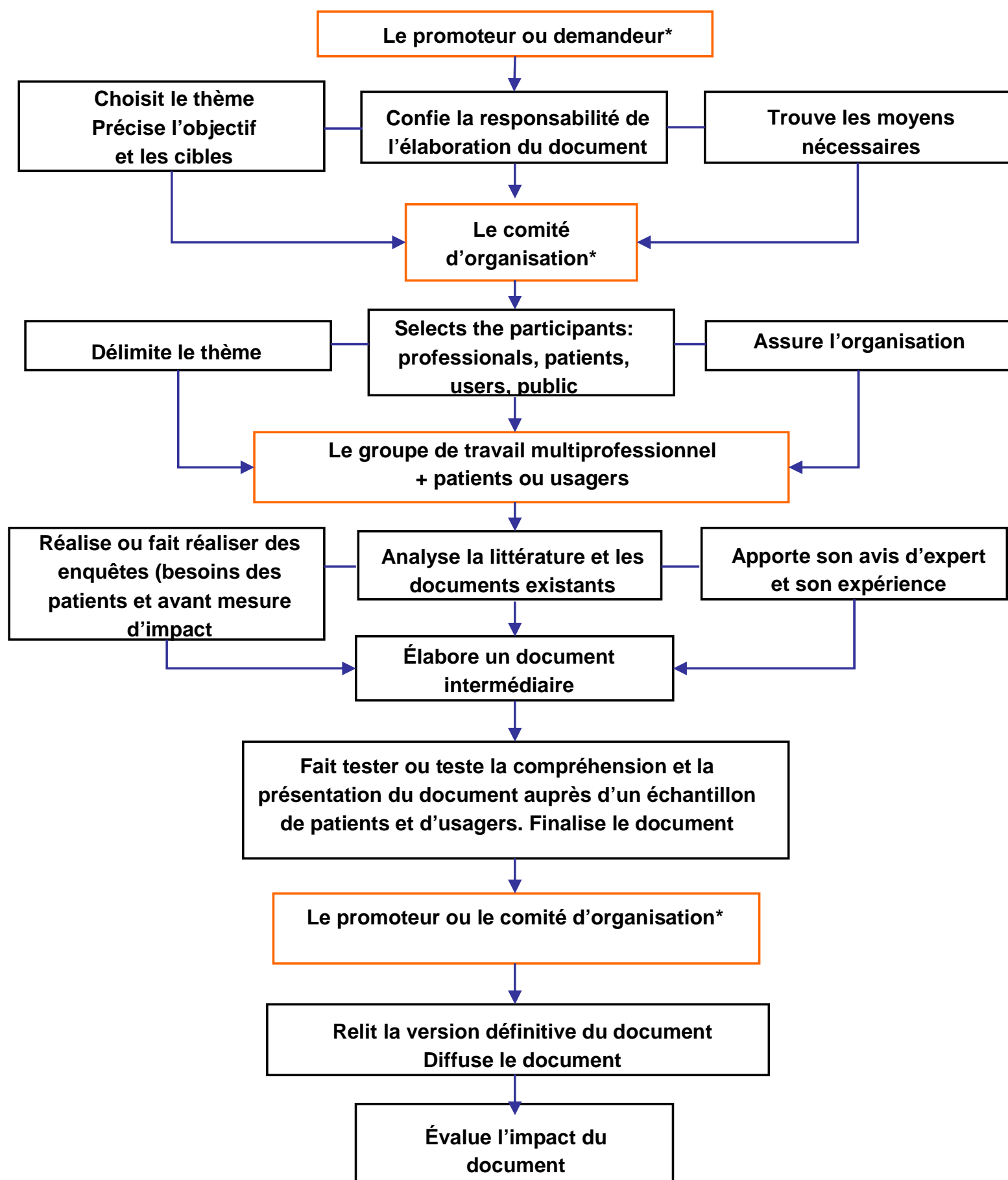


Figure 2. Acteurs et leur rôle pour l'élaboration d'un document écrit d'information

* Promoteurs et comité d'organisation sont parfois confondus dans un même comité

6.1 Le promoteur ou demandeur

Le promoteur peut être par exemple une société savante ou une organisation de professionnels de santé, des professionnels individualisés regroupés, un organisme d'assurance maladie, une institution de santé publique ou une agence sanitaire.

- *Quelles sont ses fonctions ?*
- Décider de l'opportunité de la rédaction d'un document écrit d'information : le promoteur prend lui-même l'initiative ou peut sous-traiter l'élaboration du document à un comité d'organisation et un groupe de travail. Le promoteur est régulièrement informé de l'avancée du travail.
- Préciser l'objectif spécifique du document écrit d'information.
- Préciser l'intention du promoteur en termes d'effets attendus, d'objectifs, de comportements observables, d'évaluation des résultats.
- Préciser le délai d'élaboration.
- Fournir ou rechercher les moyens nécessaires à l'élaboration du document, à sa diffusion et à sa mesure d'impact. Les sources de financement sont connues et citées dans le document publié. En cas de financement provenant de l'industrie, les sources doivent être, si possible, multiples, en particulier si les industriels ont un intérêt dans le thème du document.

6.2 Le comité d'organisation

Le comité d'organisation comprend en général 5 à 10 membres. Il regroupe des représentants de sociétés savantes et d'organisations professionnelles choisies en fonction de leur intérêt pour le thème. La présence de représentants d'associations de patients, d'un collectif interassociatif et de patients et usagers hors cadre associatif est indispensable. Si le promoteur et le comité d'organisation sont confondus, les missions suivantes s'ajoutent aux missions présentées dans la section VI.1.

- *Quelles sont ses fonctions ?*
- Aider à définir la stratégie de recherche bibliographique. L'interrogation systématique des banques internationales de données est réalisée de préférence par une documentaliste.
- Choisir la méthode de travail. Le comité d'organisation juge de l'opportunité d'élaborer directement un document d'information à partir de recommandations professionnelles existantes, de les actualiser si nécessaire ou d'élaborer des recommandations professionnelles selon la méthodologie de l'Anaes (40).
- Prévoir de réaliser des enquêtes préalables : identification des besoins et attentes des patients et des usagers, première phase d'une mesure d'impact.
- Définir les thèmes indispensables à aborder : message principal et points clés.
- Définir le public concerné, les cibles de diffusion et les relais de diffusion.
- Choisir les membres du groupe de travail : professionnels de santé impliqués dans le thème, patients et représentants des patients, usagers et représentants d'usagers.
- Définir et planifier les étapes du travail : se reporter à la *figure 1*.
- Prévoir les moyens humains et matériels nécessaires pour le déroulement du travail : documentation, secrétariat, communication et indemnisation éventuelle de certains acteurs (membres du groupe de travail, experts) ; établir un budget prévisionnel, l'arrêter avec le promoteur et le gérer.
- Suivre l'avancée du travail et en tenir informé le promoteur.

6.3 Le groupe de travail

Le groupe de travail doit être multiprofessionnel et représentatif des différents domaines professionnels, médicaux ou non, intéressés par le thème. Le groupe est composé selon le thème :

- de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ciblés : médecins des spécialités concernées, sages-femmes, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, autres professionnels de santé ;
- d'un nombre équivalent de patients ou d'usagers qui ont, ou ont eu, une expérience directe de la gestion de la maladie et/ou des soins au quotidien, individuels ou représentants d'associations ou de collectifs. Il est nécessaire de s'assurer que tous les groupes ou personnes clés sont représentés, car ils peuvent influencer positivement le succès de la diffusion et de l'appropriation du document ;
- de personnes qualifiées dont l'expertise est requise pour l'élaboration de documents pour le public dans la mesure où des décisions concernant la forme et le contenu sont prises simultanément : un journaliste, un chargé de communication et dans certains cas un linguiste, un psychosociologue, un spécialiste des sciences de l'éducation, pour éclairer les décisions qui sont prises en regard du vocabulaire, de l'enchaînement des idées, du format, des stratégies de diffusion et d'appropriation du document. La vigilance des professionnels de santé est indispensable pour veiller à ce que les messages contenus dans le document soient fidèles aux objectifs poursuivis.

Le groupe de travail est restreint (10 à 12 membres au maximum) pour faciliter les échanges. Il est coordonné par un président. Le choix des membres se fait à partir des propositions des sociétés savantes, organisations professionnelles, associations de patients et d'usagers, représentées au comité d'organisation. Chaque membre du groupe de travail doit être informé au préalable de la disponibilité requise.

Le groupe de travail est complété par un chargé de projet qui travaille en collaboration avec le président du groupe de travail pour assurer la qualité de la sélection de la littérature, son analyse et sa synthèse ; préparer les versions successives du document écrit d'information. Ces versions évoluent à partir des propositions faites par les membres du groupe de travail et en fonction du résultat du test de la compréhension et de la présentation des informations.

- *Quelles sont ses fonctions ?*
- Cibler le niveau d'information essentiel en excluant le détail, à partir de l'analyse de la littérature et de l'exploitation des enquêtes et entretiens avec les patients ou usagers : lister, hiérarchiser l'information et établir des priorités parmi les éléments de contenu si ceux-ci sont trop nombreux.
- Apporter l'expertise et l'expérience de ses membres. Il peut demander des avis extérieurs au groupe en particulier pour s'assurer de la pertinence du message essentiel et des points clés à proposer dans le document ou lorsque la littérature est insuffisante ou les données contradictoires.
- Donner son avis à partir de documents préparatoires rédigés par le chargé de projet et le président du groupe.
- Organiser le test de la maquette du document écrit et préparer les questionnaires ou guides d'entretien.
- Finaliser le document écrit.
Un exemple de déroulement des activités du groupe de travail est proposé dans le tableau 4.

Tableau 4. Exemple de déroulement des activités du groupe de travail.

Contenu des étapes	Résultats
<p>1^{re} réunion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accord sur les objectifs du document • Prise en compte des besoins et des attentes des patients ou usagers • Analyse de la littérature • Définition du plan et de la maquette • Réflexion sur les supports • Réflexion sur les modalités de diffusion • Réflexion sur un projet de mesure d'impact 	<ul style="list-style-type: none"> • Précision des cibles du document • Sélection du message essentiel et des points clés • Proposition d'un ou plusieurs supports • Ébauche d'une stratégie de diffusion • Information du promoteur
<p>Travail intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Structuration du texte • Application de conseils de rédaction • Préparation du test du document 	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration d'une version intermédiaire du document adressée au groupe de travail et à des experts extérieurs • Élaboration d'un cahier des charges et envoi à des prestataires (<i>annexe 5</i>) • Élaboration d'un guide d'entretien pour le test
<p>2^e réunion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avis sur le texte, sa présentation • Analyse des avis des experts si consultés • Avis sur les maquettes • Identification des éléments sur lesquels portera le test et organisation du test • Définition de la stratégie de diffusion et d'utilisation du document • Réflexion à une éventuelle mesure d'impact 	<ul style="list-style-type: none"> • Modification du contenu • Choix d'une maquette • Planification du test • Stratégie de diffusion et d'utilisation du document • Projet de mesure d'impact • Information du promoteur
<p>Travail intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test de la maquette auprès des patients ou usagers • Prise de contacts avec les diffuseurs potentiels du document 	<ul style="list-style-type: none"> • Conduite d'entretiens ou de groupes de discussion avec les patients, usagers, entourage • Liste de relais ou de moyens de diffusion
<p>3^e réunion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exploitation des résultats du test : discussion des modifications à apporter au document • Discussion sur la nécessité de réitérer le test ou d'adapter le document écrit à une population spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> • Version définitive du document • Transmission au promoteur pour avis • Renvoi vers le prestataire pour édition

7 Conclusion

Ce guide a été demandé par le Conseil scientifique de l'Anaes qui souhaite qu'une information objective issue de recommandations professionnelles soit donnée aux patients et usagers du système de santé. La HAS propose ici une méthode mise au point au terme de l'analyse de la littérature, des expériences étrangères et de la sienne.

Ce guide permettra aux professionnels de santé qui le souhaitent d'élaborer selon une méthode explicite et rigoureuse des documents écrits d'information afin de pouvoir apporter des réponses aux patients, aux usagers et à leur entourage, au public en général dont le souhait est d'être informé sur leurs soins.

Ce guide explique les étapes clés de la préparation d'un document écrit d'information. Il donne des conseils pour :

- rechercher et sélectionner les informations pertinentes et attendues des patients et des usagers ;
- les présenter sous une forme attractive et accessible au plus grand nombre ;
- envisager précocement la manière de les mettre à disposition du public et des professionnels de santé.

La communication entre les patients, les usagers et les professionnels ne saurait se résumer à la production de ces documents écrits d'information. Ce guide doit être complété par une réflexion sur les démarches (en termes d'objectifs, d'organisation, de compétences et de ressources) qui permettent une meilleure participation du patient ou de l'utilisateur aux décisions qui concernent sa santé.

Annexe 1. Sources documentaires utiles pour rechercher des documents écrits d'information

Des agences d'évaluation productrices de recommandations pour la pratique clinique (*guidelines*) ainsi que des organismes gouvernementaux éditent des documents destinés aux patients et aux usagers. En voici une sélection :

- *Agency for Healthcare Research and Quality* (Etats-Unis) : www.ahrq.gov
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, guides SOR SAVOIR PATIENT : www.sor-cancer.fr
- Institut de recherche en santé d'Ottawa (Canada) : <http://decisionaid.ohri.ca>
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (Etats-Unis) : www.icsi.org
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (Allemagne) : www.informedhealthonline.com
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé: www.inpes.sante.fr
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Royaume-Uni) : www.nice.org.uk
- Santé Canada : www.hc-sc.gc.ca
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Ecosse) : <http://www.sign.ac.uk/patients/network.html>

Annexe 2. Exemple de liste de questions posées par les patients et les usagers

Questions que se posent les patients ou les usagers à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie, de leur situation ou de leurs symptômes, adaptées des travaux de Coulter *et al.* pour le NHS (6,16).

- Que m'est-il arrivé et comment peut-on expliquer mes symptômes ?
- Mon cas est-il unique ? En quoi mon expérience est-elle comparable à celle des autres ?
- Quelles sont les choses que je peux faire moi-même pour soigner mon problème de santé ?
- À quoi vont servir les examens complémentaires et autres investigations ?
- Est-il indispensable de suivre un traitement pour ce problème de santé ?
- Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?
- Quels bénéfices attendre du traitement ?
- Quels sont les risques du traitement ?
- Le traitement soulagera-t-il mes symptômes ?
- Le traitement aura-t-il des effets sur mon psychisme et mes émotions ?
- Le traitement aura-t-il des effets sur ma vie sexuelle ?
- Le traitement empêchera-t-il d'éventuelles rechutes ?
- Comment me préparer à ce traitement ?
- En combien de temps serai-je rétabli ?
- Que me fera-t-on si je suis hospitalisé ?
- Quand pourrai-je regagner mon domicile ?
- Quelles sont les informations qui doivent être connues de ceux qui prennent soin de moi et de ceux avec qui j'exerce des activités professionnelles ou autres ?
- Que puis-je faire pour accélérer le processus de guérison ou faciliter la gestion de ma maladie ?
- Quelles sont les possibilités de rééducation ?
- Comment puis-je prévenir les rechutes ou éviter ce problème à l'avenir ?
- Où puis-je trouver plus d'information sur ce problème ou sur ces traitements ou sur la gestion de ma maladie ?

Annexe 3. Critères d'évaluation de la qualité des documents écrits d'information destinés aux patients et usagers du système de santé

Critères d'évaluation de la qualité des documents écrits adaptés de Coulter *et al.* (6,16), de Charnok (24) et du *Health Consumers' Council* (41).

Critères d'évaluation de la rigueur de l'élaboration d'un document écrit d'information

- Implication des patients ou des usagers à toutes les étapes de l'élaboration du document
- Implication des experts de différentes disciplines
- Hiérarchisation de l'information : identification d'un message principal et de points clés
- Description précise du sujet abordé et de son importance : champs couverts (soins, investigation, thérapeutique, dépistage, etc.), ainsi que les limites du thème
- Précision et clarté des objectifs du document
- Description précise du public auquel le document est destiné
- Lien explicite entre le document d'information et les recommandations professionnelles ou les synthèses bien construites sur le plan méthodologique ou sur une synthèse de la littérature réalisée au préalable
- Description précise de la manière et du moment opportun d'utilisation du document dans une stratégie de participation du patient ou de l'utilisateur aux décisions qui le concernent
- Choix d'un support pratique, facile à actualiser et peu encombrant
- Définition précise d'une stratégie de diffusion comportant les canaux de diffusion les plus adaptés à la cible et les modalités de mise à disposition du document
- Test de la lisibilité, de la compréhension du document, de sa présentation
- Évaluation de l'utilisation du document et de la satisfaction des utilisateurs
- Planification de l'actualisation du document

Critères d'évaluation du contenu d'un document écrit d'information

- Prise en compte des attentes et des questions posées par les patients ou les usagers Précision et explicitation des données validées sur lesquelles se fondent les informations
- Présentation objective de l'information (non biaisée et équilibrée en particulier sur les bénéfices et les risques, les conséquences des traitements)
- Présentation des informations quantitatives sur la fréquence de la maladie ou des symptômes
- Description des bénéfices/risques et des conséquences des traitements et des soins sur la vie quotidienne et tous les aspects de la qualité de vie
- Description précise et concrète d'une conduite à tenir
- Proposition d'une liste de questions que le patient ou l'utilisateur peut poser au professionnel de santé
- Intégration d'une rubrique de sources d'information complémentaires
- Application des conseils de rédaction et de présentation d'un document écrit : être concis, simple et compréhensible, utiliser un langage et un ton appropriés, sans dramatisation ni optimisme excessif, choisir des illustrations pertinentes et adaptées
- Mention claire des rédacteurs du document, des différents secteurs d'activité avec lesquels ils sont en lien, les sources d'informations et de financement
- Mention de la date d'élaboration sur le document

Annexe 4. Exemples de plans pour les documents écrits

Ces plans présentés à titre indicatif en fonction des principaux thèmes abordés dans les recommandations professionnelles nécessitent une adaptation par les concepteurs de chaque document écrit d'information en fonction du thème et du choix des principaux messages et points clés.

Dépistage « Comprendre les objectifs d'un test et ses modalités »
Quelle maladie est dépistée : fréquence, gravité ? Qu'est-ce que ce test ? Qu'est-il nécessaire de faire ou de ne pas faire avant le test ? Comment se déroule le test ? Quelle surveillance et quelles précautions prendre après le test ? Quels résultats attendre du test ? Quelles suites dans le cas d'un éventuel résultat anormal ?
Questions – réponses Coût Contacts utiles Où obtenir des informations complémentaires ?

Prévention « Prendre conscience de », « Comprendre l'intérêt »
<i>Prévention primaire</i> Qu'est-ce que je risque ? Comment faire pour me protéger ? Quel intérêt à modifier une habitude de vie ?
<i>Prévention secondaire</i> Que faire pour arrêter la progression de la maladie ?
<i>Prévention tertiaire</i> Comment prévenir les rechutes et les récurrences de complications ? Comment mieux vivre avec la maladie ?
Questions – réponses Coût Contacts utiles Où obtenir des informations complémentaires ?

Stratégies diagnostiques et/ou thérapeutiques « Mieux participer au choix »
Qu'est-ce que cette maladie, ce symptôme ? Comment en fait-on le diagnostic ? Quels sont les traitements préventifs, curatifs et les alternatives possibles ? Quelle organisation de la prise en charge ? Quelle surveillance pendant la conduite du traitement et/ou des soins ? Comment mieux vivre la maladie ?
Questions – réponses Coût Contacts utiles Où obtenir des informations complémentaires ?

Éducation thérapeutique « Comprendre et mieux vivre avec la situation »
Combien de personnes sont concernées <i>actuellement par la situation</i> ? Gérer <i>la situation</i> , pourquoi ? Gérer <i>la situation</i> , comment faire ?
Les compétences à développer Les étapes pratiques
Questions – réponses Coût Contacts utiles Où obtenir des informations complémentaires ?

Description détaillée des soins autoprodigés (autosoins, autosurveillance) « Mieux participer à... » « Se rappeler... »
Ce que vous pouvez faire vous-même Comment le faire ? Que faire en cas de difficultés, d'urgence ?
Questions – réponses Coût Contacts utiles Où obtenir des informations complémentaires ?

Résumé des résultats de revue systématique de la littérature « Être mieux informé sur ... »
<i>Phrase d'accroche introductive</i> : mise au courant du lecteur avec les premiers mots qui définissent l'emphase (25 mots maximum)
<i>Texte court</i> : contexte et résultats de la synthèse de la littérature scientifique (50 à 100 mots) Les abréviations et termes techniques sont exprimés en langage courant dans le corps du texte avec une explication entre parenthèses

Annexe 5. Conception et fabrication d'un document écrit d'information : exemple de plan pour un cahier des charges

I. Présentation du demandeur

- Qui ?
- Quelles missions ?

II. Présentation du besoin

- Description du document à créer
- Précision du public cible

III. Présentation du document à créer

- **Quels objectifs et quels buts ?**
 - Améliorer le niveau de connaissances du patient et de l'utilisateur
 - Comprendre le but, les bénéfices, les inconvénients des soins
 - Prévenir un risque, une maladie, des complications, des rechutes
 - Se rappeler les conseils du professionnel de santé
 - Être aidé dans le choix de participer à un dépistage, d'accepter une investigation, un traitement, un soin
- **Quel contenu ?**
 - Description des grandes parties du document
 - Les séries de questions-réponses
 - Les informations pratiques
 - La bibliographie (« pour en savoir plus »)
- **Quelles modalités de mise à disposition ?**
 - En libre service dans certains lieux publics (pharmacies, cabinets médicaux...)
 - Envoyé directement aux patients *via* les associations de patients ou d'autres relais que nous aurons identifiés
 - Donné directement par le médecin ou par le soignant en consultation ou au cours d'une hospitalisation
 - Associé à un guide pour le professionnel de santé et/ou à une affiche à placer dans la salle d'attente, le lieu de soins
 - Document gratuit ou non
- **Les attentes**
 - Format, couleur, papier, nombre de pages, logo
 - Document lisible, privilégiant la clarté de l'information et appuyé par des schémas et une iconographie adaptée
- **Prestation demandée**
 - Création et réalisation du document : préciser le nombre de pages
 - Demande éventuelle de conseils sur : le choix du format le plus adapté ; la réalisation des pages intérieures
 - Prévoir dans les phases de corrections une étape de test du document auprès d'un panel de patients, d'utilisateurs et de leur entourage
 - Propositions pour la couverture et l'animation des pages intérieures
 - Proposition d'un programme : en règle générale deux jeux d'épreuves successives avec intégration des corrections demandées ; impression d'une quinzaine d'exemplaires du document pour test auprès d'utilisateurs ; deux jeux d'épreuves successives avec intégration des corrections demandées
- **Ce qui est demandé au prestataire dans le cadre de la consultation**
 - Deux propositions de principe de documents et de principe de couverture
 - Deux maquettes d'une double page intérieure
 - Un budget et un programme de réalisation
 - Une proposition d'impression (préciser le nombre d'exemplaires)
 - Le délai de relecture

Annexe 6. Test de la compréhension et de la présentation d'un document écrit d'information : exemple de guide d'entretien pour une rencontre en face-à-face

Adapté d'un guide de la Commission européenne pour tester les notices d'utilisation des médicaments (23) et utilisé pour le test de la brochure « Mieux vivre avec votre asthme : l'éducation thérapeutique pour bien gérer votre asthme au quotidien » (10).

Question introductive

1. Après avoir lu la brochure, pouvez-vous me dire avec vos propres mots de quoi elle parle ?
 oui non difficilement

Questions de lisibilité et de compréhension des informations

2. Pouvez-vous retrouver l'endroit où on explique ce qu'est l'éducation thérapeutique ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire ce que vous avez compris de l'éducation thérapeutique ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non
3. Y a-t-il des indications dans la brochure sur comment avoir accès à l'éducation ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire comment avoir accès à l'éducation thérapeutique ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non
4. Est-ce que la brochure dit à quoi sert l'éducation thérapeutique ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire à quoi peut servir l'éducation thérapeutique ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non
5. Est-ce que la brochure dit comment s'organise l'éducation ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
6. Pouvez-vous retrouver dans la brochure les différentes étapes de l'éducation ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire quelles sont les étapes de l'éducation ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non
7. En regardant dans la brochure, est-ce que l'on peut y trouver ce qu'est le diagnostic éducatif ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire à quoi sert le diagnostic éducatif ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non

8. Y a-t-il dans la brochure des exemples de compétences dont a besoin une personne asthmatique pour vivre avec son asthme ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous en retrouver quelques-unes dans la brochure ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
9. En supposant que vous participiez à des séances d'éducation, est-ce que la brochure vous présente les différentes activités qui peuvent vous être proposées ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous en retrouver quelques-unes dans la brochure ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
10. Est-ce que la brochure parle d'une synthèse après plusieurs séances d'éducation ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)
- Pouvez-vous me dire ce que comprend cette synthèse ?
La réponse indique une compréhension du texte oui non
11. Y a-t-il dans la brochure des conseils pour obtenir des informations complémentaires ?
 oui non difficilement (plusieurs relectures, manipulations du document)

Questions sur la présentation de la brochure

12. Que pensez-vous des illustrations ?
13. La présentation donne-t-elle envie de lire la brochure ?
 oui non
14. Les illustrations permettent-elles de mieux comprendre le texte ?
 oui non

Questions de conclusion

15. D'une manière générale, est-ce que l'information contenue dans cette brochure est facile à comprendre ?
 oui non difficilement
16. D'une manière générale, qu'est-ce que vous pensez de la brochure et des informations qu'elle contient ?
- Quelques points positifs
 - Quelques points négatifs

Y a-t-il autre chose dont nous n'avons pas parlé et que vous souhaiteriez mentionner ?

Références bibliographiques

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Information des patients. Recommandations destinées aux médecins. Paris: ANAES; 2000.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Éducation thérapeutique du patient asthmatique: adulte et adolescent. Paris: ANAES; 2001.
3. Entwistle V. Patient's information environments: deserts, jungles and less hostile alternatives. *Health Expect* 2003;6(2):93-6.
4. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* 2002;5 mars.
5. Comité consultatif national d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. Paris: CCNE; 1998.
6. Coulter A. Evidence based patient information. Is important, so there needs to be a national strategy to ensure it. *BMJ* 1998;317:225-6.
7. Entwistle VA, Sheldon TA, Sowden A, Watt IS. Evidence-informed patient choice: practical issues of involving patients in decisions about health care technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(2):212-25.
8. Moumjid-Ferdjaoui N, Carrère MO. La relation médecin-patient, l'information et la participation des patients à la décision médicale: les enseignements de la littérature internationale. *Rev Fr Aff Soc* 2000;2:73-88.
9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Paris: ANAES; 1997.
10. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Mieux vivre avec votre asthme. L'éducation thérapeutique pour bien gérer votre asthme au quotidien. Paris: ANAES; 2004.
11. Fervers B, Leichtnam-Dugarin L, Carretier J, Delavigne V, Hoarau H, Brusco S *et al.* Le projet SOR Savoir Patient, un projet d'éducation et d'information du patient. *Bull Cancer* 2002;89(12):1075-8.
12. Carretier J, Leichtnam L, Delavigne V, Hoarau H, Philip T, Fervers B. L'information du patient en oncologie et sa participation à la décision : les SOR Savoir Patient. In: Bully C, Auray J, ed. *Accessibilité aux soins et nouvelles technologies*. Paris: Lavoisier; 2002. p. 209-21.
13. United Nations Educational Scientific and Cultural Organization. Guidelines for textbook writing. Paris: UNESCO; 1982.
14. National Health and Medical Research Council. How to present the evidence for consumers: preparation of consumer publications. Handbook series on preparing clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC, 2000.
15. National Health and Medical Research Council. How to prepare and present evidence-based information for consumers of health services: a literature review 1999. Canberra: NHMRC, 1999.
16. Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Informing patients: an assessment of the quality of patient information materials. London: King's Fund; 1999.
17. Duman M. Producing patient information. How to research, develop and produce effective information resources. London: King's Fund; 2003.
18. National Health Service, Camden Primary Care Trust. User and community involvement: guidance for providing written information for service users and the community. London: NHS, 2007.
19. National Health Service. Toolkit for producing patient information. London: NHS, 2003.
20. Guéry L. Le secrétariat de rédaction. De la copie à la maquette de mise en page. Paris: Éditions du Centre de formation et de perfectionnement des journalistes; 1990.
21. Huguier M, Maisonneuve H, De Calan L, Grenier B, Franco D, Galmiche J-P *et al.* La rédaction médicale. De la thèse à l'article original. La communication orale. 4 éd. Paris: Doin éditeurs; 2003.
22. Smith H, Gooding S, Brown R, Frew A. Evaluation of readability and accuracy of information leaflets in general practice for patients with asthma. *BMJ* 1998;317(7153):264-5.
23. European Commission, Pharmaceutical Committee. A guideline on the readability of the

label and package leaflet of medicinal products for human use . EUDRA, 1998.

24. Charnok D. The discern handbook. Quality criteria for consumer health information on treatment choices. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 1998.

25. Rees CE, Ford JE, Sheard CE. Evaluating the reliability of DISCERN: a tool for assessing the quality of written patient information on treatment choices. *Patient Educ Couns* 2002;47(3):273-5.

26. Moulton B, Franck L, Brady H. Ensuring quality information for patients: development and preliminary validation of a new instrument to improve the quality of written health care information. *Health Expect* 2004;7:165-75.

27. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000.

28. Siminoff LA, Fetting JH. Effects of outcome framing on treatment decisions in the real world: impact of framing on adjuvant breast cancer decisions. *Med Decis Making* 1989;9(4):262-71.

29. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N *et al.* Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.

30. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002;324:827-30.

31. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Personalised risk communication for informed decision making about entering screening programs (Cochrane Library). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Chichester (UK): John Wiley and Sons; 2006.

32. Groupe d'étude canadien sur les soins préventifs. Feightner JW, Quintana Y, Marshall

JN, Wathen CN. Diffusion électronique des guides de pratique clinique canadiens aux professionnels de la santé et au public. London(ON) : GECSSP, 1999.

33. Henry G, de Lansheere G. Comment mesurer la lisibilité. Bruxelles: Editions Labor; 1987.

34. Meade CD, Smith CF. Readability formulas: cautions and criteria. *Patient Educ Couns* 1991;17:153-8.

35. Kitzinger J. Qualitative research: introducing focus groups. *BMJ* 1995;311:299-302.

36. Moumjid N, Morelle M, Brémond A, Carrère M. Développement d'un tableau de décision et partage de la décision en cancérologie : quels sont les enseignements ? In: Rigaud-Bully C, Auray J, ed. *Accessibilité aux soins et nouvelles technologies*. Paris: Lavoisier; 2002. p. 223-9.

37. Moumjid N, Morelle M, Carrère MO, Bachelot T, Mignotte H, Brémond A. Elaborating patient information with patients themselves: lessons from a cancer treatment focus group. *Health Expectations* 2003;6:128-39.

38. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales. Paris: ANAES; 2000.

39. National Health and Medical Research Council. How to put the evidence into practice: implementation and dissemination strategies . Canberra: NHMRC, 2000.

40. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: ANAES; 1999.

41. Health Consumers' Council. Best practice guidelines for developing patient information. Perth (Au): HCC; 1997.

Participants

Groupe de lecture

M. Alexandre BIOSSE-DUPLAN, UFC « Que Choisir », Paris
Mme Karen CANDAU, HAS, Saint-Denis La Plaine
Mme Hélène CORDIER, documentaliste, IFROSS, Lyon
Pr Marie-Odile CARRERE, économiste de la santé, université Claude-Bernard, Lyon
Dr Emmanuel CORBILLON, HAS, Saint-Denis La Plaine
Dr Michel DELCEY, Association des paralysés de France, Paris
Pr Isabelle DURAND-ZALESKI, HAS, Saint-Denis La Plaine
Dr Cécile FOURNIER, Inpes, Saint-Denis
M. Gilles GAEBEL, Collectif de parents autour de la naissance, Carrière-sur-Seine
Mme Jacqueline IGUENANE, sciences de l'éducation, Bobigny

M. Jérôme LEMARIÉ, HAS, Saint-Denis La Plaine
Mme Nora MOUMJID, économiste de la santé, groupe de recherche économie de la santé et réseaux de soins en cancérologie, CNRS, Lyon
Mme Tiiu OJASOO, HAS, Saint-Denis La Plaine
Mme Frédérique POTHIER, Le Lien, Paris
Dr Patrice ROUSSEL, santé publique, ENSP, Rennes
Pr Alain TRUCHAUD, Centre de recherche en technologie biomédicale, Institut de biologie, Nantes
Pr Alain VERGNENEGRE, pneumologue, Limoges
Dr Isabelle VINCENT, Inpes, Saint-Denis

Les rédacteurs tiennent à remercier :

- les membres du groupe de travail, professionnels de santé, usagers et représentants d'usagers qui ont participé à l'élaboration de la brochure à l'intention des personnes asthmatiques intitulée : « Mieux vivre avec votre asthme - l'éducation thérapeutique pour bien gérer votre asthme au quotidien ». Cette brochure a permis de tester l'application du guide méthodologique ;
- Mr Julien CARRETIER, Responsable SOR SAVOIR PATIENT, Paris ;
- les chefs de projet du service des Bonnes pratiques professionnelles et du service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades à la direction de l'Amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de la HAS pour leur contribution à la relecture du guide méthodologique et des recommandations.

Fiche descriptive

TITRE	Elaboration d'un document écrit d'information à l'intention des usagers du système de santé
Méthode de travail	Guide méthodologique
Date de mise en ligne	Juillet 2008 Actualisation du guide méthodologique mis en ligne en mars 2005
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Décrire les étapes d'élaboration d'un document écrit d'information reposant sur des sources d'information valides • Evaluer la qualité de l'élaboration et du contenu de documents existants
Professionnel(s) concerné(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Les sociétés savantes médicales et paramédicales et les organisations professionnelles <p>Les associations de patients et les patients qui souhaitent élaborer un document d'information fondé sur des recommandations de bonnes pratiques professionnelles</p>
Demandeur	Conseil scientifique de l'Anaes
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des Bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	<p>Coordination : M^{me} Anne-Françoise Pauchet-Traversat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : D^r Patrice Dosquet)</p> <p>Secrétariat : Laetitia Gourbail</p> <p>Recherche documentaire : Mme Emmanuelle Blondet, avec l'aide de Maud Lefevre (chef de service : Mme Frédérique Pagès)</p>
Participants	Groupe de lecture : cf . liste des participants.
Recherche documentaire	De janvier 1980 à juin 2008 (cf. stratégie de recherche documentaire dans le guide méthodologique)
Auteurs de l'argumentaire	M ^{me} Anne-Françoise Pauchet-Traversat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS
Validation	<p>Avis du Conseil scientifique de l'Anaes, avis de la commission Évaluation des stratégies de santé de la HAS</p> <p>Validation par le Collège de la HAS en juin 2008</p>
Autres formats	Recommandations téléchargeables sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	<p>Recommandations « Elaborer une brochure d'information pour les patients ou les usagers » (HAS, 2008)</p> <p>Brochure « Mieux vivre avec votre asthme » (HAS, 2007) qui explique aux personnes asthmatiques et à leurs proches la démarche et les bénéfices de l'éducation thérapeutique</p>

Annexe 8 : Cahier des charges - critères de rédaction

Sémantique

- Éviter le jargon spécialisé, les mots abstraits, les sigles, abréviations, acronymes ou mots étrangers
- Utiliser un français courant et connu du public cible
- Les termes techniques indispensables sont définis ou expliqués
- Limiter l'emploi de synonymes
- Personnaliser l'information en partant d'une situation vécue (attention à l'assimilation avec des cas particuliers) : proportions de personnes concernées par la maladie, description des symptômes, etc...

Syntaxe

- Utiliser des phrases courtes (15 à 20 mots) et simples
- Une seule idée par phrase
- Éviter l'abus de mots longs
- Supprimer les mots redondants et les mots inutiles qui n'apportent rien à la compréhension
- Reformuler les phrases ambiguës
- Éviter les tournures de phrases négatives
- Évitez au maximum l'emploi de parenthèses, astérisques, tirets dans le texte, points de suspensions, barres obliques
- Préférez les structures grammaticales simples : sujet, verbe, complément
- Privilégier la voix active (style direct, incitatif) à la voix passive (style plus lourd, impersonnel)
- Employer un ton impersonnel pour présenter des conséquences négatives, des complications
- Évitez le ton autoritaire, menaçant, moralisateur ou accusateur

Structure du texte

- Structurez le texte avec des titres et des sous-titres
- Rédigez des paragraphes courts de 4 à 5 lignes
- Les interlignes doivent être réguliers et suffisamment larges (entre 1/2 et 2)
- Organisez les idées dans un ordre logique et facile à comprendre : du général au particulier, du connu au moins connu, par ordre chronologique
- Placer une phrase clé au début du document et/ou de chaque section pour inciter le lecteur à lire le document
- Répétez les informations les plus importantes à la fin

Mise en page

- L'emploi d'une seule ou de plusieurs couleurs rend une page attrayante (mais l'excès de couleur entraîne un effet inverse)
- Utiliser de préférence des caractères foncés sur fond clair
- Mettre une police en taille minimum 10
- Gardez la même police pour l'ensemble du document si possible
- Évitez l'italique, le soulignement (réservé aux liens internet), les majuscules dans le corps du texte
- Les encadrés et la mise en relief des mots clés s'utilisent avec prudence car ils peuvent faire concurrence aux titres et sous-titres

Tableaux, graphiques et données numériques

- Les tableaux et les illustrations condensent ou complètent l'information
- Les courbes font ressortir des évolutions, des tendances
- Les diagrammes en « camembert » sont moins bien compris que les histogrammes : ils sont adaptés à la présentation des pourcentages
- Préférez la forme numérique des nombres (18 plutôt que dix-huit).
- Indiquez les proportions plutôt que les pourcentages (1 personne sur 20 plutôt que 5%)

Autres critères de qualité

- Faire apparaître les sources
- Les informations dans la fiche doivent être d'actualité
- Ne pas faire la promotion d'une marque ou d'un produit
- Le contenu doit être acceptable au regard de l'éthique

Annexe 9 : Synthèses narratives - Partie 1

SOMMAIRE

Titre de la synthèse narrative	N° de page
Les avantages de la vaccination	3
Immunité naturelle VS vaccinale	31
Immunité de groupe	54
Les méthodes surveillance	87
Épidémiologie vaccinale	108
Lexique	113
Mesure de l'efficacité vaccinale	122
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite	126
Coqueluche	152
Haemophilus	180
Hépatite B	203
Pneumocoque	226
Méningocoque	261

Rougeole	291
Oreillons	322
Rubéole	344
Papillomavirus humain	365
Grippe	407
Zona	463
Les barrières religieuses	482
Le refus de l'expérimentation animale	493
La préférence de méthodes alternatives	501
"Je ne vois pas l'utilité de me vacciner"	509
Communiquer avec un patient hésitant	554
Les fausses contre-indications	573

LES AVANTAGES DE LA VACCINATION

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]}

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]}

- 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

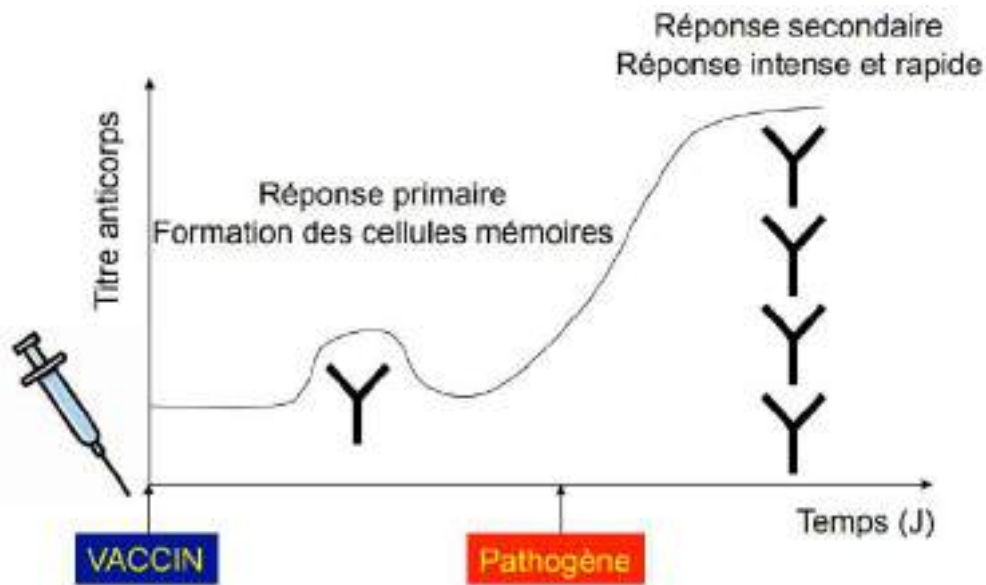
La vaccination protège en activant la réponse acquise et la mémoire du système immunitaire : on parle "d'immunoprophylaxie active".[11]

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]



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'immunodéficiência, 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..).

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 voire 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]

Actuellement, les avancées scientifiques ont fait émerger de nouveaux domaines en vaccinologie (bio-informatique, vaccins ADN, vaccinomique personnalisé, 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]

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</i> b conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Naricelle, hépatite A
1998	Rotavirus
xxi^e siècle	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

SOURCES

Revue 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 :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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 25 mai 2022].
. Disponible sur:
<https://professionnels.vaccination-info-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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.yumpu.com/fr/document/read/48196828/l39adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>
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-cle-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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>*
11. *Greenbook_chapter_1__002_.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : [https://www.thedrivesurgeryilford.co.uk/website/F86652/files/Greenbook_chapter_1_Immunity_and_how_vaccines_work%20\(1\).pdf](https://www.thedrivesurgeryilford.co.uk/website/F86652/files/Greenbook_chapter_1_Immunity_and_how_vaccines_work%20(1).pdf)*
12. *Immunogénicité des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur : <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenicite-des-vaccins/>*
13. *Entretien de l'immunité [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 ; 2 à 3 million de décès sont dus à des maladies qui auraient pu être évitées par la vaccination selon les données de l'OMS de 2022 : [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 sérotype, 16% en France pour les IIM de sérotype 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, sur-infections bactériennes, encéphalites, myocardites, décès)[24], le zona (DPZ, zones 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".

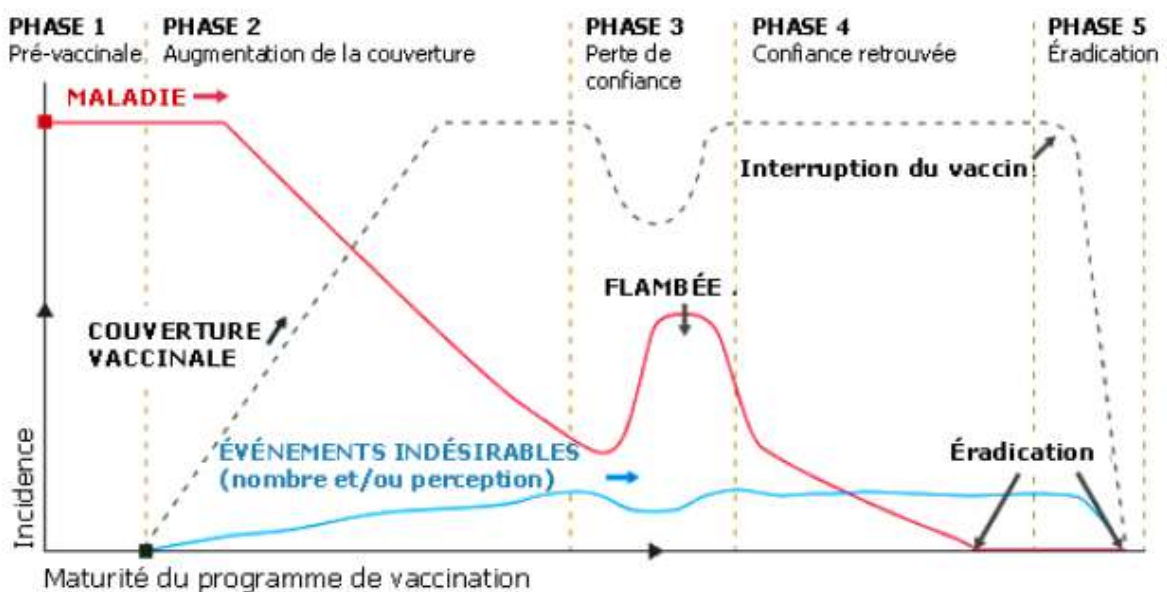
En effet, la vaccination ne protège pas seulement l'individu de la maladie, elle prévient également la multiplication du germe et donc sa contagiosité. L'individu vacciné n'est donc plus susceptible de contaminer ses proches.[7] Celle-ci permet à des sujets non immunisés (nourrissons trop jeunes pour 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]



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]

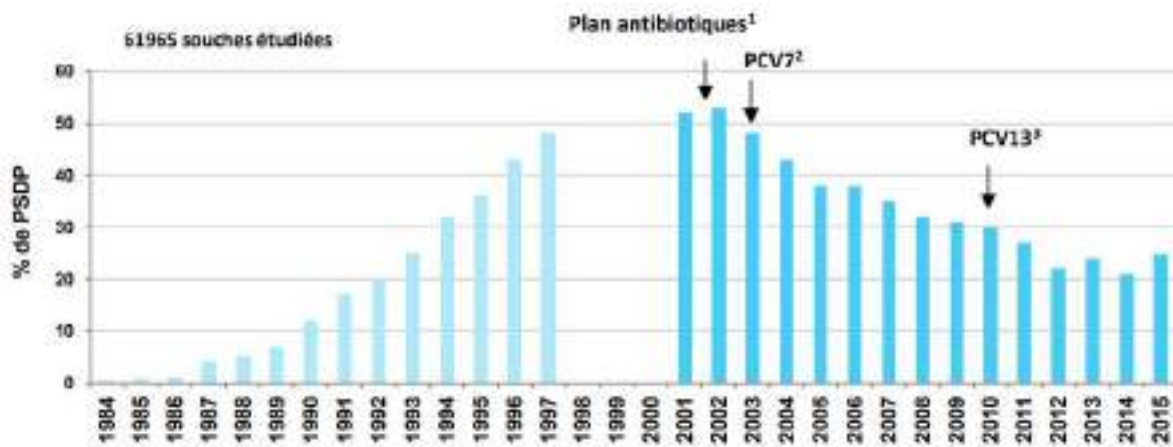
La vaccination de l'homme et de l'animal permet d'éviter la survenue d'infections, ce qui diminue la consommation d'antibiotiques et donc le développement de résistance. C'est le cas de maladies qui nécessitent l'utilisation d'antibiotiques (ex : le pneumocoque), mais aussi certaines maladies virales (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)



Graphique : évolution 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).

1 - Plan antibiotique

2 - Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7)

3 - Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

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 sont 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

Revues narratives

1. Abramovici F. La vaccination, un indéniable outil de progrès pour la santé individuelle et collective. :3.
2. 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

3. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf* [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
4. *Vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>

5. 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.
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 : <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018-10/Fr%20bloc1%20Module1-le075septembre.pdf>
7. Bénéfices de la vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
8. dip.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
9. ecn-2018-ue6-156-nb.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-156-nb.pdf>
10. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
11. poliomyélite [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>
12. Poliomyélite [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
13. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
14. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
15. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
16. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
17. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
18. Measles | For Healthcare Professionals | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
19. WER9217.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
20. 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>

21. *wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/mumps.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=
22. Rubéole [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole>
23. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=papillomavirus>
24. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/index.html>
25. *ecn-2018-ue6-164-nb.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-164-nb.pdf>
26. *JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/JRPI2011/JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf
27. OMS | Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques? [Internet]. WHO. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
28. *CNRP2016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/20-cnrp2016/file>
29. 10 faits sur la vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>

Tableau récapitulatif 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]}

Entre 2010 et 2018, le vaccin antirougeoleux a permis à lui seul d'éviter 23 millions de décès. Le nombre de nourrissons vaccinés chaque année (plus de 116 millions, soit 86 % des enfants qui naissent), a atteint le plus haut niveau jamais enregistré. Plus de 20 maladies potentiellement mortelles peuvent désormais être évitées par la vaccination. Depuis 2010, 116 pays ont introduit des vaccins qu'ils n'utilisaient pas auparavant. Le "Plan mondial pour les vaccins" a rassemblé de nombreuses parties prenantes nationales, régionales et internationales en une vision et une stratégie communes pour l'avenir de la vaccination. Les communautés de la santé et de la vaccination ont défini des objectifs ambitieux pour inciter à l'action, et même si de nombreux objectifs du Plan n'ont pas été atteints, beaucoup de progrès ont été accomplis.[5]

Un nouveau programme a été établi pour la vaccination à l'horizon 2030. Il établit une vision et une stratégie mondiales ambitieuses pour les vaccins et la vaccination durant la décennie 2021-2030.[5]

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 <i>(CV de 21% pour 3 doses)</i>	Cas : 8819 rapportés en 2017 Décès : 1400 estimés en 2011 <i>(CV de 85% pour 3 doses)</i>

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 : 14 745 rapportés en 2019 (dont 2195 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 (CV de 22% pour 3 doses)	En 2017 : Cas : 96 déclarés Décès : NC (CV de 85% 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 forme diminution des IIM de séro groupe 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 <i>(CV de 17% pour une dose)</i>	2017 : Cas : 173 330 déclarés Décès : 110 000 estimés <i>(CV de 85% pour 1 dose)</i> => 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 <i>(CV 21% pour une dose)</i>	En 2017 Cas du rubéoles : 16 385 déclarés Cas de SRC: 830 déclarés mais > 80 000 estimés / an <i>(CV 52% pour une dose)</i>
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
<i>Vaccin contre la diphtérie</i>	-	95.5 % après 3 doses	Enfant : > 5 ans après rappel Adulte : Demi vie de 19 ans
<i>Vaccin contre le tétanos</i>	Quasi 100 % après 3 doses	Quasi 100 % après 3 doses	Enfant : 3 à 5 ans après rappel Adulte : 20 à 30 ans
<i>Vaccin contre la poliomyélite</i>	99% après 3 doses	80 à 90% après primo-vaccination	Enfant : > 5 ans après primovaccination, plusieurs décennies après rappel à 6 ans
<i>Vaccin acellulaire contre la coqueluche</i>		80 à 90% chez l'enfant 65 à 92% chez l'adulte	Enfant : 5 à 10 ans Adulte : 4 à 10 ans
<i>Vaccin contre l'Hib</i>	> 95% après 3 doses	80 à 100% pour 3 doses	Mal connue

<i>Vaccin contre l'hépatite B</i>	> 95% après 3 doses chez l'enfant 90% après 3 doses chez l'adulte	80 à 100 % après 3 doses	> 20 à 30 ans
<i>Vaccin contre le pneumocoque</i>	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.		
<i>Vaccin contre le méningocoque</i>	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.
<i>Vaccin contre la Rougeole</i>	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
<i>Vaccin contre les oreillons</i>	> 85% après une dose	> 80% après une dose 90-95% après 2 doses 70-80% au cours des épidémies	Protection diminuée avec le temps, mais durée mal connue (85% d'efficacité à 10 ans).

<i>Vaccin contre la rubéole</i>	> 95% après une dose 100% après 2 doses	90 à 100 % au cours des épidémies	Longue voire à vie
<i>Vaccin anti-HPV bivalent et quadrivalent</i>	-	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
<i>Vaccin anti-HPV neuf-valent</i>	-	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
<i>Vaccin contre le zona</i>	-	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,	Durée de protection
--	---------------	-------------------------	------------------------	---------------------

			hospitalisations et décès	
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://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242287/WER8947_517-522.PDF?sequence=1
4. Vaccination [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>

5. *BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf* [Internet]. [cité 28 mai 2022].
Disponible sur:
https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf

IMMUNITÉ NATURELLE VERSUS VACCINALE

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	
Diphtérie	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.
Tétanos	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.
Poliomyélite	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.

Coqueluche	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, récives possibles.
Haemophilus influenzae b	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).
Hépatite B	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 réinfections 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.
Pneumocoque	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.

Méningocoque	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 réinfections possibles. Immunité passive chez le nouveau-né par passage transplacentaire des anticorps maternels, durée de quelques semaines.
Rougeole	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.
Oreillons	> 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)
Rubéole	90 à 100 % au cours des épidémies	Longue voire à vie	Immunité naturelle à vie. Rares cas de réinfections possibles.

<p>Papillomavirus</p>	<p>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)</p> <p>La réponse sérologique est environ 10 fois supérieure à celle provoquée par l'infection naturelle.</p>	<p>Protection à long terme non connue mais > 10 ans</p>	<p>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.</p> <p>90% des infections à HPV disparaissent en 2 ans, les autres, persistantes, sont un facteur de risque de cancer du col.</p>
<p>Zona</p>	<p>(Dans les essais)</p> <p>51 % sur l'incidence du zona</p> <p>66% sur l'incidence des DPZ</p> <p>61% sur le fardeau lié à la maladie (intensité et durée des douleurs)</p>	<p>5 à 8 ans</p>	<p>Immunité naturelle suite à la varicelle à vie.</p> <p>Malgré une réponse immunitaire initiale, persistance du VZV à l'origine de réactivations. Un premier épisode de zona n'empêche pas la récurrence.</p>

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 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...).[3]

L'IMMUNITÉ "NATURELLE"

Avantages de l'Immunité naturelle

Le fonctionnement du système immunitaire et de la protection apportée suite à une infection est détaillé 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.[4] 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). [9] (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. [2] 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 antirougeoleux 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 à 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.).[13]

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 à streptocoque, méningocoque et 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.[13][15]

Pour la diphtérie, l'infection naturelle n'est pas toujours immunisante. [20]

Pour l'hépatite B, la réponse immunitaire naturelle face à une infection est variable selon les individus et leur âge : [16][17]

- 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, seuls 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. [18][19]

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 dérivée 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.[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. [8][11] 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.[13]

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.[15] (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.[17] (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 réinfections.[20]

Induire une immunité chez le nourrisson

A la naissance, le système immunitaire du nourrisson est vierge et ne dispose pas de défense efficace préétablie en dehors des anticorps maternels transitoires. Le système immunitaire va progressivement s'étoffer à chaque rencontre avec un agent infectieux.[8] 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.[9]

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. [4][12]

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. [4][6][7]
- 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. [6][7]

D'autres facteurs influent également sur la durée de protection du vaccin [6]: 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. [7]

Plusieurs facteurs influencent la réponse vaccinale entre les individus : [14][7]

- 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 : [10]

- 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). [4][13]

La revue systématique de Kandeil et al., publiée en mars 2019, évalue la charge épidémiologique de la coqueluche, son coût ainsi que la performance de la vaccination anti coqueluche chez les adultes âgés dans le monde.[1] 60 études épidémiologiques, 10 études économiques et 15 études portant sur l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du vaccin contre la coqueluche ont été incluses.

Les résultats sont les suivants :

- Une sous-estimation considérable des cas de coqueluche chez les personnes âgées est retrouvée. Les études de séroprévalence démontrent systématiquement que l'incidence déclarée est beaucoup plus faible que l'incidence réelle. Cette discordance peut être expliquée par la nature atypique

de la maladie, par les difficultés de diagnostic et par le manque de sensibilisation des professionnels de santé.

- Les vaccins de rappel contre la coqueluche acellulaire chez les personnes âgées sont immunogènes et bien tolérés. Des taux élevés de réponse contre les différents antigènes pertussifs (toxine pertussique [PT], hémagglutinine filamenteuse [FHA], pertactine [PRN]) après vaccination ont été observés : de 68,9 % à 100 % pour le PT, de 78,3 % à 98,5 % pour le FHA et de 63,2 % à 98,5 % pour la PRN.
- Les auteurs concluent qu'une vaccination de rappel contre la coqueluche tout au long de la vie permettrait de prévenir l'infection coquelucheuse et sa transmission, en particulier chez les personnes âgées. Actuellement, plusieurs pays européens tels que l'Autriche, l'Italie, le Lichtenstein, le Luxembourg et la Norvège recommandent des rappels répétés contre la coqueluche pour les adultes, à des intervalles de 10 ans. L'incidence mondiale de la coqueluche a augmenté, en particulier chez les adolescents et les adultes. Ni la protection naturelle ni la protection induite par le vaccin contre la coqueluche ne durent toute la vie. Bien que la coqueluche soit généralement bénigne, les patients souffrant d'affections respiratoires chroniques peuvent être sujets à des symptômes plus graves et à des complications potentielles. De plus, les personnes âgées peuvent représenter une source de contamination pour la population la plus vulnérable que sont les nourrissons.

SOURCES

Revue systématique

1. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. *The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. Expert Rev Vaccines.* mai 2019;18(5):439-55. (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 ●○○)
Littérature grise
3. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. *Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature.* 2014;66.
4. *GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
5. *Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949797/Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf
6. *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 25 mai 2022]. 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>
7. *ecn-2018-ue6-143-nb.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>
 8. *adsp n° 71 - Les vaccinations* [Internet]. Les bases immunologiques de la vaccination [cité 7 septembre 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
 9. *Anticorps maternels : Quelle durée de protection ? - Vax Info* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vaxinfopro.be/spip.php?article106&lang=fr>
 10. *Entretien de l'immunité* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Entretien-de-l-immunite>
 11. *MODULE 1 - Comment fonctionne le système immunitaire - Les bases de la sécurité des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://fr.vaccine-safety-training.org/comment-fonctionne-le-systeme-immunitaire.html>
 12. *MODULE 2 - Présentation générale et objectifs - Les bases de la sécurité des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://fr.vaccine-safety-training.org/presentation-et-resultats-2.html>
 13. Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. *Planète vaccination - INPES. :68.* [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : file:///D:/Users/legra/Downloads/154241_1074.pdf
 14. *principle of vaccination - prinvac.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>
 15. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
 16. *Livre rose : Hépatite B | CDC* [Internet]. 2021 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
 17. *Hépatites virales : informations et traitements - Institut Pasteur* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
 18. *Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus* [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
 19. *WER9219.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
 20. *wer31.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 sœurs 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 atopiques.

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 lipopolysaccharide, 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 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.

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 "un aparté sur le cas du BCG".

Les auteurs concluent que la plupart des preuves disponibles suggèrent l'absence de lien entre la vaccination antirougeoleuse et anticoquelucheuse 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 - 100]. 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-analyse

1. 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 ●●●)
 2. 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 ●●○)
 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 ●●●)
 4. 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 ●○○)
 5. 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 ●●●)
 6. 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 ●●●)
 7. 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 ●●○)
 8. 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 ●○○)
 9. 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 ●○○)
 10. von Hertzen LC, Haahtela T. Immunization and atopy: possible implications of ethnicity. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2004;113(3):401-6. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
 11. 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
12. Yumpu.com. L3.9a. Développement du système immunitaire à la naissance - ASSIM [Internet]. yumpu.com. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/48196828/l39adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>

13. Mazelin O. *Facteurs favorisant l'émergence des allergies: des gènes à la théorie hygiéniste* [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/290/>
14. *item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf
15. *Comment le microbiote bloque les allergies* [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/comment-microbiote-bloque-allergies>
16. *afsset.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afsset.pdf>

IMMUNITÉ DE GROUPE

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 interhumaine 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 (R_0) de la maladie :^[10]

Seuil = $1 - (1 / R_0)$

Exemples de maladies, leurs taux de reproduction (R_0) et le seuil d'immunité de groupe estimé selon la formule : ^{[4][9][11]}

Maladie	R_0 (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 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 adaptions 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.

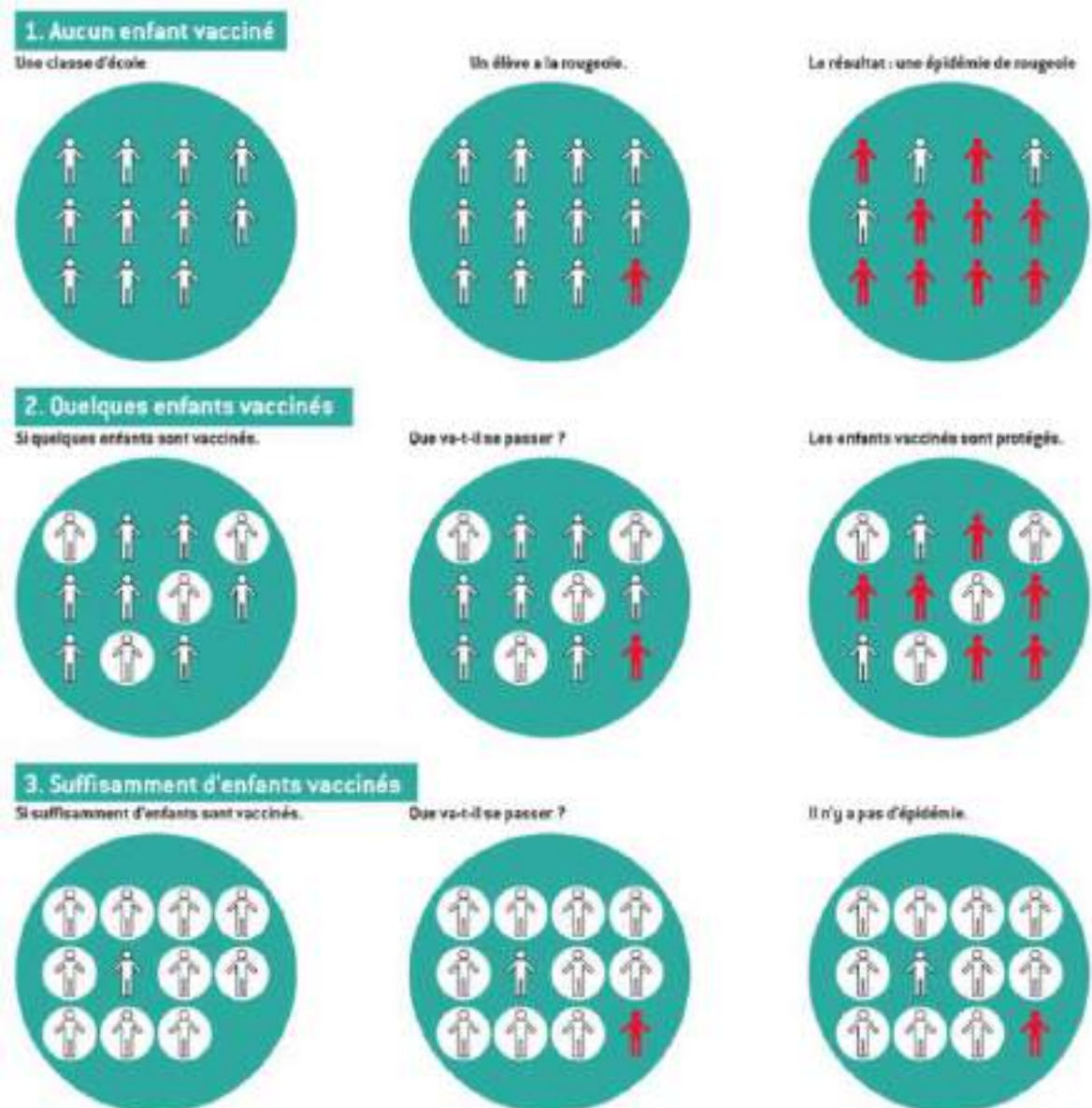
Dans une population non vaccinée : un individu infecté va donc contaminer 5 personnes la semaine suivante. Chacun de ces 5 cas va à son tour transmettre la diphtérie et être responsable de 5 cas la semaine suivante, etc. Ainsi au bout de 4 semaines, il y aura eu : $1 + 5 + 25 + 125 + 625 = 781$ cas de 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 contaminées 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](#)")

Exemple d'épidémies sans et avec immunité de groupe, tiré du dossier pédagogique émis par Santé publique France : [11]



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 (R_0) 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 1:597-106.

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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
15. Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949797/Greenbook_chapter_1_Jan21.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.[19]

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.[20] 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 lexicque). 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.[19][30]

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.[31] 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 par 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). [20][21]
- Les personnes âgées : avec l'âge apparaît le phénomène d'immunosénescence du système immunitaire, rendant l'individu plus fragile aux infections et moins bon répondeur aux vaccins.[32]

- 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.[31]
- Les patients présentant un système immunitaire déficient, rendant les vaccins inactivés moins efficaces : patients sous chimiothérapie ou traitement immunosuppresseurs, diabétiques, patients séropositifs au VIH etc. [30][31]
- 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 à la suite de la vaccination. Il peut également s'agir d'une perte de protection du vaccin avec le temps.[19][33]
- 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. [19]

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 enfant.

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.[19][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 par la contamination via les enfants et la population masculine.[24] 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.[19] 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. [25][24]

L'haemophilus influenzae b (HiB)

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.[23]

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]

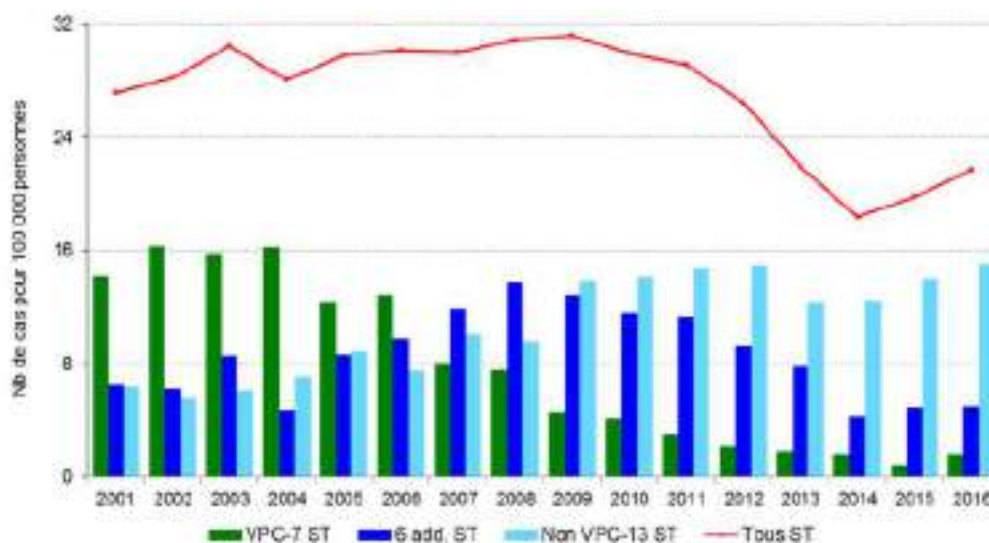
L'ampleur de ces effets semble liée au fait que les vaccins conjugués sont capables de réduire le portage pharyngé lié à la production de réponses immunitaires au niveau de la muqueuse locale. C'est pourquoi la technique de conjugaison a ensuite été appliquée aux vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque.[16] L'OMS confirme que la colonisation nasopharyngée a 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.[19][22]

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 [27], 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 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. [28]

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

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 par 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.

La revue narrative de Ladhani et al., publiée dans le LANCET en octobre 2020 résume l'épidémiologie des infections à pneumocoques ayant motivé la réduction du schéma vaccinal par le PCV13 au Royaume-Uni chez les nourrissons.[17] En effet, les vaccins conjugués anti pneumococciques (PCV) sont très efficaces pour prévenir les infections invasives et non invasives à pneumocoques dans tous les groupes d'âge, grâce à une protection directe et indirecte. Dans de nombreux pays industrialisés ayant mis en place des programmes de PCV, le bénéfice maximal de ces derniers a déjà été atteint. La plupart des cas sont désormais dus à des sérotypes non PCV. Le 1er janvier 2020, le Royaume-Uni a modifié son programme de vaccination antipneumococcique infantile, passant d'un programme de vaccination des nourrissons à 2 doses avec le PCV 13-valent (à 8 et 16 semaines après la naissance) à un schéma réduit à une seule dose (12 semaines après la naissance) tout en conservant le rappel à 12 mois.

Le papillomavirus (HPV)

Selon un communiqué de janvier 2020 du EBCOG (collège et conseil européen d'obstétrique et de gynécologie), les programmes de vaccination contre le HPV doivent désormais cibler toutes les filles et les garçons avant l'âge de 15 ans.[18] En effet, les données émergentes semblent confirmer qu'une vaccination non sexiste est rentable et protège contre les cancers liés au HPV tant chez les hommes que chez les femmes.

En effet, la vaccination des femmes et des hommes adultes, en particulier des HSH, peut être efficace à l'échelle individuelle mais n'est pas rentable à l'échelle de la population. Le papillomavirus est impliqué dans près de 100 % des cancers du col de l'utérus, mais il est également responsable de 90 % des cancers de l'anus, 90% des cancers de la prostate, 33 % des cancers du pénis ainsi que de 22 % des tumeurs de la cavité buccale et de 4 % des cancers de l'oropharynx et du larynx chez les hommes et les femmes. L'incidence de ces cancers non cervicaux liés au HPV, notamment le cancer oro-pharyngé et anal, est en constante augmentation. Aux États-Unis, la vaccination des hommes contre le HPV avant l'exposition au HPV a conféré une protection de 75 % contre les lésions anales et de 100 % contre les lésions péniennes liées au 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 : [29]

- 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.[26] 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.[19] 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.[26]

SOURCES

Revue systématique

1. 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 ●●●
2. 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 ●●●
3. 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 ●●○
4. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *J Immunol Res*. 2015;2015:591580. Prisma ●○●○ ; Amstar ●○●

5. 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 ●●○)
6. 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 ●●○)
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. 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 ●●●)
9. 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 ●○○)
10. 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 ●○○)
11. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine*. 28 2018;36(36):5416-23. *Revue narratives*
12. 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(1):11-19.
13. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 20 2016;34(52):6707-14.
14. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis*. sept 2011;43(9):683-9.
15. 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.
16. Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol*. oct 2004;57(10):1015-21.
17. Ladhani SN, Andrews N, Ramsay ME. Summary of evidence to reduce the two-dose infant priming schedule to a single dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the national immunization program in the UK. *Lancet Infect Dis*. avr 2021;21(4):e93-102.
18. Verheijen RHM, Mahmood T, Donders G, Redman CWE, Wood P. EBCOG position statement: Gender neutral HPV vaccination for young adults. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2020;246:187-9.

Littérature grise

19. Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_pedagogique_protection_collective_vaccination_191017.pdf

20. *Développement du système immunitaire à la naissance.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.yumpu.com/fr/document/view/48196828/l39adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>
21. *Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf*. Disponible sur :
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
22. *wer8839.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
23. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
24. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
25. *Rubéole* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole>
26. *Prévalence des hépatites B* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/prevalence-de-l-hepatite-b>
27. *Infections à pneumocoques : données annuelles 2019* [Internet]. [cité 25 avr 2022].
Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/article/epidemiologie-des-infections-invasives-a-pneumocoque-de-l-adulte-en-france-et-recommandations-vaccinales-résultat-de-la-cohorte-surveillance-des-i>
28. *CNRP2016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/20-cnrp2016/file>
29. *HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées* [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022].
Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
30. *adsp n° 71 - Les vaccinations* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
31. *Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
32. *2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf
33. *Greenbook_chapter_1__002_.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949797/Greenbook_chapter_1_Jan21.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.[18] Le concept "d'immunité de groupe" peut donner aux parents une illusion de sécurité les amenant à ne pas respecter le calendrier vaccinal.[29] 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. [17][26]

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.[17] 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 interhumaine. La source est tellurique (attrappe à partir de la terre) et inépuisable, ce qui fait que la maladie ne peut pas être éradiquée.[19] Le risque est donc individuel, la vaccination de l'entourage n'ayant aucun effet protecteur sur le sujet non immunisé.[27]

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).^{[9][10][26]}

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.^{[12][14][26]}
- 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).^[14]

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.^{[10][26]}

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 enclins 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. [9]

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.[17] Or la couverture vaccinale pour une dose stagne à environ 90% depuis 2010 chez les enfants de 24 mois.[20]

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.[21] 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.[17]

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]

Un essai scientifique, publié en octobre 2019, étudie la corrélation entre le taux de couverture vaccinale contre la rougeole et l'incidence des cas de rougeole rapportée dans le monde.

- Le taux de couverture par le MCV2 n'est pas fortement corrélé avec le risque d'épidémie locale de rougeole. En effet, en 2014 malgré un taux de couverture par le MCV2 de 96%, la Mongolie enregistre sa plus grave épidémie de rougeole avec une souche importée de Chine. De plus, en 2017, plusieurs pays dont la couverture par le vaccin MCV2 étaient supérieure à 95 % tels que la Russie et le Portugal ont connu des taux d'incidence similaires ou même supérieurs à des pays dont la couverture par le MCV2 était inférieure à 50 %.
- Dans de nombreuses régions qui connaissent une résurgence de la rougeole, comme la France, l'incidence est très élevée chez les enfants de moins de 1 an qui ne sont pas éligibles à la vaccination selon le calendrier actuel. On retrouve que 25 % des cas lors d'une épidémie au Portugal en 2017 avait moins d'un an.
- Dans les pays affichant une couverture nationale correcte du MCV2, des poches de personnes non vaccinées persistent dans les zones rurales, dans les villes à fort taux de pauvreté, parmi les populations migrantes ou d'autres communautés, comme les Amish dans l'Ohio, les juifs ultra-orthodoxes à New York, les protestants orthodoxes aux Pays-Bas ou les Roms aux Pays-Bas.
- La plupart des épidémies en cours surviennent dans des communautés non vaccinées. Enfin, les voyages régionaux et mondiaux ont considérablement amplifié le risque d'importation et de propagation du virus dans les zones exemptes de transmission endémique.
- On observe que les enfants vaccinés entre l'âge de 6 et 15 mois présentent une réponse plus faible à une dose de MCV en raison de l'immaturation de leur système immunitaire et de la présence d'anticorps maternels.
- Une analyse récente des données sur l'immunogénicité des vaccins provenant d'essais européens et américains a révélé une différence significative dans les titres d'anticorps post-vaccination en fonction de l'âge au moment de la première dose.

- Par rapport à l'infection par le virus de type sauvage de la rougeole, la durée de l'immunité après la vaccination contre la rougeole s'est avérée plus variable et plus courte. En particulier, une diminution de la séroprévalence chez les jeunes adultes vaccinés deux fois a été documentée. Les auteurs suggèrent que des variations dans les épitopes immunodominants des souches de type sauvage se sont accumulées au fil du temps et pourraient avoir été sélectionnées par zone géographique lorsqu'elles ont permis d'échapper à la neutralisation des anticorps.
- Les schémas de vaccination doivent être adaptés aux modèles sociaux et aux profils épidémiologiques locaux. En particulier, l'âge recommandé pour la première vaccination doit équilibrer le risque d'échec de la primovaccination et le risque d'infection par le virus de la rougeole avant la vaccination.

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%.^[17] Ainsi le taux de couverture vaccinale à 90% en France aurait dû suffire à interrompre la circulation du virus des oreillons. Cependant, malgré une très nette diminution de l'incidence depuis 1986 (100 fois moins de cas) ^[22], 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.^{[13][24][23]} (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 vécu 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 antipneumococcique 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. [13][15]

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 : [17][25]

- 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 [28]) 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. [17][25]

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 infections invasives à méningocoques 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.[25][31] La stratégie vaccinale menée au Royaume-Uni a également suggéré la mise en place d'une immunité de groupe.[11]

La revue systématique de Tin Tin Htar et al. publiée en décembre 2020, résume l'impact immédiat et à long terme ainsi que l'efficacité des différents programmes et stratégies de vaccination contre le méningocoque C.[7] 40 études provenant de 9 pays différents (Royaume-Uni, Espagne, Italie, Canada, Brésil, Australie, Belgique, Allemagne et Pays-Bas) ont été incluses : 30 rapportant l'impact et 17 l'efficacité du vaccin monovalent conjugué (VCM) contre le méningocoque C.

Les résultats sont les suivants :

- On observe qu'après l'introduction du VCM, une réduction significative et immédiate de l'incidence de la méningite à méningocoques a été observée de façon constante dans tous les pays.
 - Espagne : en 2016 la diminution la plus importante de cas de Méningite C a été observée chez les enfants, avec une diminution de 90-100% et 88-100% chez les enfants de moins de 1 an et de 1-4 ans respectivement
 - Allemagne : En 2010, un programme de rattrapage chez les moins de 18 ans a permis d'obtenir une couverture vaccinale de 70% chez les enfants entrant à l'école. Le taux d'incidence annuel est passé de 0,26 à 0,10/100 000 chez les moins de 25 ans entre 2003 et 2010.
 - Italie : Depuis la mise en place de nouveaux programmes de vaccination au cours de la période 2005-2007 (dose à l'âge de 13-15 mois et un rattrapage à l'âge de 11-18 ans), une réduction significative des cas de Méningite C à tous les âges a été observée. L'impact le plus fort était observé chez les enfants de moins de 5 ans avec une réduction de 70 à 100 % et la plus faible diminution était observée chez les adultes de plus de 65 ans (21 %).
 - Aux Pays-Bas : En 2002, à la suite d'une campagne de vaccination de masse contre le méningocoque C, la couverture vaccinale a atteint 94 % dans la population cible. Le taux d'incidence global a diminué de manière significative passant de 17,3/100 000 habitants en 2001 à 0,06/100 000 habitants en 2012.

- Au Brésil : Entre mai et août 2010, en raison d'un nombre anormalement élevé de cas et de décès, une vaccination de masse avec une dose unique de VCM a été proposée à tous les habitants de la ville de Salvador âgés de 10 à 24 ans. Dans les 4 ans qui ont suivi l'introduction du VCM, on a observé une réduction des cas de méningite de 65 à 100 % chez les enfants de moins de 5 ans, avec une réduction de 80 % à tous les âges, malgré quelques augmentations chez les enfants plus âgés et les jeunes adultes.
- Au Canada : En 2012, 8 ans après le début d'un programme de vaccination contre le méningocoque C, l'incidence a diminué de 0,10 à < 0,05 /100 000 habitants, tous âges confondus soit une réduction significative de 14 % par an. La plus forte diminution (83%) a été observée dans le groupe d'âge des 15-24 ans. Toutes les provinces et tous les territoires du Canada ont depuis introduit une dose systématique de vaccin antiméningococcique pour les adolescents (soit le VCMC ou MCV4) en 2007, à l'exception de l'Alberta (introduite en 2010) et du Québec (2013).
- L'efficacité vaccinale a été principalement évaluée par des méthodes de dépistage et se situait entre 38 et 100%. Elle diminue au fil du temps, mais la protection est maintenue dans les pays où le taux de couverture vaccinale est élevé, en particulier dans les pays où des campagnes de rattrapage chez les adolescents ont été initialement menées par rapport aux programmes de routine réservés aux nourrissons
- La réduction des cas de méningite chez les sujets non vaccinés (en particulier ceux de plus de 65 ans) par le biais de l'immunité collective a été observée 3 à 4 ans après l'introduction du vaccin.

La revue systématique de Balmer et al., publiée en mai 2018 évalue les effets de la vaccination sur la prévalence du portage de *N. meningitidis* dans le contexte des campagnes de vaccination de masse et des programmes de vaccination systématique à partir d'études observationnelles et d'essais cliniques.[8] Les auteurs concluent que le portage des sérogroupes A et C a été significativement réduit dans les 1 à 2 ans qui ont suivi l'introduction des vaccins contre la méningite A et C.

- En 2010, au Burkina une campagne de vaccination avec le vaccin conjugué protéique du séro groupe A a permis de vacciner plus de 11 millions de personnes âgées de 1 à 29 ans. Les résultats ont montré que le portage du séro groupe A était complètement éliminé jusqu'à 13 mois après la vaccination. Cependant, le nombre total d'isolats de portage détectés (tous sérogroupes confondus) a augmenté, passant de 4,0 % avant la vaccination à 7,0 % après la vaccination ([OR]1.80 ; P<0.001, 95% CI, 1.37-2.38). La majeure partie de l'augmentation était due à l'augmentation du portage du séro groupe X (avant la vaccination, 0,4 % ; après la vaccination, 5,3 % [RC 12,65 ; P<0,001, IC à 95 %,

6,88- 23,25]). Les résultats étaient similaires concernant le portage 2 ans après la vaccination. La prévalence du sérotype A était de 0,02 % et était significativement plus faible 2 ans après la vaccination par rapport aux échantillons pré-vaccinaux. (OR 0,05 ; P = 0,005, IC à 95 %, 0,006-0,403

- En 1999, le Royaume-Uni est devenu le premier pays à lancer une campagne de vaccination nationale contre le sérotype C. La prévalence du portage du sérotype C chez les étudiants âgés de 15 à 19 ans a été évaluée dans le cadre de 3 études transversales de grande envergure en 1999, 2000 et 2001. Les résultats ont montré une diminution significative du portage du sérotype C avec OR à 0,19 [IC 95 %, 0,11-0,33] ; P<0,001) : (2,51 %, 0,72 % et 0,48 % en 1999, 2000, et 2001). La prévalence du portage d'autres sérotypes n'a pas changé de façon significative.
- En 2015, le Royaume-Uni a inclus la vaccination contre le sérotype B dans le programme national de vaccination des nourrissons. Dans un essai clinique randomisé en Angleterre, le portage a été évalué chez 2954 étudiants universitaires âgés de 18 à 24 ans avant et après l'administration de 2 doses de MenB-4C (n = 974), 1 dose de MenACWY-CRM (n = 981) ou 2 doses de vaccin témoin (vaccin contre l'encéphalite japonaise n = 984). Les résultats ne retrouvaient pas de différence significative entre la prévalence du portage un mois après la vaccination ni entre les personnes ayant reçues le vaccin MenB-4C et le vaccin témoin (9 % et 8 %, respectivement) ni entre les patients ayant reçus le vaccin MenACWY-CRM et ceux ayant reçu le vaccin témoin.
- Plus de 3 mois après la vaccination, les taux de portage chez les sujets ayant reçu le vaccin MenB-4C ont diminué de manière significative par rapport aux sujets ayant reçu le vaccin témoin pour tous les isolats de N.meningitidis (réduction de 18,2 % [IC 95 %, 3,4-30,8]), du sérotype CWY (réduction de 28,5 % [IC 95 %, 2,8-47,5]), et les groupes capsulaires BCWY et CWY 26,6 % de réduction [IC 95 %, 10,5-39,9] et 29,6 % de réduction [IC 95 %, 8,1-46,0], respectivement). Cependant, les taux de portage du groupe capsulaire B ou des types de séquences du groupe capsulaire B n'ont pas diminué de manière significative entre les significativement. La réduction du portage d'isolats non sérotypes B chez les receveurs de MenB-4C peut être due à une réaction croisée. Cependant, chez les sujets vaccinés par MenACWY-CRM, la prévalence du portage était significativement plus faible que chez les sujets témoins pour les groupes capsulaires CWY et Y deux mois après la vaccination (réduction de 27,1 % [IC 95 %, 6,9-42,9] et de 26,5 % [IC 95 %, 4,1-43,7], respectivement).

Bien que MenB-4C et MenACWY-CRM aient réduit de manière significative le portage pendant le suivi d'un an par rapport aux témoins, aucun des deux n'a eu un effet appréciable au cours du premier mois suivant la vaccination. Ces données suggèrent que la réduction à long terme de la prévalence du portage peut être due à une acquisition réduite au fil du temps par rapport à une élimination nasopharyngée induite par la vaccination.

=> Voir *efficacité du vaccin contre le méningocoque*

La Coqueluche

La vaccination pendant la grossesse est recommandée depuis avril 2022, soit après la fin de la mise à jour de la revue de littérature. De fait, les études portant sur la vaccination chez la femme enceinte ont été exclues.

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.[15] Après 30 ans de vaccination des enfants, la coqueluche réapparaît désormais à l'âge adulte. Cette réémergence 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.[11][13]

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.[14]

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.[32] 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.[33]

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]

Depuis avril 2022, la HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 SA. Elle préconise que la vaccination soit effectuée pour chaque grossesse et que la stratégie du cocooning soit maintenue.[34]

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 : [11]

- 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 antigrippaux 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 un vaccination des individus bon répondeurs afin de protéger indirectement les groupes à risques.[11]

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), même si la mortalité touchait essentiellement les personnes âgées.

Le programme a permis d'éviter 37 000 à 49 000 décès par an. A la suite d'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.[10]

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 antigrippale des professionnels de santé (PDS) est recommandée à la fois pour assurer une protection indirecte des personnes admises dans les établissements de soins 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.[30]

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 ●○○)
7. Systematic literature review of the impact and effectiveness of monovalent meningococcal C conjugated vaccines when used in routine immunization programs - PMC [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC7724720/>. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
8. Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 4 mai 2018;14(5):1118-30. amstar 3 prisma 5.(Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

Revue narrative

9. Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. *Rev Med Interne.* mars 2007;28(3):161-5.
10. 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.
11. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis.* sept 2011;43(9):683-9.
12. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care.* mars 2016;5(1):7-15.
13. 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.

14. 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.
15. Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol.* oct 2004;57(10):1015-21.
16. Javelle E, Colson P, Parola P, Raoult D. Measles, the need for a paradigm shift. *Eur J Epidemiol.* oct 2019;34(10):897-915.

Littérature grise

17. Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf.
18. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
19. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
20. Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>
21. Rougeole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole>
22. Oreillons [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>
23. Cas groupés d'oreillons en collectivité : conduite à tenir [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
24. wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1
25. 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>
26. dsp n° 71 - Les vaccinations [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp?clef=111>
27. Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
28. Lévy-Bruhl D. Etats des lieux des principales maladies à prévention vaccinale en France. :44.
29. Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.
30. 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
31. 2017-0031.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>

32. *Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>*
33. *WER9035_433-458.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242413/WER9035_433-458.PDF?sequence=1*
34. *Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination,strat%C3%A9gie%20du%20cocooning%20soit%20maintenue.*

MÉTHODES DE SURVEILLANCE - INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ VACCINALE

Particularités des vaccins

LES PARTICULARITÉS DES VACCINS

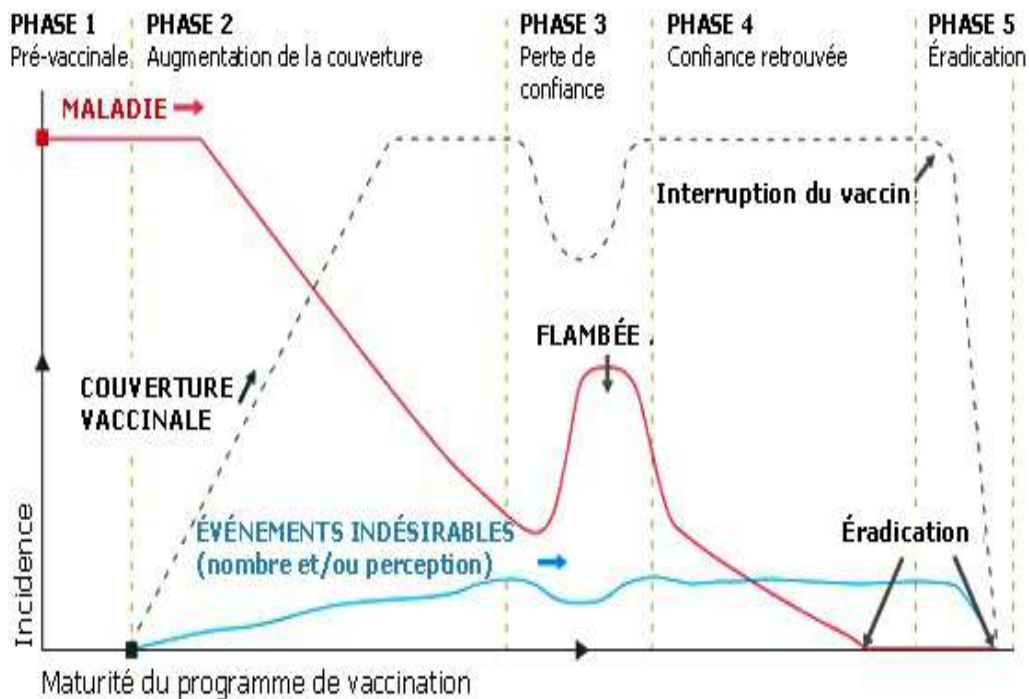
Le développement d'un médicament jusqu'à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Ce parcours est strictement encadré par la loi. [3] La sécurité des médicaments est évaluée avant leur commercialisation, dans le cadre d'une procédure nationale ou européenne d'autorisation de mise 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 par : [1], [4]

- La faible acceptation des risques, car les vaccins s'adressent à une population saine et souvent pédiatrique ;
- Le fait que certains programmes de vaccination datent de 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](#)) ;

- 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);
- La complexité du calendrier vaccinal avec l'ajout de nouveaux vaccins (accompagné de la peur de la surcharge du système immunitaire);
- La balance bénéfico-risque, qui est souvent examinée uniquement au niveau individuel et difficilement au niveau sociétal ;
- Le 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/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 25 mai 2022]. 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 États-Unis. [3], [4], [5], [8]

L'évaluation pré-clinique

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 aveugle et contrôlés contre placebo. Ils permettront d'évaluer la balance bénéfice/risque.	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 État 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]

SOURCES

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. Kanesa-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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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:
<https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>

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, 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 inexpliquée 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 bénéfico-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

Quand 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 personnes exposées inconnu (rendant impossible de connaître le pourcentage de vaccinés concernés). [15], [16]

Il s'agit du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) aux États-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 de différentes manières : [8], [10], [20]

- Les 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.
- Les 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 : Clinical Immunization Safety Assessment), 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 évènements 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]

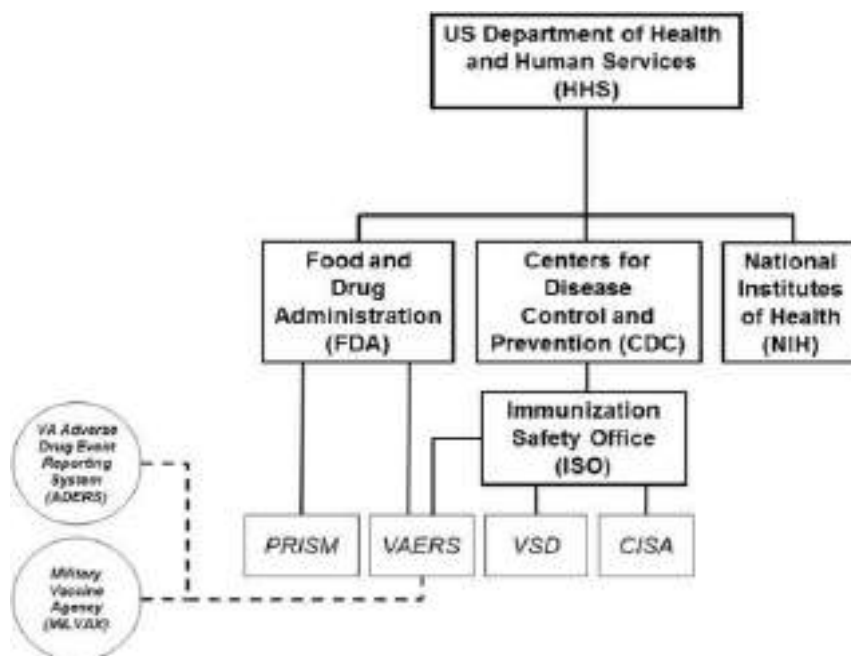
Sur l'ensemble de l'année 2016, 55 761 signalements ont été rapportés aux CPRV (dont 64% sont des effets indésirables graves). Les médecins sont à l'origine de 71% des déclarations (7% par les médecins généralistes et 64% par les autres spécialistes) et les pharmaciens à l'origine de 21%. Les patients 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).

Les essais cliniques post-AMM et les études de surveillance de phase IV, 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 États-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 a été la détection d'un signal de sécurité pour le vaccin anti-rotavirus dans les 9 mois suivants son homologation, par 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]

- Étudier la physiopathologie des effets indésirables ;
- Identifier les facteurs de risque liés aux effets indésirables ;
- Établir 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

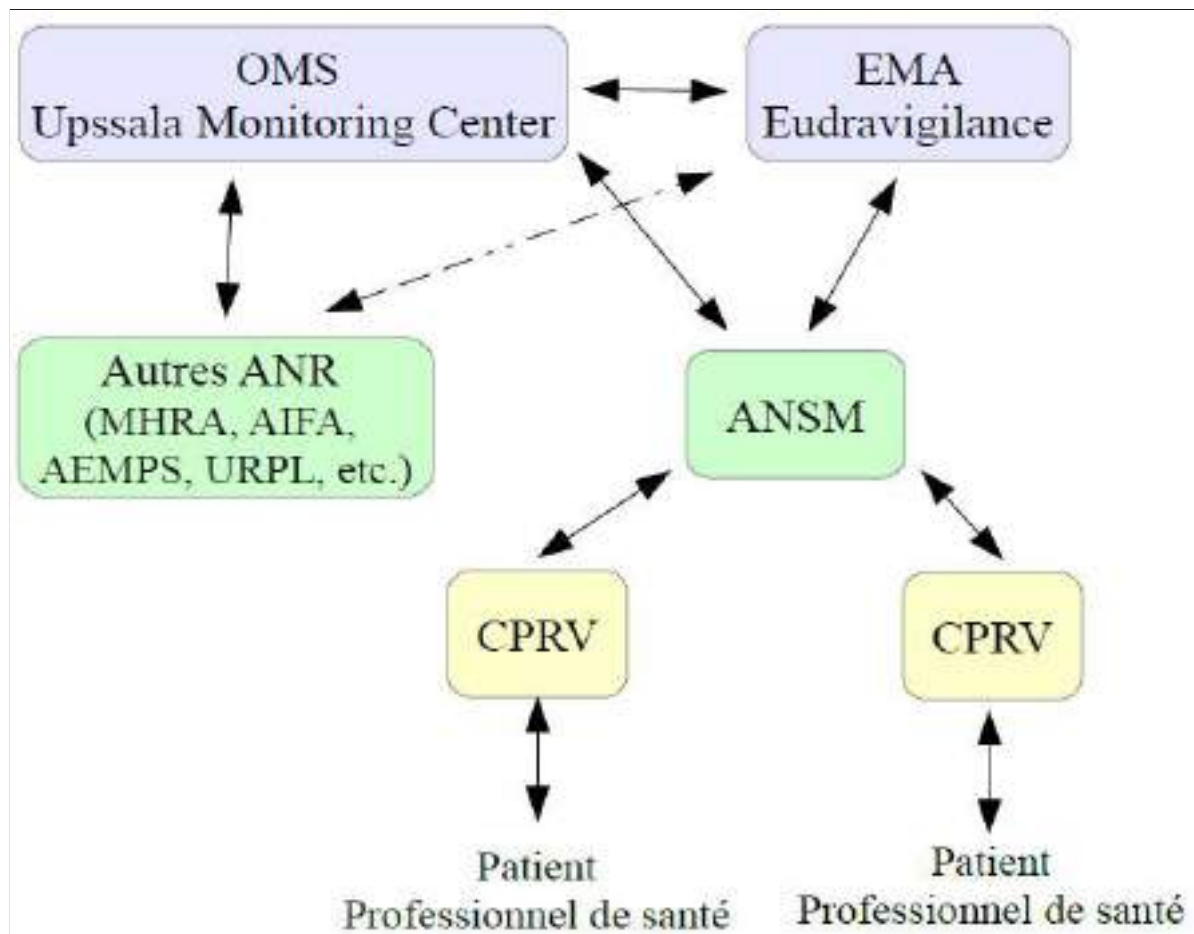
1. Cashman P, Macartney K, Khandaker G, King C, Gold M, Durrheim DN. Participant-centred active surveillance of adverse events following immunisation: a narrative review. *Int Health*. 01 2017;9(3):164-76. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
Revue narratives
2. Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *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 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf
18. *Bulletins des vigilances - ANSM* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://archiveansm.integra.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletin-s-des-vigilances>
19. *L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>
21. *Surveillance des effets indésirables des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaers.hhs.gov/index.html>
23. *Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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

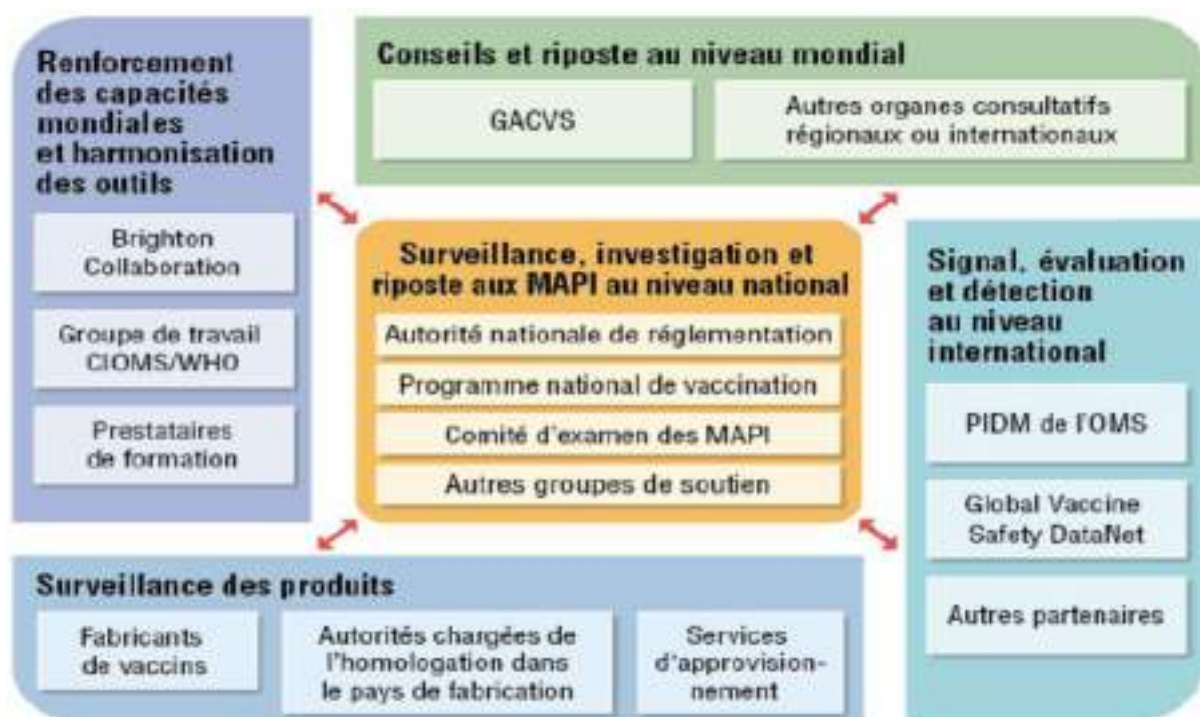


Eudravigilance est un système de surveillance passive. Il s'agit d'une base de données européenne qui collecte les notifications des effets indésirables, sous l'autorité de l'EMA (European Medicines Agency). L'organisation de ce système de surveillance est basée sur le modèle français, avec un recueil 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]



Le PIDM (Programme International De Pharmaco-vigilance 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 2021, plus de 150 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 septembre 2021, elle comptabilisait plus de 28 millions de déclarations d'effets indésirables et plus de 150 pays participent à la collecte des données couvrant 99% 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.

3. Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio>
7. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 bénéfice-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*. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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)

ÉPIDÉMIOLOGIE VACCINALE

Taux d'attaque et Efficacité vaccinale

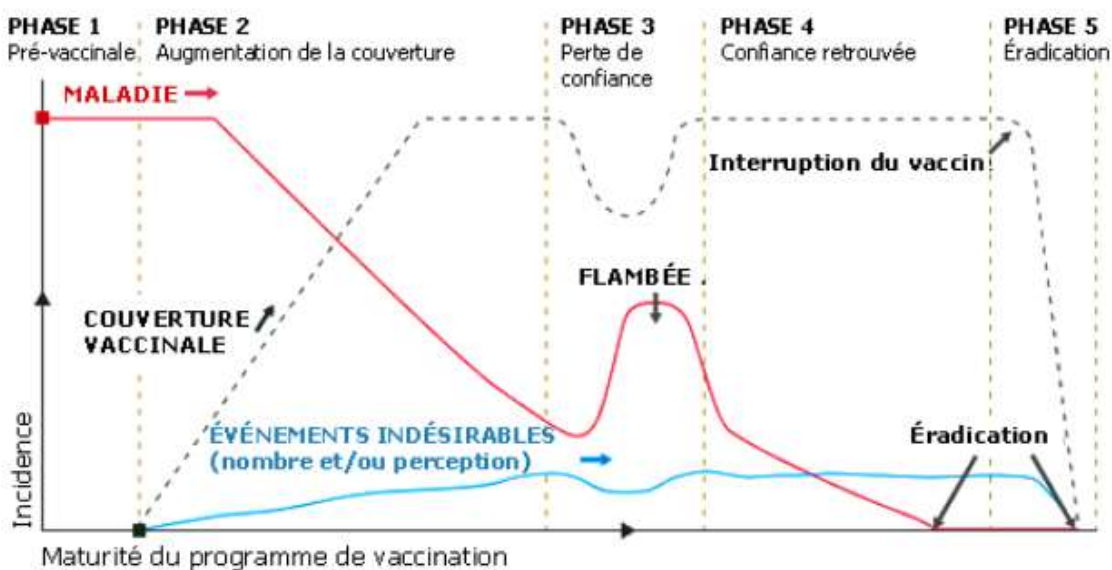
Le taux d'attaque correspond à l'incidence cumulative de l'infection sur une période (notamment lors d'une épidémie). Il est utilisé pour calculer l'efficacité vaccinale (EV) : $EV = 1 - (\text{Taux d'attaque chez vaccinés} / \text{Taux d'attaque chez non vaccinés})$.

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



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 épidémiologique vers des classes d'âge plus élevé

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 épidémiologique des maladies à prévention 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.

Remplacement des sérotypes

Pour certaines maladie, 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'une 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'immunité 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 causalité

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 voir 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 "élimination" 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 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.

LEXIQUE

A

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.

B

C

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
<i>Immunogénicité</i>	Adulte : forte Nourrisson : faible	Adulte : forte Nourrisson : forte
<i>Qualité des anticorps</i>		Meilleure avidité
<i>Immunité mémoire</i>	Non	Oui
<i>Réponse immunitaire suite à un rappel</i>	Faible	Forte
<i>Réduction de la colonisation</i>	Non	Oui
<i>Durée de protection</i>	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.

D

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.

E

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.

Épidémie

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.

F

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.

G

H

I

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.

J

K

L

M

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 inclus 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 inexpliquées 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 inexpliquée 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).

N

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.

O

P

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.

Q

R

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.

S

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.

T

Taux de production de base (R_0)

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.

U

V

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).

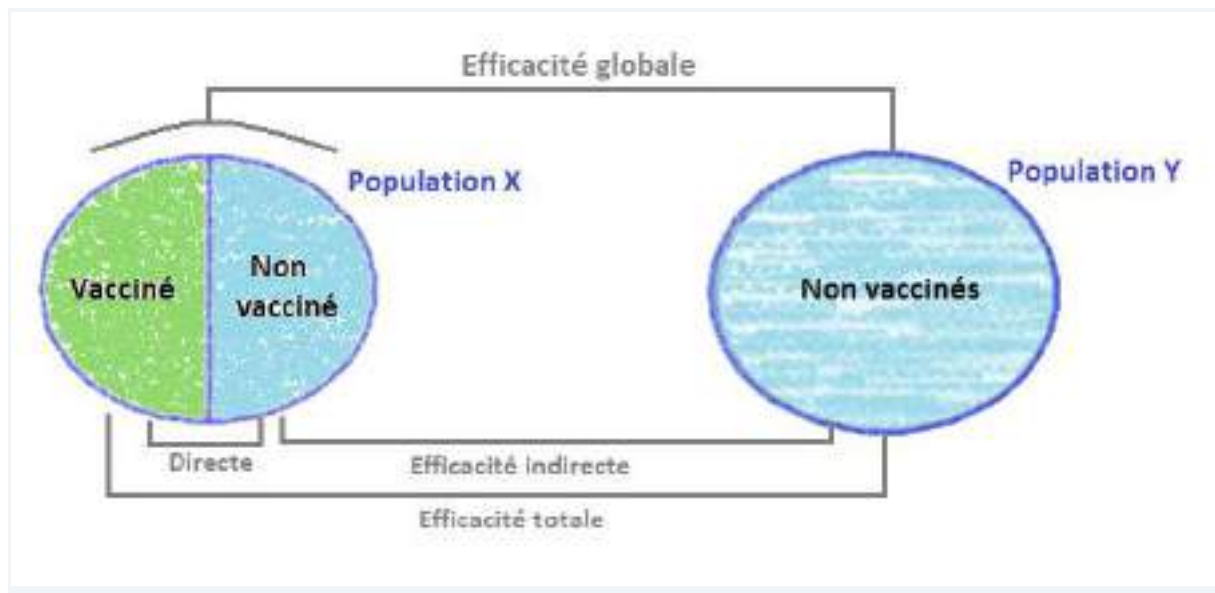
W

X

Y

Z

LES DIFFÉRENTS TYPES D'EFFICACITÉ VACCINALE ET LEUR MESURE



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'efficience 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
5. Mesure de l'efficacité vaccinale [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Mesure-de-l-efficacite-vaccinal>

DIPHTÉRIE TÉTANOS POLIOMYÉLITE

DIPHTÉRIE : LA MALADIE

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 **diphthérie 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

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. **Entre 2011 et 2020**, on a observé **69 cas** d'infections à *C. diphtheriae* porteurs du gène tox. Tous étaient soit des **cas importés** soit des cas détectés en **France d'outre-mer**, chez des sujets incomplètement ou non vaccinés. La majorité des cas sont des diphtéries cutanées. Aucun des cas n'est décédé. Par ailleurs, pendant cette même période 84 cas d'infections à *C. ulcerans* porteurs du gène tox ont été signalés en France métropolitaine. La majorité étaient des cas de diphtérie cutanée, et contrairement aux cas dus à *C. diphtheriae*, certains des patients sont décédés de leur infection. Un point commun aux infections dues à *C. ulcerans* est le contact avec des animaux domestiques, souvent des chats et des chiens.[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. En 2019, l'OMS dénombre 22 986 cas rapportés [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 **96.3% en 2018 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 2019** (pour les 3 doses), contre 21% en 1980. En 2019, 125 États Membres avaient atteint un taux de couverture du DTC3 d'au moins 90 %. [4], [6]

SOURCES

Littérature grise

1. *Diphtérie [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphterie>*
2. *diphtérie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphterie>*

3. *Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf*
5. *INPES - Vaccination - Guide des vaccinations 2012 - Téléchargements [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>*
7. *Qu'est-ce que la diphtérie? / Diphtérie / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Diphtherie/Qu-est-ce-que-la-diphtherie>*
8. *wer8103.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf?ua=1>*
9. *WHO | Immunization surveillance, assessment and monitoring [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/*
10. *dip.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>*
11. *donnees_mondiales_vaccination_new.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/donnees_mondiales_vaccination_new.pdf*
12. *wer31.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1*

TÉTANOS : LA MALADIE

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). 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). Une nette diminution des cas de tétanos depuis 1960 a été constatée. En effet, entre 1 et 10 cas ont été déclarés chaque année au cours de ces 10 dernières années, soit une incidence annuelle de 0,01 à 0,15 cas/million d'habitants sur cette période. Le taux d'incidence annuelle moyen (/million) de tétanos augmente avec l'âge. Il est de 0,76 après 80 ans alors qu'il est de 0,20 entre 70 et 79 ans. Aussi ce taux d'incidence est plus élevé chez les femmes (0,33) que chez les hommes (0,06). [1], [2], [7] Les 3 seuls cas chez des enfants de plus de 3 ans depuis 2011 sont survenus alors qu'ils n'étaient pas vaccinés.[4]

Dans le monde

En 2019, l'OMS dénombre **14 745 cas rapportés** dont 2195 cas de tétanos néonatal. En 1980, 14 251 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 **96.3%** pour les 3 premières doses en 2018 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 **86%** en 2019 pour les 3 doses premières doses, contre 21% en 1980. En 2019, 125 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>
2. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie*. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019
3. *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf
4. *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
5. OMS | *Couverture vaccinale* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
6. *tétanos* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/actualites-epidemiologiques/vaccins-disponibles>
9. *Diphthérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/donnees_mondiales_vaccination_new.pdf

POLIOMYÉLITE : LA MALADIE

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 motoneurones**. [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. **Le dernier cas de poliomyélite autochtone remonte à 1989 et le dernier cas importé en 1995.**[2], [6]

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. 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 est présente uniquement 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. En 2019, la poliomyélite est présente dans 18 pays avec 375 cas dans le monde (principalement en Angola et au Congo). [1], [5], [7]

COUVERTURE VACCINALE

En France

La couverture vaccinale est estimée à **96,3% en 2018** 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 **86% pour les 3 doses en 2019**. [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](#).

=> Voir l'efficacité du vaccin DTP

SOURCES

Littérature grise

1. *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
2. *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. *Poliomyélite* [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
4. *poliomyélite* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>
7. *OMS | Couverture vaccinale* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
8. *Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite>
9. *Diphthérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>

DIPHTÉRIE TÉTANOS POLIOMYÉLITE : EFFICACITÉ DES VACCINS

DONNÉES PROVENANT DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse de Shaun A Truelove, publiée en 2020, étudie l'évolution clinique, l'histoire naturelle, l'épidémiologie, la transmission et le contrôle de la diphtérie (266 études incluses).[4]

- La vaccination complète (≥ 3 doses) avec le vaccin DTC est efficace à 87 % [IC 95% : 0,68 - 0,97] contre la maladie symptomatique, la vaccination incomplète (1-2 doses) est efficace à 71 % [IC 95% : 0,17 - 0,92]. Des études antérieures ont montré que l'efficacité du vaccin augmente avec la dose, atteignant 99 % avec 5 doses.
- Parmi les cas symptomatiques, les antécédents de vaccination à l'anatoxine diphtérique réduisaient le risque de maladie grave et de décès : La vaccination complète est efficace à 81 % [IC 95% : 0,74 - 0,86] pour prévenir la maladie grave (définie comme des symptômes locaux et systémiques plus une complication majeure) et à 93 % [IC 95% : 0,90 - 0,96] pour prévenir le décès ; la vaccination partielle est efficace à 47 % [IC 95% : 0,23 - 0,63] contre la maladie grave et à 68 % [IC 95% : 0,56 - 0,77] contre le décès. On suppose que le vaccin à l'anatoxine diphtérique n'empêche pas la colonisation ; l'analyse confirme cette hypothèse (efficacité contre la colonisation, -17 % [IC 95% : -3,6 - 0,73]).

- L'immunité dérivée de la vaccination s'affaiblit avec le temps : dans les populations où le recours à la vaccination de rappel est faible, nous constatons que la vaccination complète des enfants est efficace à 96 % contre la maladie symptomatique chez les enfants de 0 à 4 ans, à 92 % chez les 5 à 19 ans et à 63 % chez les ≥ 20 ans (test de Spearman pour la tendance, $P < 0,001$). Nous constatons un affaiblissement similaire de l'immunité chez les personnes ayant déclaré une vaccination partielle (91 %, 87 % et 30 % ; $P < 0,001$). Les études sérologiques démontrent également un affaiblissement de l'immunité : Nous constatons que la proportion d'individus présentant des taux d'anticorps totalement protecteurs ($\geq 0,1$ UI/mL) diminue de 0,6 % par an depuis la vaccination [IC 95 % : 0,36 %-1,52 %]. De même, à partir d'études indiquant l'âge des participants sans inclure le temps écoulé depuis la vaccination, nous constatons que les taux d'anticorps totalement protecteurs diminuent de 0,8 % par année d'âge [IC à 95 % : 0,3 %-1,2 %], ce qui correspond aux taux de diminution de l'efficacité des vaccins.
- Bien que la vaccination n'empêche pas la colonisation, nous estimons qu'elle réduit la transmission de 60 % [IC 95% : 0,51 - 0,68], probablement en réduisant l'excrétion symptomatique. Par conséquent, la vaccination seule (couverture de 100 %) peut interrompre la transmission, mais uniquement lorsque $R_0 < 2,3$ [IC 95% : 2,0 - 2,9], ce qui, selon nos estimations, est vrai dans 27 % des contextes de flambée.

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 antitétanique 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 antitétanique 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.
 - Cependant, l'administration de 2 ou 3 doses de vaccin antitétanique, 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 antitétanique et diphtérique VS anti-choléra). Après une ou deux doses, la mortalité néonatale était réduite dans le groupe vaccination antitétanique 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 4^e et 14^e 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 antitétanique 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]

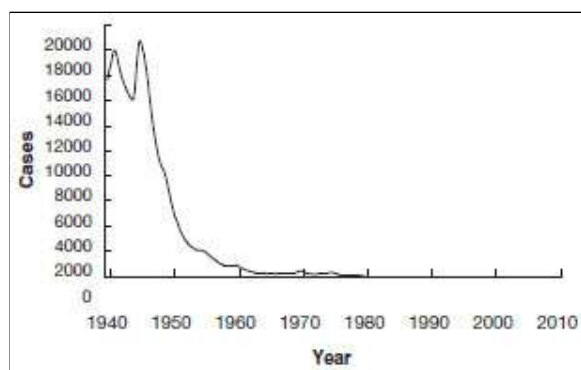
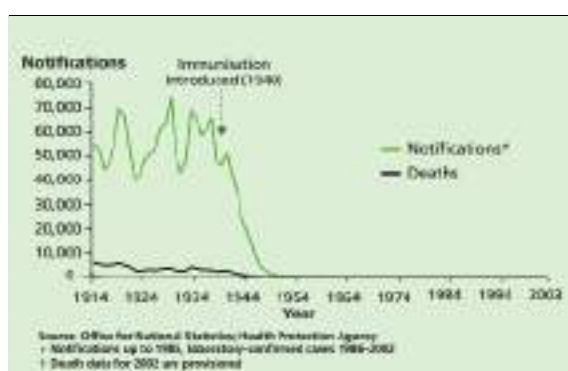
LA DIPHTÉRIE

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 antidiphtérique, 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. [5], [9], [12]

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. [9]

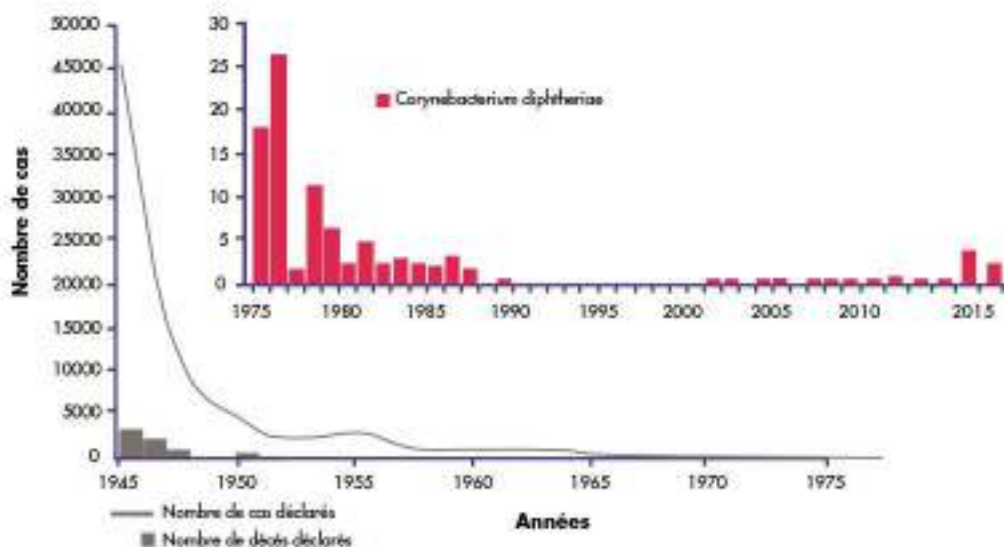
En France, la dernière épidémie de Diphtérie date des années 1940. Grâce à la vaccination généralisée en 1945, le nombre de cas est passé de **45 000 dont 3000 morts en 1945 à quelques cas isolés après 1990** dont aucun décès (cas importés de pays où la diphtérie circule encore, par des adultes non ou mal vaccinés; ou cas de *Corynebacterium ulcerans* tox +). [5], [7] 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 États-Unis [6], [10], [11] et au Royaume Uni [8] après l'introduction du vaccin.



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. [6], [7]

Diphthérie : nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 2016



Sources : Déclarations obligatoires, Santé publique France, Causes médicales de décès, Insee, CériDe

Le vaccin antidiphthérique fait partie du Programme Élargi de Vaccination (PEV) de l'OMS. Dans le monde, au cours de la période 1980 - 2000, le nombre de notification a diminué de 90%. [12]

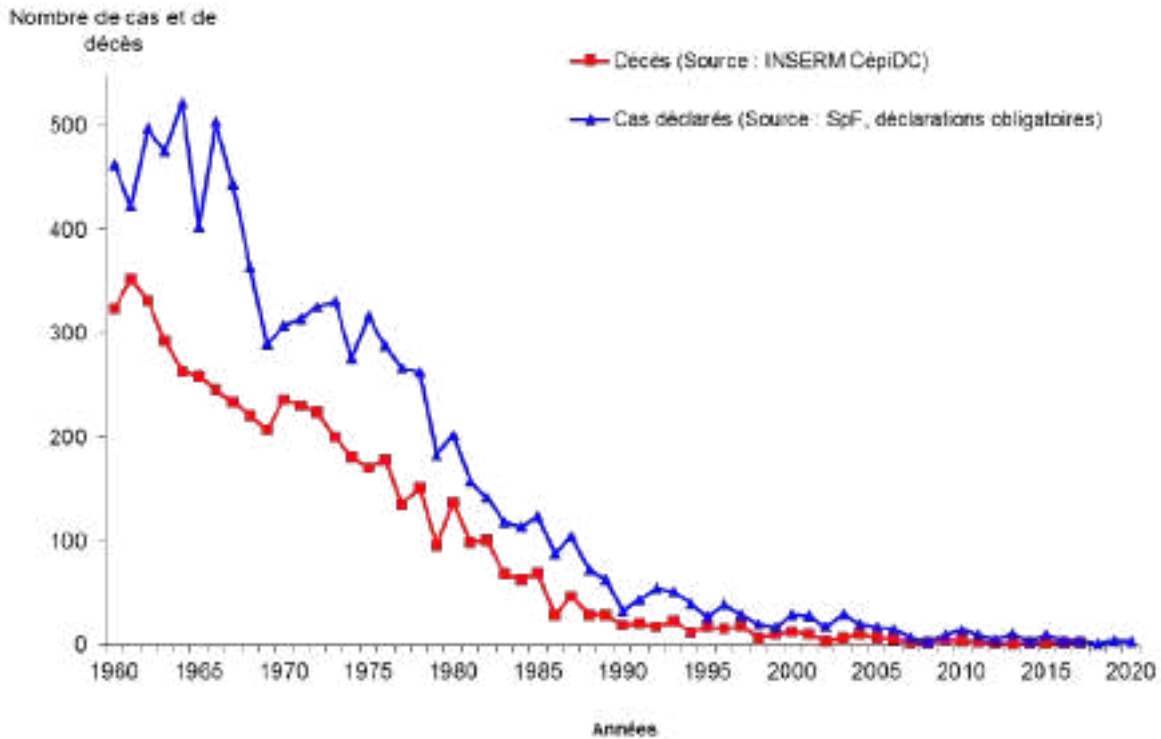
LE TÉTANOS

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.** [15], [18] 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 : [20]

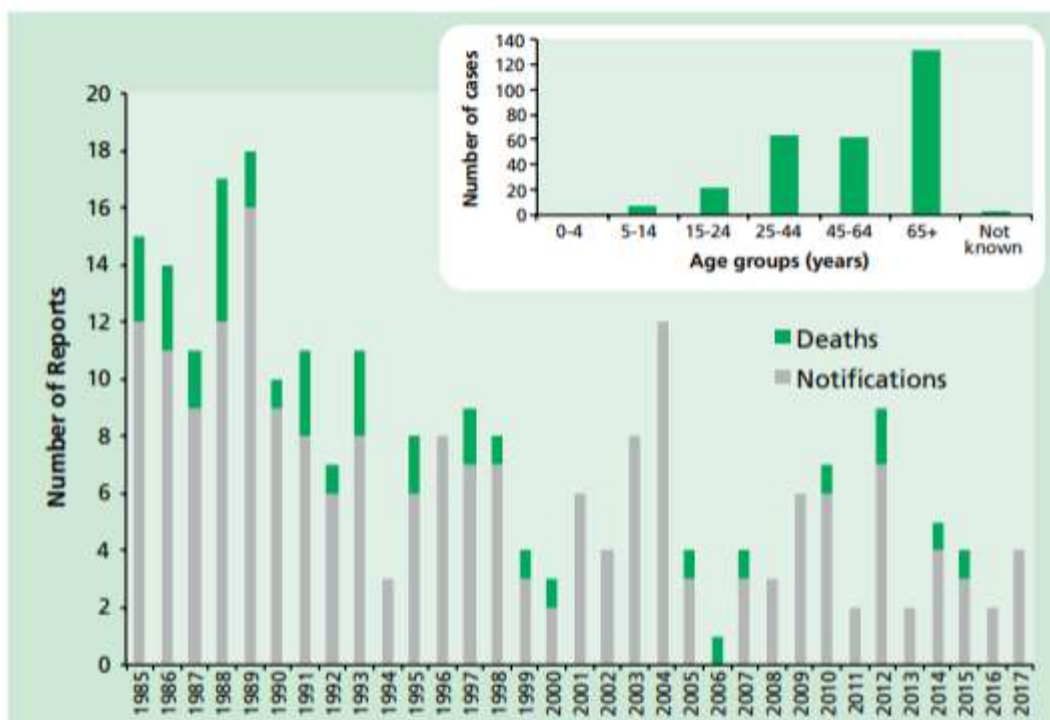
- Trois doses de DTC au cours de la petite enfance confèrent une protection pendant 3 à 5 ans et induisent l'immunité chez presque 100% des vaccinés ;
- Le rappel au début de l'enfance protège pendant l'adolescence ;
- Et les rappels supplémentaires à l'âge adulte peuvent induire une immunité pendant 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**.^[20]



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**. Sur la période 2011-2020, on recense 14 décès pour 52 cas.^{[13], [17]}



De 2011 à 2020, 52 cas de tétanos ont été déclarés en France. Ils concernent principalement des **sujets âgés non vaccinés** ou dont le dernier rappel était très ancien (39 cas sur 52 avaient plus de 70 ans contre 3 cas sur 52 avant l'âge de 50 ans).[13], [17] Au Royaume-Uni et aux États-Unis, la même répartition est observée avec une majorité de déclarations chez des sujets âgés.[14], [16], [19]

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 à la suite du programme de vaccination de l'OMS. [12]

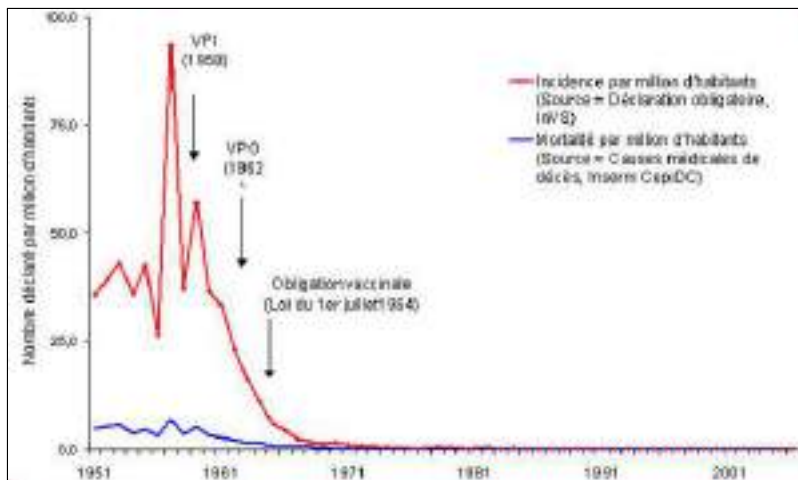
LA POLIOMYÉLITE

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**. [29] 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). [23], [28] Cette efficacité a été confirmée dans des essais cliniques ultérieurs. [29]

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). [26]

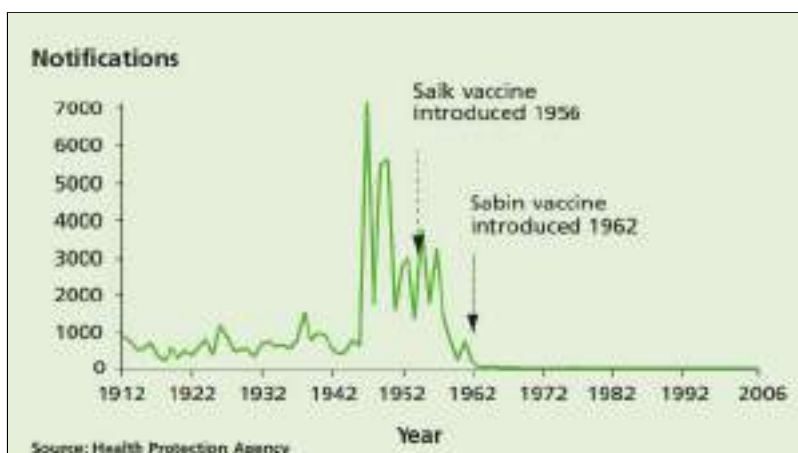
En comparaison au vaccin oral, le vaccin inactivé engendre une immunité muqueuse digestive moindre. Les sujets vaccinés par le vaccin inactivé sont donc plus susceptibles d'être atteints par le poliovirus sauvage que les sujets vaccinés par le vaccin oral. [26]

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 375 en 2019. [23], [30]

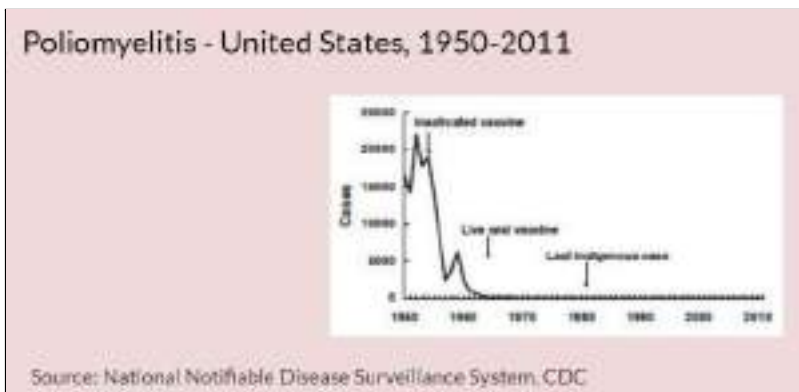


En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. En 1957, 4109 cas ont été déclarés.[21] Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine, et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué. [23]

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.[21]



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.[22]



Des résultats identiques ont été obtenus aux États-Unis avec la vaccination. [24], [26], [27]

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. [21]

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.

Voir l'article sur la **poliomyélite de souches dérivées vaccinales**.

SOURCES

Revue systématique

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. 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 ●●○
3. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2015;(7):CD002959. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
4. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2020;71(1):89-97. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○

Diphthérie : littérature grise

5. diphthérie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
[http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphtherie?gclid=CjwKEAjw1a3KBRCY9cfsmdmWgQOSJAATUZ8buEVmdN-1qaNvvHWPsCnrs0nnQ8co3-S5JP1JGn2QBRoCLOHw_wcB#xtor=SEC-5-GOO-\[Vaccin_Diphth%C3%A9rie\]-S-\[%2Bvaccin%20%2Bdiphth%C3%A9rie\]](http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphtherie?gclid=CjwKEAjw1a3KBRCY9cfsmdmWgQOSJAATUZ8buEVmdN-1qaNvvHWPsCnrs0nnQ8co3-S5JP1JGn2QBRoCLOHw_wcB#xtor=SEC-5-GOO-[Vaccin_Diphth%C3%A9rie]-S-[%2Bvaccin%20%2Bdiphth%C3%A9rie])
6. Pinkbook [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
7. fiche-diphtherie_2015.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche-diphtherie_2015.pdf
8. Green-Book-Chapter-15.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf
9. Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
10. hs-18.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>
11. reported-cases.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>
12. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper.pdf

Tétanos : littérature grise

13. Données épidémiologiques / Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>
14. Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148506/Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf
15. Vaccination contre le tétanos [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf
16. Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
17. tétanos [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/tetanos>
18. Tétanos | Société Française de Pédiatrie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://sfpediatrie.com/node/9000>
19. Tetanus [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf> => aout 2021

20. WER 8120 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2006/wer8120.pdf?ua=1>

Poliomyélite : littérature grise

21. Données épidémiologiques / Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>
22. Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148141/Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf
23. Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
24. hs-18.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>
25. poliomyélite [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>)
26. Poliomyelitis [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>
27. reported-cases.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>
28. Poliomyelitis [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf?ua=1
29. WER 9112 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>
30. Global profil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf

DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS ET LA POLIOMYÉLITE : COMPOSITION DES VACCINS

LA DIPHTÉRIE

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 antipoliomyélitique. [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]

COMPOSITION DES VACCINS DISPONIBLES [1], [5]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvant
Vaccin tétanique pasteur Vaccin tétanique adsorbé	Anatoxine tétanique hydratée ≥ 40 UI	Solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau ppi)	adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg A)
DTVa 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 : ≥ 30 U.I. Anatoxine tétanique : ≥ 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 polioméyllitique inactive	Virus polioméyllitique inactivé de type 1 (souche Mahoney) : 40 UD Virus polioméyllitique inactivé de type 2 (souche MEF-1) : 8 UD Virus polioméyllitique inactivé de type 3 (souche Saukett) : 32 UD	2-phénoxyéthanol formaldéhyde, milieu 199 de Hanic acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	
Repevax Vaccin diphtérique (contenu réduit en antigène), tétanique, coquelucheux acellulaire et polioméyllitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique : 2 UI Anatoxine tétanique : 20 UI Antigènes coquelucheux : - Anatoxine coquelucheuse : 2,5 µg - Héماغglutinine filamenteuse : 5 µg - Fimbriae types 2+3 : 5 µg - Pertactine : 3 µg Virus polioméyllitique de type 1 (inactivé) : 40 UD Virus polioméyllitique de type 2 (inactivé) : 8 UD Virus polioméyllitique 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 0,11 mg d'aluminium)
Revaxis Vaccin diphtérique, tétanique et polioméyllitique (inactivé, adsorbé)	Anatoxine diphtérique : 2 UI Anatoxine tétanique : 20 UI Virus polioméyllitique (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 Hanic (acides aminés, sels minéraux, vitamines et eau ppi)	hydroxyde d'aluminium (0,35 mg)
InfanrixTetra Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, polioméyllitique inactivé, adsorbé	Anatoxine diphtérique : ≥ 30 UI (1) Anatoxine tétanique : 40 UI (1) Antigènes de Bordetella pertussis : - Anatoxine pertussique : 25 µg - Héماغglutinine filamenteuse (1) : 25 µg - Pertactine (1) : 8 µg Virus polioméyllitique (inactivé) - 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	Chlorure de sodium Milieu M199 (acides aminés, sels minéraux et vitamines) Eau ppi	(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté : 0,1 milligrammes Al ₂ O ₃

<p>Tétravac-acellulaire</p> <p>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique (inactif, adsorbé)</p>	<p>Anatoxine diphtérique ≥ 30 UI</p> <p>Anatoxine tétanique ≥ 40 UI</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxine pertussique : 25 µg - Héماغglutinine filamenteuse : 25 µg <p>Virus poliomyélitique de type 1 inactif : 40 UD</p> <p>Virus poliomyélitique de type 2 inactif : 8 UD</p> <p>Virus poliomyélitique de type 3 inactif : 32 UD</p>	<p>Milieu de Hanis sans rouge de phénol</p> <p>Acide acétique et/ ou hydroxyde de sodium</p> <p>Formaldéhyde</p> <p>Phénoxyéthanol</p> <p>Ethanol</p> <p>Eau ppi</p>	<p>Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg).</p>
<p>Boostrix/Tetra</p> <p>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactif, adsorbé)</p>	<p>Anatoxine diphtérique ≥ 2 UI</p> <p>Anatoxine tétanique ≥ 20 UI</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anatoxine pertussique 8 µg • héماغglutinine filamenteuse 8 µg • pertactine 2,5 µg <p>Virus poliomyélitique inactif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - type 1 (souche Mahoney) 40 unités antigène (UI) - type 2 (souche MEF-1) 8 UD - type 3 (souche Saukett) 32 UD 	<p>Milieu M199</p> <p>Chlorure de sodium</p> <p>Eau ppi</p> <p>Résidus : néomycine et polymyxine</p>	<p>Virus poliomyélitique inactif sur hydroxyde d'aluminium hydraté (total : 0,3 mg Al³⁺) et phosphate d'aluminium (total : 0,2 mg Al³⁺)</p>
<p>InfanrixQuinta</p> <p>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, adsorbé, poliomyélitique inactif et vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué</p>	<p>Composants de la suspension</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) ≥ 30 UI ;</p> <p>Anatoxine tétanique (1) ≥ 40 UI ;</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxine pertussique (1) : 25 µg - Héماغglutinine filamenteuse (1) : 25 µg - Pertactine (1) : 8 µg <p>Virus poliomyélitique de type 1 inactif produit sur des cellules VERO : 40 UI ;</p> <p>Virus poliomyélitique de type 2 inactif produit sur des cellules VERO : 8 UI ;</p> <p>Virus poliomyélitique de type 3 inactif produit sur des cellules VERO : 32 UI ;</p> <p>Composant de la poudre</p> <p>Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 µg ; conjugué à la protéine tétanique : 30 µg.</p>	<p>Poudre</p> <p>lactose anhydre</p> <p>Suspension</p> <p>chlorure de sodium</p> <p>milieu M 199</p> <p>eau ppi</p> <p>Traces de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B</p>	<p>(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,5 milligrammes Al³⁺</p>
<p>Hexyon</p> <p>Vaccin contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae b, hépatite B</p>	<p>Anatoxine diphtérique ≥ 20 UI</p> <p>Anatoxine tétanique ≥ 40 UI</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxine pertussique : 25 µg - Héماغglutinine filamenteuse : 25 µg <p>Virus poliomyélitique (inactif) produit sur cellules vero</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type 1 (Mahoney) : 40 UI - Type 2 (MEF-1) : 8 UI - Type 3 (Saukett) : 32 UI <p>Antigène de surface de l'hépatite B(2) : 10 µg</p> <p>Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (Phosphate de polyribosyl ribitol) (12 µg), conjugué à la protéine tétanique (22-34 µg)</p>	<p>Phosphate disodique</p> <p>Phosphate monopotassique</p> <p>Trométamol</p> <p>Saccharose</p> <p>Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine</p> <p>Eau ppi</p> <p>Traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 ml)</p>

SOURCES

1. *Base de données publique des médicaments - rechercher un médicament - ANSM [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DT-VAX-Vaccin-diphtherique-et-tetanique-adsorbe-Suspension-injectable-en-flacon-multidose-Rupture-de-stock>*
3. *May_2014_DTP_final_FR.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1*
5. *Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>*

COQUELUCHE

COQUELUCHE : LA MALADIE

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 R0 est de 15 à 17.**[5]

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]

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'ère pré-vaccinale et l'ère 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

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



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 2019 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 2019, la proportion de nourrissons ayant reçu au moins 3 doses de vaccins hexavalents incluant l'hépatite B était de 90,5%.[6]

SOURCES

Littérature grise

1. 2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
2. Coqueluche : définition, transmission et symptômes [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/coqueluche/definition-transmission-symptomes>
3. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
4. coqueluche [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/coqueluche>
5. Données de couverture vaccinale diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche par groupe d'âge [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche-par-groupe-d-age>
6. Bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf
7. Données épidémiologiques / Coqueluche / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/donnees/#tabs>
8. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
9. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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 25 mai 2022]. Disponible sur:

http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html

11. [wer9035.pdf](http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>

COQUELUCHE : EFFICACITÉ DES VACCINS

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 combinées.^{[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]

SPÉCIFICITÉS 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 à la suite des 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]

Depuis avril 2022, la HAS recommande la vaccination contre la coqueluche **chez la femme enceinte** à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 SA. Elle préconise que la vaccination soit effectuée pour chaque grossesse et que la stratégie du cocooning soit maintenue. [11]

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. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Coqueluche* [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
3. *Coqueluche* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>
4. *Coqueluche* [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
5. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5689-vaccination-contre-la-coqueluche-quels-vaccins-quelle-strategie>
7. *calendrier_vaccinations_2021.pdf* [Internet]. [cité 14 avril 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf

8. *La coqueluche de l'enfant à l'adulte - Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-coqueluche-de-lenfant-a-ladulte/>*
9. *Quel vaccin contre la coqueluche? - maladie infantile [Internet]. mpedia.fr. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.mpedia.fr/art-vaccins-contre-la-coqueluche/wer9035.pdf> [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>*
10. *Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination,stra%C3%A9gie%20du%20cocooning%20soit%20maintenue*

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 germes entiers ne sont pas recommandés en France. La vaccination pendant la grossesse est recommandée depuis avril 2022, soit après la fin de la mise à jour de la revue de littérature. De fait, les études portant sur les vaccins à germes entiers et ceux chez la femme enceinte 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 revue systématique et méta-analyse de Jiawei et al., publiée en avril 2019, évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins contenant la coqueluche chez les adolescents (10 à 18 ans) et les adultes. Au total, 17 essais cliniques ont été inclus. Les principaux résultats sont : [10]

- une diminution significative du risque de coqueluche après vaccination avec un vaccin anticoquelucheux acellulaire en comparaison avec un groupe témoin recevant un vaccin contre l'hépatite A avec un RR=0,11 [IC 95 % : 0,01-0,88]. **L'efficacité vaccinale du vaccin coquelucheux acellulaire est estimée à 88,89%.**
- Le taux de réponse vaccinale des anticorps contre la coqueluche dans la plupart des essais était supérieur à 85% et les titres d'anticorps après la vaccination étaient plus élevés qu'avant la vaccination.

Dans la méta-analyse évaluant la tolérance des vaccins contre la coqueluche, 10 articles ont été inclus : 6 comparant l'efficacité du vaccin dTap à celle du Td et 4 comparant l'efficacité du vaccin ap à celle du placebo. Voici les principaux résultats :

- L'incidence des nausées (RR=1,26, [IC95% : 1,01, 1,57]) et des vomissements (RR=2,08, [IC95% : 1,21,3,58]) dans le groupe dTap étaient significativement plus élevés que ceux du groupe dT.
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe ap et le groupe placebo en ce qui concerne la l'incidence des céphalées (RR=0,96, [IC95% : 0,59, 1,55 P= 0,87]) et de l'érythème ou de la rougeur au point d'injection RR=0,62, [IC à 95 % : 0,59, 1,55, P= 0,87]).
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe dTap et le groupe dT ce qui concerne la l'incidence de la fièvre (RR=1,06, [IC95% : 0,58-1,94]). Cependant, dans les analyses en sous-groupe, l'incidence de la fièvre était significativement plus élevée dans les groupes dTap ayant reçu une PT<8mg que celle du groupe dT (RR =1,61,[IC95% : 1,02,2,52]).

Les auteurs concluent que les vaccins coqueluches acellulaires ont une **efficacité à court terme** pour les adolescents et les adultes. Cependant, au vu de la période d'observation limitée, seule l'efficacité à court terme des vaccins anticoquelucheux acellulaire pour les adolescents et les adultes a pu être évaluée.

dTap = vaccin anticoquelucheux acellulaire associés au tétanos et à la diphtérie

dT = vaccin diphtérie tétanos

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 constatent 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

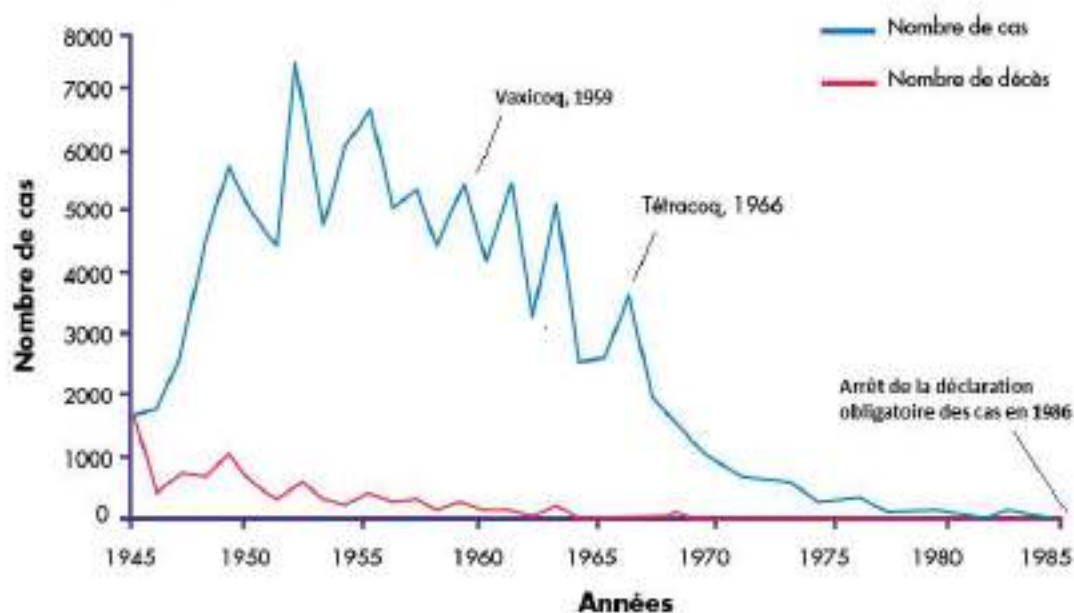
1. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2016;62(9):1100-10. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
2. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP 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 ●●○)
10. Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, et al. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* avr 2019;98(16):e15281. (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.**

Coqueluche : nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 1986



Source : Déclarations obligatoires, Santé publique France

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 contamineurs. 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 États-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 pour se 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.



Figure 24.1 Pertussis notifications (England and Wales) and vaccine coverage (England only) of children by their second birthday (1940–2013)

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.

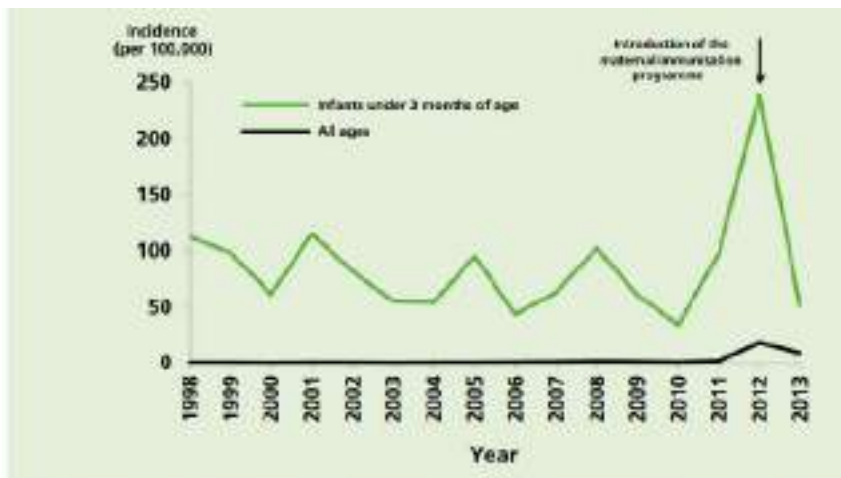


Figure 24.2 Incidence of laboratory confirmed cases of pertussis, England (1998-2013)

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.

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 post vaccinales. 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 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 œuvre 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
3. *Coqueluche* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>
4. *SPF. Épidémiologie de la coqueluche en France* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/documents/article/epidemiologie-de-la-coqueluche-en-france>
5. *WHO | Pertussis* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/>
6. *wer9035.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

7. *wer8930_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/wer8930_coqueluche.pdf
8. *Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-td/hcp/about-vaccine.html>
10. *recommandations_vaccination_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/empfehlungen-keuchhusten-fr.pdf
11. *Green Book Chapter 24 v3_0*. 2016;26. [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf

COQUELUCHE : COMPOSITION DES VACCINS

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]

- 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			
INFANRIX TETRA (DTCaP) vaccin inerte	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : au moins 30 UI</p> <p>Anatoxine tétanique (1) : au moins 40 UI</p> <p>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 poliovirélique (inactivé) (2)</p> <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 <p>(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,5mg Al³⁺</p> <p>(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>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté</p> <p>0,5 mg Al³⁺</p>
INFANRIX QUINTA (DTCaP-Hib) vaccin inerte	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : 30 UI (25Lf)</p> <p>Anatoxine tétanique (1) : 40 UI (10Lf)</p> <p>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 (inactives) (P) :</p> <ul style="list-style-type: none"> type 1 (souche Stanney)¹ 40 Unités antigènes D type 2 (souche MEF-1)² 8 Unités antigènes D type 3 (souche Saukett)³ 32 Unités antigènes D <p>Polyoside d'<i>Haemophilus influenzae</i> type b (HIT) 10 µg (phosphate de polyribosylribose) (PRP)</p> <p>Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg</p> <p>(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 mg Al³⁺</p> <p>² produit sur des cellules VERO</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 B1, glycérol, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B, utilisés lors du procédé de fabrication.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté</p> <p>0,5mg Al³⁺</p>

<p>INFANRIX HEXA (DTCaP-Hib-HepB) Vaccin inerte</p>	<p>1 dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : ± 30 UI</p> <p>Anatoxine tétanique (1) : ± 40 UI</p> <p>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</p> <p>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 Sakari) (4) : 32 UD* <p>Polyoside d'<i>Haemophilus type b</i> (phosphate de polyribosylribitol, PRP) (3) : 10 µg</p> <p>Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg</p> <p>* unité antigène D.</p> <p>(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)₃] : 0,5 mg Al₃⁺.</p> <p>(2) produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par la technologie de l'ADN recombinant.</p> <p>(3) adsorbé sur phosphate d'aluminium [AlPO₄] : 0,32 mg Al₃⁺.</p> <p>(4) produit sur des cellules VERO.</p>	<p>Route 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 :</p> <p>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>
<p>TETRAVAC ACELLULAIRE (DTCaP) Vaccin inerte</p>	<p>Par dose de 0,5 ml :</p> <p>Anatoxine diphtérique : ± 30 UI</p> <p>Anatoxine tétanique : ± 40 UI</p> <p>Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :</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)</p> <p>Virus poliomyélitique de type 2 inactivé : 8 UD (1) (2)</p> <p>Virus poliomyélitique de type 3 inactivé : 32 UD (1) (2)</p> <p>(1) unité antigène D.</p> <p>(2) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.</p>	<p>Milieu de Hanks sans rouge de phénol</p> <p>Acide acétique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)</p> <p>Formaldéhyde</p> <p>phénoxyéthanol</p> <p>Ethanol</p> <p>Eau pour préparations injectables</p>	<p>hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)</p>

<p>PENTAVAC (DTCaP-Hib) vaccin inerte</p>	<p>Par dose (0,5 ml): Anatoxine diphtérique* : 30 UI Anatoxine tétanique* : 40 UI ; Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> : • Anatoxine pertussique* : 25 µg • Hémagglutinine filamenteuse* : 25 µg 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'<i>Haemophilus influenzae</i> type b : 10 µg Conjugué à la protéine tetanique : 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 trouétamol 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>
<p>HEXYON (DTCaP-HepB-Hib) vaccin inerte</p>	<p>Une dose (1) (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI (2) Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI (2) Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> : • Anatoxine pertussique : 25 µg • Hémagglutinine filamenteuse : 25 µg Virus poliomyélitique (inactivé) (3) • 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) Antigène de surface de l'hépatite B (5) : 10 µg Polyoside d'<i>Haemophilus influenzae</i> type b : 12 µg • Phosphate de Polyribosyl Ribitol) • conjugué à la protéine tetanique : 22-36 µg</p> <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 <i>Hansenula polymorpha</i> 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>

<p>VAXELIS (DTCaP-HepB-Hib) Vaccin inerte</p>	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique (1) : pas moins de 20UI</p> <p>Anatoxine tétanique (1) : pas moins de 40 UI</p> <p>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</p> <p>Virus poliomyélique (inactive)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⁺)</p> <p>2 Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium anorphe (0,15 mg Al³⁺)</p> <p>3 Produit dans des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technique de l'ADN recombinant.</p> <p>4 Produit dans des cellules Vero</p> <p>5 ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée</p>	<p>Phosphate de Sodium</p> <p>Eau pour préparations injectables</p> <p>Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldehyde, 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>
---	--	--	--

<p>BOOSTRIXETRA (DTca-P) Vaccin inerte</p>	<p>Par dose (0,5 ml) :</p> <p>Anatoxine diphtérique* : 2 Unités UI (2,5 U.I.)</p> <p>Anatoxine tétanique* : 20 UI (5 UI)</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique* : 8 µg • Hémagglutinine filamenteuse* : 8 µg • Pertactine* : 2,5 µg <p>* Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)₃] : 0,3 mg Al³⁺ et phosphate d'aluminium (APO4) 0,2 mg Al³⁺</p> <p>Virus poliomyélique inactivé :</p> <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 <p>** produit sur cellules VERO</p>	<p>Milieu M199 (stabilisateur contenant des acides aminés, sels minéraux, vitamines et autres substances).</p> <p>Chlorure de sodium.</p> <p>Eau pour préparations injectables.</p> <p>A l'état de traces : Néomycine, polymyxine.</p>	<p>Hydroxyde et phosphate d'aluminium</p>
--	--	--	---

Adolescents et adultes			
REPEVAX (dTca-P) Vaccin inerte	<p>Par dose :</p> <p>Anatoxine diphtérique → 2 UI (2 UI)*</p> <p>Anatoxine tétanique → 20 UI (5 UI)*</p> <p>Antigènes coquelucheux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatoxine coquelucheuse : 2,5 µg - Héماغгlutinine filamenteuse : 5 µg - Fimbriae types 2+3 : 5 µg - Pertactine : 3 µg <p>Virus poliovirulique de type 1 (inactive)** : 40 UI</p> <p>Virus poliovirulique de type 2 (inactive)** : 8 UI</p> <p>Virus poliovirulique de type 3 (inactive)** : 32 UI</p> <p>* limite inférieure de confiance (p = 0,95) de l'activité mesurée selon les essais décrits dans la Pharmacopée européenne.</p> <p>** produit sur cellules Vero</p>	<p>Excipients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phénoxyéthanol • Polysorbate 80 • Eau ppi <p>A l'état de traces :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formaldéhyde • Glutaraldéhyde • Streptomycine • Néomycine • Polymyxine B • Albumine de sérum bovin 	<p>Adsorbé sur phosphate d'aluminium : 1,5 mg (soit 0,33 mg d'aluminium).</p>

SOURCES

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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

INFECTIONS INVASIVES À HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B : LA MALADIE

LE PATHOGENE

Haemophilus Influenzae est un 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 interhumaine 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]

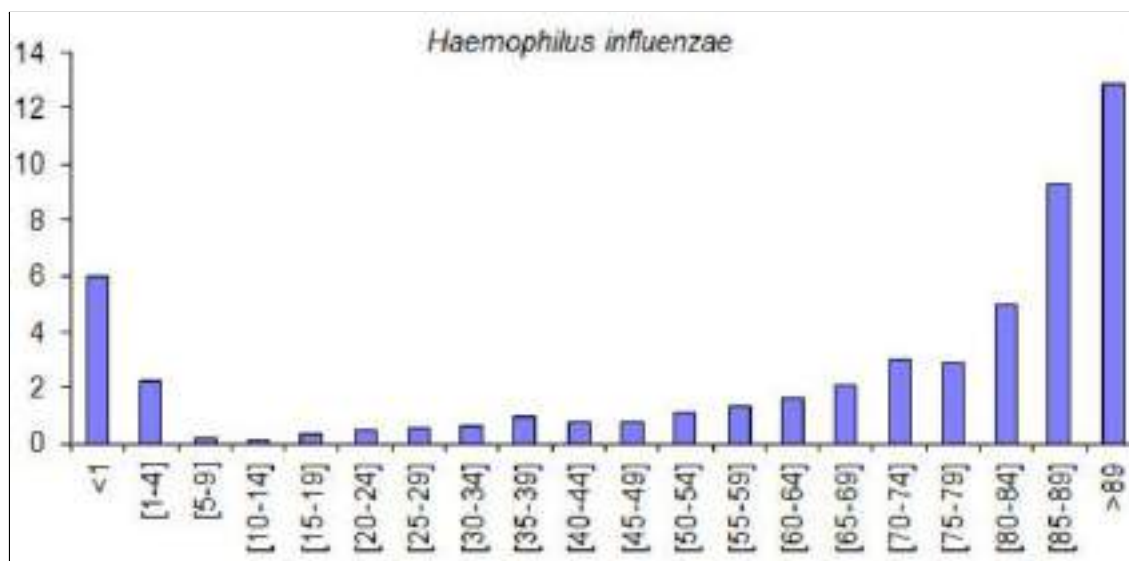
- Les **méningites purulentes** : elles représentent 60% des infections invasives à *Haemophilus Influenzae*. Elles sont graves du fait de leurs conséquences : **10 à 15% des enfants ont des séquelles** (surdité, cécité) ; et du fait de leur mortalité : **3% des enfants décèdent**, parfois malgré une antibiothérapie précoce. [2], [8] Chez les sujets de > 65 ans, la mortalité est encore plus élevée que chez l'enfant.[3]
- Les ** piglottites** : 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]

 PID MILOGIE

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]



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 2019, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus Influenzae* était de 1.9 pour 100 000 tous âges confondus et environ **10.3/100 000** chez les enfants de moins de 1 an. Sur les 1203 infections invasives enregistrées par le réseau de surveillance EPIBAC tous âges confondus (1049 bactériémies et 154 méningites), **116** cas concernaient des enfants de moins de 5 ans et 643 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 du vaccin hexavalent 3 doses (DTP, Coqueluche, Haemophilus Influenzae de type b et Hépatite B) a augmenté de 6,4 points chez les enfants âgés de 21 mois et nés au premier trimestre 2019 (90.5%) par rapport à celle estimée chez les enfants, au même âge, nés au premier trimestre 2017 (84.1%).^[10]

La couverture vaccinale en 2018 à 24 mois était de 98.1% pour la primo-vaccination à 2 doses (passage de 3 à 2 doses pour la primo-vaccination depuis 2015) et de 95.3% 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 inclu dans le calendrier vaccinal de 191 pays en 2016.^[7]

=> Voir l'efficacité du vaccin contre l'haemophilus influenzae b

SOURCES

1. *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
2. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. *Haemophilus influenzae | Hib | About the Disease | CDC* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-haemophilus-influenzae-b-par-groupe-d-age>
5. *SPF. Bulletin de santé publique EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes 2018. Novembre 2019.* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infection>

- s-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2018*
6. *méningites à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>*
 8. *OMS | Haemophilus influenzae de type B [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html>*
 10. *bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf*

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B : EFFICACITÉ DU VACCIN

Introduction

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 polysaccharidique (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 polysidique 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 États-Unis en 1985 et utilisé jusqu'en 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 et inactivés.

En France, seuls les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés (PRP-T). Ils se présentent : [1][2][3]

- soit sous forme isolée dans un vaccin monovalent (ACT-HIB) ;
- ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires (PENTAVAC, INFANRIX QUINTA) et dans les vaccins hexavalents acellulaires (INFANRIX HEXA).

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]

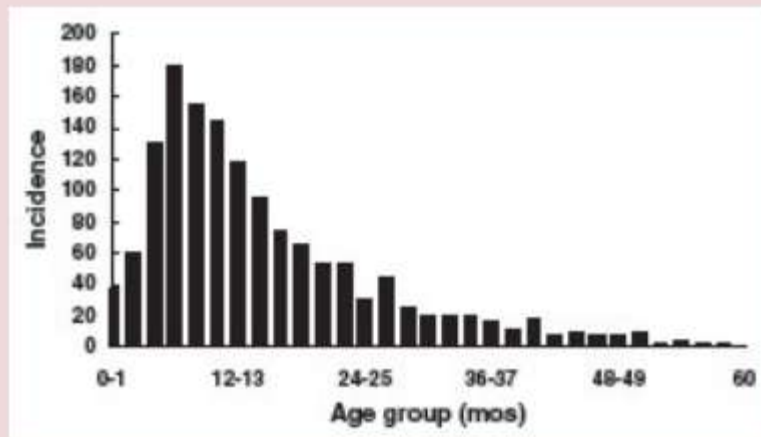
Les enfants, avant l'âge de 18 mois, sont incapables de générer des réponses robustes à des antigènes polysaccharidiques purs. Il existe donc une période, entre 4 et 18 mois, où le nourrisson est hautement vulnérable et où la morbi-mortalité est la plus forte. [7]

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](#)")

Haemophilus influenzae type b 1986

Incidence* by Age Group



*Rate per 100,000 population, prevaccine era

SOURCES

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
6. *Green-Book-Chapter-16.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:<http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>

Avis des institutions

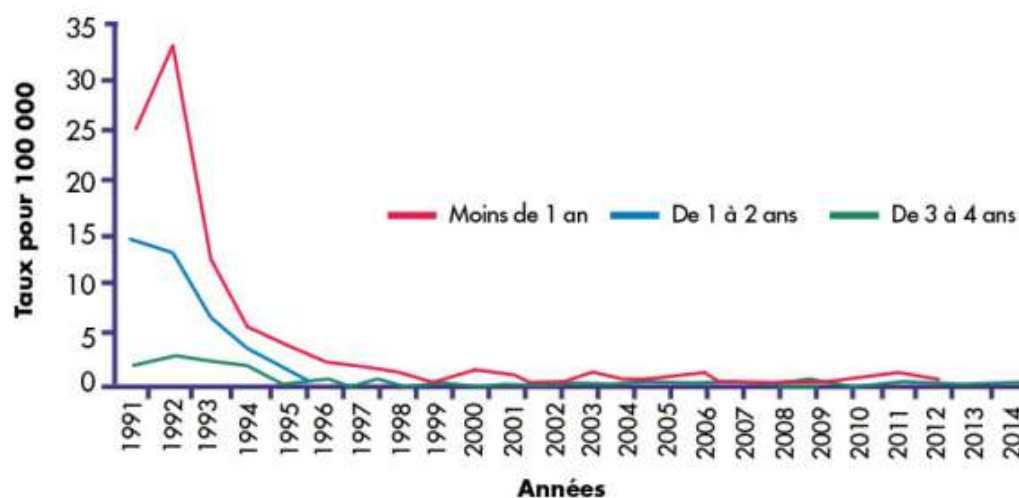
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES FRANÇAISES

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:

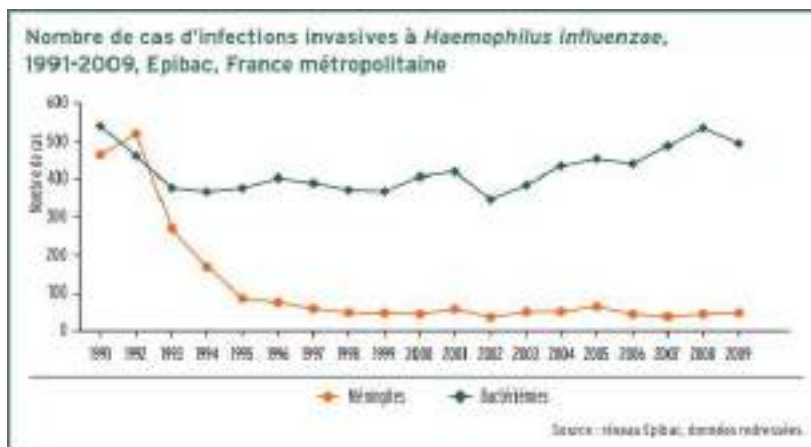
Méningites à haemophilus influenzae b chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014



Sources : Réseau Epibac, Santé publique France

- 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](#)")



DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

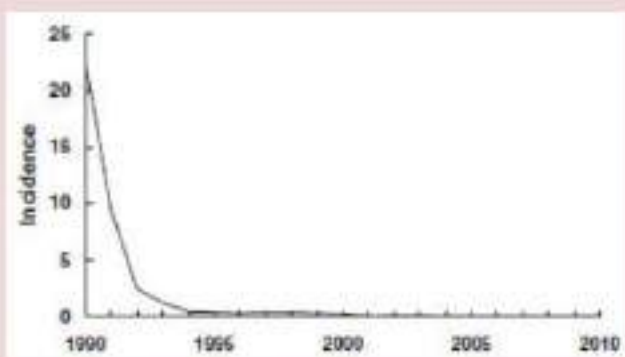
Aux Etats-Unis

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 < 5 ans, 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]

Incidence* of Invasive Hib Disease, 1990-2010



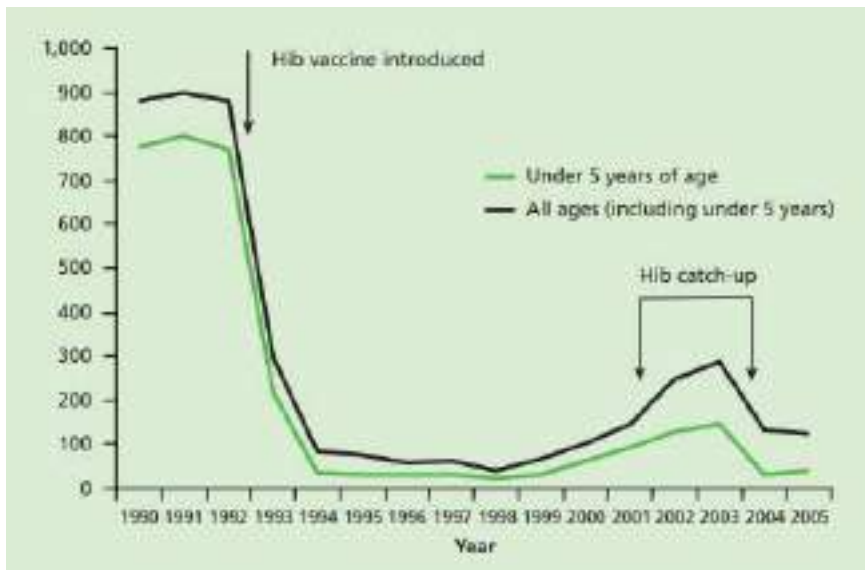
*rate per 100,000 children <5 years of age

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 :



- 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 méningites 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 < 5 ans.
- 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. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://cmpmu.fr/wp-content/uploads/2019/11/RaisonsObligationsvaccinalesCDebuisson.pdf>
3. *Méningites à Haemophilus influenzae de type b* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/hcp/about-vaccine.html>
5. *À propos du vaccin contre le Hib | Haemophilus influenzae type b | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/public/index.html>
6. *Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
7. *Green-Book-Chapter-16.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf
8. *wer8839.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
9. *PP_hib_july2013_summary_presentation.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. (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 ●○○)

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B : COMPOSITION DES VACCINS

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	<p>Pour une dose de 0,5 ml de solution reconstituée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyséide d'Haemophilus influenzae type b : 10 microgrammes • Conjugué à la protéine tétanique : 18 - 30 microgrammes 	<p>Poudre : trométamol, saccharose</p> <p>Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.</p> <p>Peut contenir des traces de formaldéhyde utilisé lors de la fabrication.</p>	Aucun

INFANRIXQUINTA Vaccin DTP-Ca-Hib Inerte	<p>Composition de la suspension de la seringue préremplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine diphtérique 1 30 Unités Internationales (UI) (25Lf) • Anatoxine tétanique 1 40 Unités Internationales (UI) (10Lf) • Antigènes de Bordetella pertussis: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Anatoxine pertussique(PT) 1 25 microgrammes ▷ Héماغglutinine Filamenteuse(FHA)1 25 microgrammes ▷ Pertactine(PRN) 1 8 microgrammes • Virus de la poliomyélite (Inactivés) (P) <ul style="list-style-type: none"> ▷ type 1 (souche Mahoney)⁽¹⁾ 40 Unités antigènes D ▷ type 2 (souche MEF-1)⁽²⁾ 8 Unités antigènes D ▷ type 3 (souche Saukett)⁽²⁾ <p>Composition de la poudre du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyséide d'Haemophilus influenzae type b (Hib) 10 microgrammes (phosphate de polyribosylribitol) (PRP) • Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice environ 25 microgrammes <p>(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 8,5 milligrammes Al³⁺</p> <p>(2) produit sur des cellules VERO</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>Peut contenir des traces de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B, utilisés lors du procédé de fabrication.</p>	Hydroxyde d'aluminium hydraté
---	--	--	-------------------------------

<p>PENTAVAC Vaccin DTP-Ca-Hib Inerte</p>	<p>Par dose¹ :</p> <p>Anatoxine diphtérique² : 30 UI</p> <p>Anatoxine tétanique² : 40 UI ;</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique³ : 25 microgrammes • Héماغгlutinine filamenteuse³ : 25 microgrammes <p>Virus poliomyéлитique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • type 1 inactivé produit sur des cellules VERO : 40 UD • type 2 inactivé produit sur des cellules VERO : 8 UD • type 3 inactivé produit sur des cellules VERO : 32 UD <p>Polyoside d'Haemophilus influenzae type b : 10 µg</p> <p>Conjugué à la protéine tétanique : 18-30 µg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • saccharose, • trométamol, • milieu de Hank's sans rouge de phénol, • acide acétique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH • formaldéhyde, • phénoxyéthanol, • eau ppt. <p>Peut contenir des traces de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B.</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium (0,3 mg)</p>
---	---	---	---------------------------------------

<p>VAXELIS Vaccin DTP-Ca-Hib- Hep B Inerte</p>	<p>Une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine diphtérique 1 : pas moins de 20 UI • Anatoxine tétanique 1 : pas moins de 40 UI • Antigènes de Bordetella pertussis 1 <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxine pertussique (PT) : 20 microgrammes • Héماغгlutinine filamenteuse (FHA) : 20 µg • Pertactine (PRN) : 3 microgrammes • Fimbriae type 2 et 3 (Fim) : 5 microgrammes • Antigènes de surface de l'hépatite B 2, 3 : 10 µg • Virus poliomyéлитique (inactivé)⁴ <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 (Mahoney) : 40 unités d'antigènes D5 • Type 2 (MEF-1) : 8 unités d'antigènes D 5 • Type 3 (Saukett) : 32 unités d'antigènes D 5 • Polyoside d'Haemophilus influenzae de type b <ul style="list-style-type: none"> • Phosphate de Polyribosyl Ribitol : 3 µg • Conjugué à la protéine méningococcique: 50 µg <p>1 Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,17 mg Al³⁺)</p> <p>2 Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,15 mg Al³⁺)</p> <p>3 Produit dans des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technique de l'ADN recombinant.</p> <p>4 Produit dans des cellules vero</p> <p>5 ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.</p>	<p>Phosphate de Sodium</p> <p>Eau pour préparations injectables</p> <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>Sel d'aluminium.</p>
---	---	---	-------------------------

<p>INFANRIXHEXA Vaccin DTP-Co-Hib-Hep B Inerte</p>	<p>Anatoxine diphtérique 1 : ≥ 30 UI Anatoxine tétanique 1 : ≥ 40 UI Antigènes de <i>Sordetella pertussis</i> + Anatoxine pertussique (PT) 1 : 25 µg + Héماغгlutinine filamenteuse (FHA) 1 : 25 µg + Pertactine (PRN) 1 : 8 µg Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) 2, 3 : 10 µg Virus polioviréliques (inactivés) (IPV) + Type 1 (souche Mahoney) 4 : 40 UD⁵⁰ + Type 2 (souche MEF-1) 4 : 8 UD⁵⁰ + Type 3 (souche Sakett) 4 : 32 UD⁵⁰ 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) : 0,12 mg Al³⁺ 4 produit sur des cellules VERO.</p>	<p>Poudre Hib : + Lactose anhydre. Suspension DTCa-Hep-B : + Chlorure de sodium (NaCl) + Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines + Eau pour préparation injectable</p> <p>A l'état de traces 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>
---	--	---	---

SOURCES

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.p

HÉPATITE B

HÉPATITE B : MALADIE

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][6]

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 l'adulte, l'hépatite B aiguë devient une infection chronique dans 5 à 10% des cas. 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 dans 10 à 20% des cas** (incidence cumulée à 5 ans variant de 8 à 20%) avec un risque de **carcinome hépatocellulaire** (risque de 3 à 5% par an). On retrouve également un risque de carcinome hépatocellulaire même en l'absence de cirrhose. [1], [3]

EPIDÉMIOLOGIE

Les zones endémiques se distinguent en fonction de la prévalence du portage de l'antigène Hbs : [1][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] En 2016, la prévalence de l'hépatite B chronique a été estimée à **0,30 %** [IC 95 % : 0,3-0,70], correspondant à 135 706 personnes [58 224-313 960] dans la population de 18-75 ans en France métropolitaine.[3] Il est estimé 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).[1] 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

Il est estimé que **2 milliards de personnes** ont été infectées par le virus, dont plus de 250 millions sont des porteurs chroniques. Les porteurs chroniques sont exposés à un risque élevé de décès (par cirrhose ou cancer) estimé à environ **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

Il est estimé que **90,5%** des enfants ont reçu les 3 doses du vaccin contre l'hépatite B à 24 mois en 2019, contre 27.5% 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 **85%** de la population a reçu 3 injections du vaccin contre l'hépatite B en 2019. La vaccination contre l'hépatite B pour les nourrissons est inscrite dans le calendrier vaccinal de 189 pays en 2019. Concernant la vaccination néonatale, la couverture vaccinale est de 43% avec 109 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 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-163-nb.pdf>
2. *calendrier_vaccinal_090721.pdf* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
3. *SPF. Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest.* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur:<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/documents/article/prevalence-des-hepatites-chroniques-c-et-b-et-antecedents-de-depistage-en-population-generale-en-2016-contribution-a-une-nouvelle-strategie-de-d>
4. *hépatite B* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatite-B>
6. *Hépatites virales : informations et traitements - Institut Pasteur* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
7. *OMS | Couverture vaccinale* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
8. *Hépatite B* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur:<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

HÉPATITE B : EFFICACITÉ DES VACCINS

Introduction

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

En 1981, la première génération de vaccins contre l'hépatite B, d'origine plasmatique, est homologuée aux États-Unis. Ils sont rapidement remplacés par les vaccins recombinants dont le premier est homologué en 1986 et le second en 1989. [1][6]

Les États-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 États-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 2019, 189 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 85%. [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 **90.5% en 2019**).[2]

VACCINS CONTRE L'HÉPATITE 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® (10 ou 20µg) et HBVaxPro® (5 ou 10µg), 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf
2. Hépatite B / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatitis-B>
3. Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B>
4. Hépatite B [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatitis-B>
5. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
7. *Greenbook_chapter__18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
9. *WER9227.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>

Epidémiologie et avis des institutions

DONNÉES DES INSTITUTIONS FRANÇAISES

Selon les données de Santé Publique France et de l'institut Pasteur

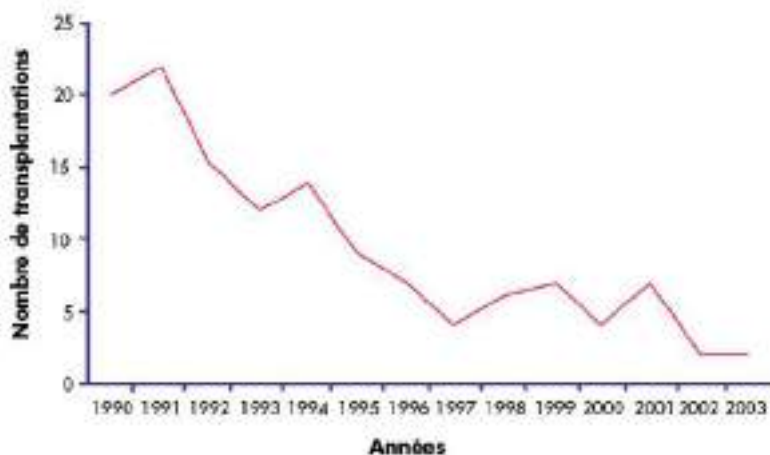
Les vaccins recombinants contre l'hépatite B sont **hautement immunogènes** :

- 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 3^e 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 [2]). Des rappels ne semblent pas nécessaires. [2][3][4]

Les vaccins sont **efficaces sur la maladie et ses complications** :

- Selon Pasteur, 98% des individus sont protégés contre la maladie après 3 injections. [4]

Nombre de transplantations pour hépatite B fulminante, en France, de 1990 à 2003



- 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]

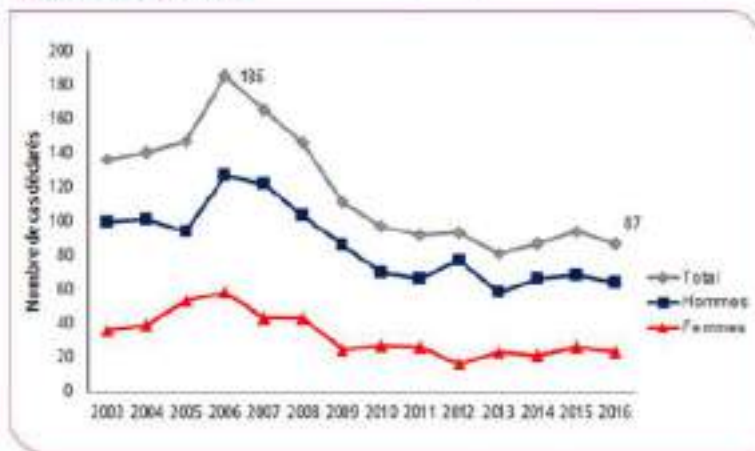
- Enfin, il protège aussi indirectement contre l'hépatite

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 1 - Évolution du nombre annuel total de cas d'hépatite B aigus déclarés entre 2003 et 2016, par sexe (obligatoire au 01/03/2003, France)



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, il est estimé 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, il est estimé que près de **257 000 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.

DONNÉES DES INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES

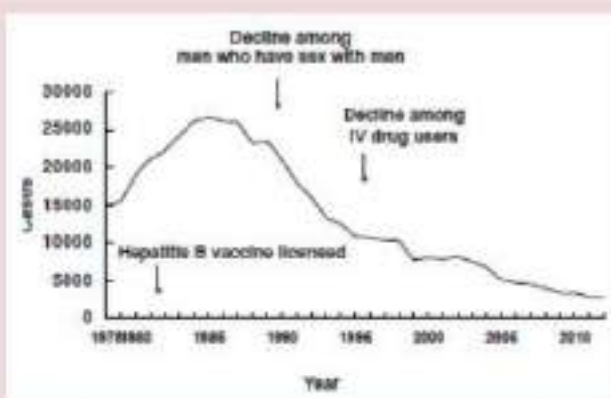
Aux États-Unis

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 30 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]

Hepatitis B – United States, 1978-2012



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, il est estimé qu'entre 850 000 et 2,2 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 hépatocellulaire à la suite d'une hépatite B chronique chaque année. [5]

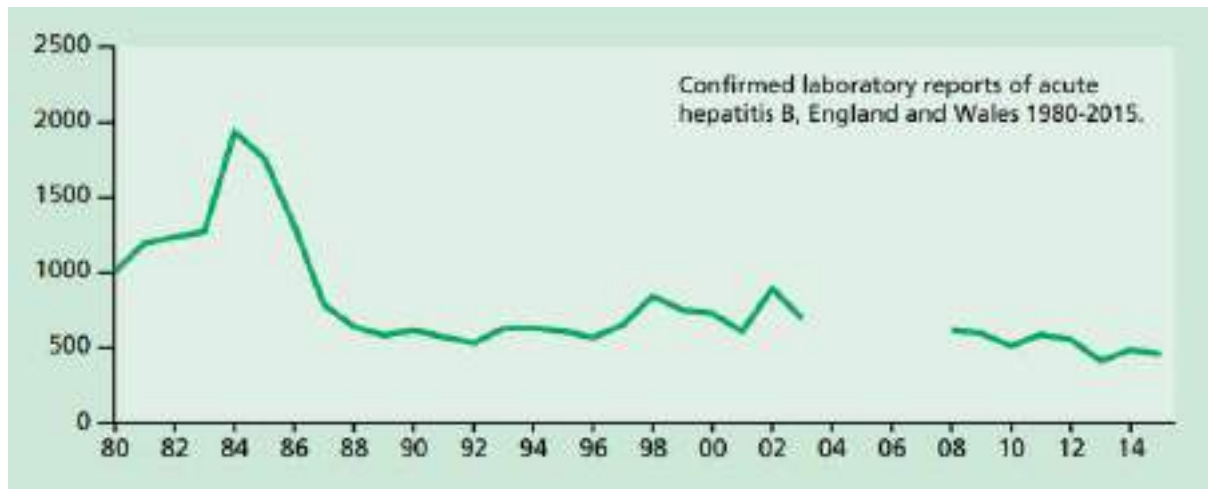
Au Royaume-Uni [6]

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).



DONNÉES 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.

En 2019, l'OMS dénombre encore **296 millions d'individus souffrant d'une infection chronique au VHB** touchant principalement les régions africaine et pacifique occidentale.[9] L'infection a provoqué le décès de 820 000 individus principalement par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire.[9] Le taux de couverture vaccinale a atteint 85% chez le nourrisson, mais seulement 43% à la naissance pour les nourrissons de mères atteintes du VHB. [8] Entre les années 1990 et 2019, la part des enfants de moins de 5 ans présentant une infection chronique par le VHB est passée d'environ 5 % à un peu moins de 1 %.[9]

Cette étape marque la réalisation de l'une des cibles des objectifs de développement durable relative à l'élimination de l'hépatite virale, à savoir ramener la prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants de moins de 5 ans à moins de 1 % à l'horizon 2020. Cet objectif a été atteint dans différentes régions, à l'exception de l'Afrique subsaharienne.

Le renforcement de la vaccination contre l'hépatite B au cours des 20 dernières années partout dans le monde est l'un des grands succès de la santé publique et a contribué à réduire les infections par le VHB dans la population infantine.[9]

En juillet 2020, l'OMS a publié des lignes directrices intitulées *Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus : Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy* (« Prévention de la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant : lignes directrices sur la prophylaxie antivirale pendant la grossesse »).[9] L'OMS recommande maintenant que les femmes enceintes dépistées positives à l'infection par le VHB (positives au HBsAg) et présentant une concentration d'ADN du VHB égale ou supérieure à 200 000 UI/ml reçoivent une prophylaxie par le ténofovir. Celui-ci doit être administré à partir de la vingt-huitième semaine de grossesse jusqu'à la naissance.[9]

À l'occasion de la Journée mondiale contre l'hépatite 2021, l'OMS met l'accent sur le thème « L'hépatite ne peut pas attendre » pour bien montrer qu'il est urgent d'éliminer l'hépatite dans l'optique des cibles d'élimination à l'horizon 2030. Les messages clés portent sur les récentes estimations concernant la charge de morbidité et la mortalité liées à l'hépatite virale à l'échelle mondiale et régionale, ainsi que sur les priorités en matière de validation de l'élimination de l'hépatite en tant que menace pour la santé publique d'ici 2030.[9]

SOURCES

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/la-maladie/#tabs>
3. Hépatite B [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
4. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
6. *Greenbook_chapter__18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>
8. Couverture vaccinale [Internet]. World Health Organization. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
9. Hépatite B [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Données des revues systématiques

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse et revue systématique de Elwood et al., publiée en août 2018, cherche à évaluer si la vaccination contre l'hépatite B chez les adultes est associée à des maladies auto-immunes.[1] Concernant la revue, 19 études abordant le sujet des maladies auto-immunes post vaccination contre l'hépatite B (polyarthrite rhumatoïde, les dysthyroïdies, le lupus érythémateux disséminé et les maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaque) ont été incluses.

Les résultats sont les suivants :

- Deux études de grande envergure (> 1 000 000 personnes) et de haute qualité évaluant le risque de survenue d'une de **polyarthrite rhumatoïde** dans les deux ans suivant une vaccination contre l'hépatite B ne montrent **aucune augmentation significative du risque** avec un risque relatif RR 1,23 [IC95% : 0,58-2,63].
- Une grande étude de haute qualité sur les **maladies thyroïdiennes auto-immunes, la maladie de Graves et la maladie de Hashimoto** en relation avec le vaccin contre l'hépatite B ne montre **aucune augmentation significative du risque** avec pour la maladie de Hashimoto un OR 1,23, [IC95% : 0,87-1,73] et pour la maladie de Graves un OR 0,90, [IC95 % : 0,62-1,32].
- 9 études portant sur le lien entre les **maladies démyélinisantes** telles que la SEP et la vaccination contre l'hépatite B adultes ont été identifiées. Sur les 9 études, 8 ne retrouvent **aucune augmentation significative du risque**. Une seule montre un excès de risque significatif entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies auto-immunes.
- Une étude cas-témoins reliant la SEP au vaccin contre l'hépatite B au cours des trois années précédentes a montré un risque accru si l'évaluation était basée sur le moment du premier symptôme. Cependant, si l'évaluation était basée sur la date de diagnostic de la SEP, aucun risque n'était retrouvé. De plus, cette étude a été ré analysée secondairement et n'a révélé aucune augmentation du risque.
- Une étude cas-témoins sur le lupus érythémateux systémique ne montre aucune association significative.

Les auteurs concluent que dans l'ensemble, la littérature scientifique ne montre aucune association entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de maladies auto-immunes. L'odds ratio global était de 1,06, avec des limites de confiance à 95 % de 0,93 à 1,21, avec une hétérogénéité non significative.

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 : [3]

- 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 : [4]

- 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 : [5]

- 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 : [3]

- 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. Chi V, Cleary S, Bocchini JA Jr. In pursuit of control and elimination: update on hepatitis A and B epidemiology and prevention strategies. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Oct;30(5):689-697. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
2. 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 ●●●)
3. 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

4. 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 ●○○)
5. Norris S, Mohsen A. Hepatitis B (prevention). *BMJ Clin Evid*. 23 sept 2009;2009. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

HÉPATITE B : COMPOSITION DES VACCINS

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® et HBVaxPro®. [1][5]

Soit sous 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.[4]

La composition des vaccins actuellement disponibles en France est présentée ci-dessous : [5]

/!\ Depuis novembre 2019 le vaccin FENDRIX n'est plus commercialisé en France.

Vaccins	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Enerix B 10µg ou 20µg	Antigène de surface de l'hépatite B* : 10 µg ou 20 µg * Adsorbé sur du l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,25 mg Al3+ 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 ³⁺ ou 0,5 mg Al ³⁺)
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)
MOSQUIRIX (Paludisme et hép B) utilisé en zone d'endémie.	- 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.		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
TWINRIX Enfant ou adulte (hépatite A et hépatite B)	<ul style="list-style-type: none"> Virus de l'hépatite A inactivé ^{1,2} : 160 unités Elisa (Enfant) ou 720 unités (Adulte) Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{3,4} : 10 µg (Enfant) ou 20µg (Adulte) (1) produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5) (2) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,025 ou 0,05 mg Al ³⁺) (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 Al ³⁺)	<ul style="list-style-type: none"> phénoxyéthanol chlorure de sodium eau ppi. Peut contenir des traces de néomycine, utilisée lors du procédé de fabrication.	Hydroxyde d'aluminium et phosphate d'aluminium

<p>INFANRIX HEXA (DTaP- Hib-HepB) Vaccin Inerte</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 (PHA)(1) : 25 µg Pertactine (PRN)(1) : 8 µg <p>Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) (2), (3) : 10 µg</p> <p>Virus poliovirulents (inactivés) (IPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (souche Mahoney)4 : 40 UO* Type 2 (souche MEF-1)4 : 8 UO* Type 3 (souche Saukett)4 : 32 UO* <p>Polyoside d'Haemophilus type b (phosphate de polyribosylribitol, PRP) (3) : 10 µg</p> <p>Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg</p> <p>* unité antigène D.</p> <p>(1) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)3] : 0,5 mg Al3+.</p> <p>(2) produit sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technologie de l'ADN recombinant.</p> <p>(3) adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO4) : 0,32 mg Al3+.</p> <p>(4) produit sur des cellules YERD.</p>	<p>Poudre Hib :</p> <ul style="list-style-type: none"> Lactose anhydre. <p>Suspension DTaP-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</p> <p>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) Adsorbé 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 Tramétamol 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.</p> <p>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 (0,55 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf
2. Hépatite B [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
4. WER9227.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>
5. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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

INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE : LA MALADIE

LE PATHOGÈNE

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 polysidique du pneumocoque est un facteur de virulence. En fonction de la composition de cette capsule, on peut définir **plus de 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 ou chez les sujets âgés où la mortalité peut atteindre 30 %.
- 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 entre 10 et 15%**, mais peut atteindre jusqu'à 50% dans les pays en développement. En cas de rétablissement, la fréquence des **séquelles neurologiques de longue durée est estimée à près de 30 %**.

Les facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque sont : [2], [9]

- Chez le nourrisson et le jeune enfant, les carences nutritionnelles, l'absence d'une alimentation au sein exclusive, la pollution intérieure.
- Les pathologies chroniques, notamment respiratoire ou cardiaque, le diabète, l'éthylisme chronique, le tabagisme.
- Un facteur de risque majeur est l'immunodépression, par exemple en cas de splénectomie, drépanocytose, VIH ou cancer.

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]

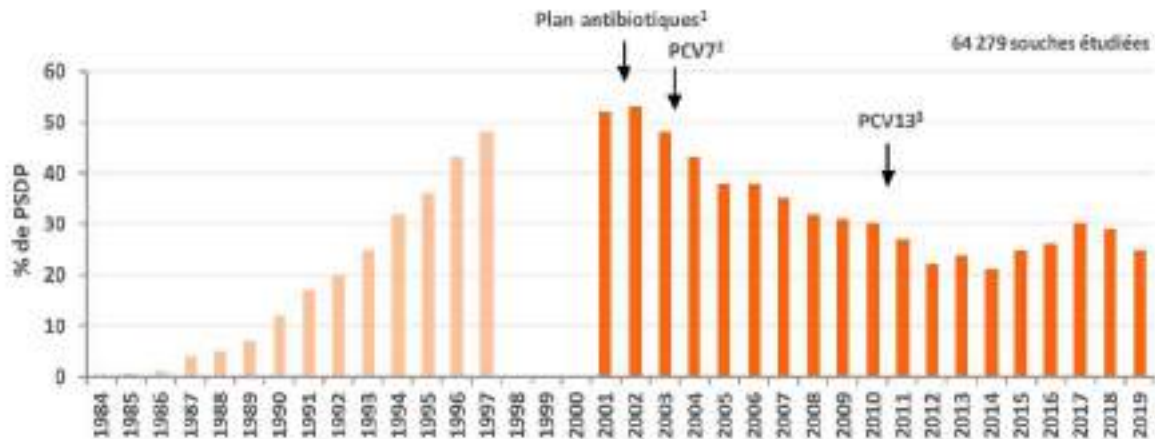


Figure 68 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNiP. (1984-1997 : P. Geslin 2001-2019 : CNiP-CRP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Depuis 2015, le pneumocoque est responsable d'environ **3500 cas d'infections bactériémiques** et **350 cas de méningites** à pneumocoque. L'incidence de ces infections est particulièrement élevée chez les jeunes enfants et les personnes âgées. [11]

Après l'introduction de la vaccination anti-pneumococcique, on constate une diminution des infections liées aux sérotypes vaccinaux. Cependant, la diminution de l'incidence tous sérotypes confondus reste modérée. C'est cet effet de remplacement des sérotypes responsables des infections invasives qui a motivé le changement de vaccin en 2010 (vaccin conjugué à 13 valences chez l'enfant de < 2 ans, contre 7 valences précédemment). [2][3][5][11]

L'incidence des infections invasives à pneumocoque en 2019 : [3][10]

- Méningites : 7,1/100 000 enfants de 0 à 23 mois ; 1,1/100 000 pour les adultes ≥ 65 ans et 1,1/100 000 tous âges confondus.
- Bactériémies : 17,1/100 000 enfants de 0 à 23 mois ; 25,6/100 000 pour les adultes ≥ 65 ans et 9,4/100 000 tous âges confondus.
- Total des infections invasives : 24,3/100 000 enfants de 0 à 23 mois ; 25,6/100 000 pour les adultes ≥ 65 ans et 10,5/100 000 tous âges confondus.

Dans le monde

C'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, **plus de 80% des méningites et 75% des cas d'infections invasives à pneumocoque (IIP) 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 **300 000 décès par an**, auxquels s'ajoutent près de **25 000 décès parmi les enfants co-infectés par le VIH**.

Chez les adultes de plus de 50 ans, l'OMS estime qu'en 2017, les infections respiratoires imputables à *Streptococcus pneumoniae* étaient responsables de près de 700 000 décès et 10 000 dus aux méningites.^[10]

L'apparition d'une **résistance des pneumocoques** aux antibiotiques d'usage courant pose des problèmes 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**.^[10]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En France, en 2018, la couverture vaccinale pour 3 doses à 24 mois est de 92,4 %. Pour la cohorte de nourrissons nés au premier trimestre 2020, 99,7% des enfants de 8 mois avait reçu au moins 1 dose de vaccin contre le pneumocoque.^[8]

Dans le monde

Fin 2019, la couverture vaccinale mondiale est estimée à 48% pour 3 doses. Le vaccin antipneumococcique était inclus dans le calendrier vaccinal de 149 pays.^{[1], [6]}

SOURCES

1. *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242287/WER8947_517-522.PDF?sequence=1
2. *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

3. *Infections à pneumocoques : données annuelles 2019* [Internet]. [cité 24 avr 2022].
Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/infections-a-pneumocoques-donnees-annuelles-2019>
4. *SPF. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019.* [Internet]. [cité 24 avr 2022].
Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infection-s-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugu-e-13-valent-vpc13-.bilan-2019>
5. *méningites, pneumonies et septicémies à pneumocoque* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
Disponible sur:
<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque>
6. *Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper* [Internet]. [cité 24 avr 2022].
Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>
7. *ABCs | Bacterial Surveillance | Trends by Serotype Group, 1998-2015 | CDC* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/spneu-types.html>
8. *Pneumocoque / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infection-s-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
9. *wer8714.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<file:///D:/Users/legra/Downloads/who-surveillancevaccinepreventable-17-pneumococcus-french-r1.pdf>
10. *WHO | Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.emro.who.int/fr/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html>
11. *Varon E. Rapport d'activité 2020. :84.*

INFECTIONS INVASIVE À PNEUMOCOQUE : EFFICACITÉ DES VACCINS

Introduction

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS

Un vaccin polysidique 23-valent est disponible depuis le début des années 1980, et les vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) sont quant à eux disponibles depuis 2009.

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]

Plusieurs vaccins anti-pneumococciques conjugués sont actuellement en cours d'homologation, couvrant entre 10 et 24 sérotypes. [4]

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_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *PREVENAR 13 - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13>
3. *wer8714.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
[file:///D:/Users/legra/Downloads/who-surveillancevaccinepreventable-17-pneumococcus-french-r1%20\(1\).pdf](file:///D:/Users/legra/Downloads/who-surveillancevaccinepreventable-17-pneumococcus-french-r1%20(1).pdf)

Pneumocoque : Efficacité des vaccins

Nous avons exclu de la recherche les revues étudiant les vaccins anti-pneumococques 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 pré-définis 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 novembre 2021, évalue les effets des différents types de vaccins conjugués anti-pneumococciques comparés les uns aux autres sur la fréquence des hospitalisations pour pneumonie communautaire chez les enfants âgés de moins de 2 ans. [11]

- Par rapport à l'absence de vaccin, le VPC13 était lié à un taux d'hospitalisation significativement plus faible pour la pneumonie (OR, 0,63 ; [IC 95 % : 0,56-0,71], $P < 0,001$; $I^2 = 92\%$).
- Par rapport au VPC7, le 13 valent était lié à un taux d'hospitalisation significativement plus faible pour la pneumonie (OR, 0,56 ; [IC 95 % : 0,36-0,89], $P = 0,01$; $I^2 = 97\%$).
- L'hétérogénéité importante observée peut être causée par la disparité des méthodes utilisées dans les études et l'absence d'homogénéité des sources des données et de la définition des cas de pneumonie.

La revue systématique de Berman-Rosa *et al.*, publiée en 2020, analyse l'efficacité vaccinale (VE) du VPC10 et 13 valent dans la prévention des infections invasives à pneumocoques (IIP) et des otites moyennes aiguës (OMA) chez les enfants de moins de 5 ans. Les auteurs examinent les données pour deux schémas : une primo vaccination en 2 ou 3 doses et un booster. Concernant l'efficacité du VPC 13 contre les infections invasives à pneumocoque, les auteurs retrouvent que : [12]

- Chez les enfants âgés de 5 ans et plus ayant reçu au moins une dose du VPC-13, l'efficacité contre les IIP est significative et similaire quelque soit le schéma :
 - Schéma 2+1 ($n = 3$; intervalle : 67,2 % [IC 95 % : 2,3 à 90] à 86 % [IC 95 % : 62 à 95]). Une seule étude retrouve une VE non significative du VPC13 contre les IIP avec le schéma 2+1 dans le sous-groupe d'enfants à jour de leur vaccination.
 - Schéma 3+1 ($n = 4$; intervalle : 86 % [IC 95 % : 74 à 93] à 96 % [IC 95 % : 43 à 100]) et le calendrier 211 ($n = 3$; intervalle : 67,2 % [IC 95 % : 2,3 à 90] à 86 % [IC 95 % : 62 à 95]).
- Quatre études ont analysé la VE d'au moins une dose de VPC13 contre les IIP au sérotype 19A, offrant des estimations allant de 77 % [IC 95 % : 47 à 90] à 85,6 % [IC 95 % : 70,6 à 93,5] pour le schéma 3+1 et des estimations réduites mais significatives pour le schéma 2+1.

- Pour le sérotype 3, la VE du VPC-13 chez les enfants âgés de 12 mois ou moins après la série primaire n'était pas statistiquement significative, quel que soit le schéma.
- Pour les sous-groupes d'âge présentant l'incidence la plus élevée de PI (entre 12 et 24 mois), l'efficacité après la primo vaccination était d'environ 80 % dans les deux schémas (n = 2 ; 80 % [IC 95 % : 46 à 93] et 80 % [IC 95 % : 43 à 93] pour les schémas 3+1 et 2+1, respectivement, avec une efficacité inférieure pour le schéma 2+1).

La revue systématique et méta-analyse de Tin Tin Htar *et al.*, publiée en 2019, étudie l'impact de l'introduction du VPC10 ou du VPC13 dans les calendriers vaccinaux des nourrissons sur les IIP, les OMA et le portage nasopharyngé à pneumocoque résistant aux antibiotiques. Concernant l'efficacité sur les IIP à pneumocoque résistant : [13]

- Pour les souches résistantes à la pénicilline, les auteurs retrouvent dans 12 études une réduction significative comprise entre 23-76% chez les enfants <18 ans (8 études), et de 20-57% chez les adultes ou tous âges confondus (4 études). On note une étude retrouvant une augmentation de la résistance chez les moins de 16 ans. Les autres études n'ont pas signalé de changements significatifs dans les IPD résistantes à la pénicilline (10 études dont une chez les enfants <5 ans et neuf dans les autres groupes d'âge).
- Pour les souches résistantes aux céphalosporines, la majorité des études (10/18) décrivent des réductions de 11 à 100 % chez les enfants <18 ans et de 48 à 50 % chez les adultes >50 ans ou dans tous les âges. Une étude a décrit une augmentation de 107% chez les enfants <5 ans aux Etats-Unis.
- Pour les souches résistantes aux macrolides, six études sur les dix incluses ont décrit une diminution des IIP de 19 à 53% dans différents groupes d'âge. On note qu'une étude a décrit une augmentation de 107% chez les enfants <5 ans aux Etats-Unis.

La revue systématique et méta-analyse de Singh *et al.*, publiée en 2019, évalue l'efficacité du vaccin PCV13 contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) de sérotype 3 chez les enfants. Les auteurs retrouvaient une VE à 63,5 % [IC 95 % : 37,3-89,7] avec une faible hétérogénéité ($I^2=15,7$ %, $P=0,313$). [14]

Une analyse de sensibilité incluant une étude menée par le Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network (SpIDnet) effectuant une surveillance active des IPD chez les enfants dans l'Union européenne (mais encore non publiée et non relue par des pairs), a donné une estimation de la VE à 72,4 % [IC 95 % : 56,7-88,0]. L'étude incluse était financée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) pour effectuer une surveillance active des IIP chez les enfants dans l'Union européenne, soit plus de 6

millions d'enfants âgés de moins de 5 ans. Cette étude multi centrique de très bonne qualité retrouvait, sur tous les pays participant à la vaccination VPC 13, une VE à 70 % [IC95 % : 44-83] pour les enfants ayant reçu ≥ 1 dose et de 57 % [IC95 % : 5-81] pour les enfants ayant été entièrement vaccinés.

On note que la méta analyse primaire porte sur l'efficacité vaccinale (VE) après 1 dose de vaccin, ce qui ne prend pas en compte la possible diminution de réponse immunitaire dans le temps, montrée dans plusieurs autres études observationnelles.

La revue systématique et méta-analyse de Vadlamudi *et al.*, publiée en 2019, évalue l'évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les adultes après l'introduction du PCV13 dans les programmes de vaccination des enfants. 29 études observationnelles portant sur 2,033,961 de participants ont été inclus dans la méta analyse. [15]

- Les auteurs retrouvent une diminution significative des taux d'IIP chez les adultes après l'introduction de la vaccination VPC 13 Incidence Risk Ratio IRR = 0,82 (IC95% : 0,78- 0,86, $p < 0,0001$, $I^2 = 93,9\%$). Les résultats diffèrent en fonction du groupe d'âge :
 - Chez les adultes de 18 à 49 ans IRR = 0,76 [IC95 % : 0,63-0,92], $p < 0,0001$, $I^2 = 96,9\%$.
 - Chez les 50-64 ans IRR : 0,85 ; [IC95% : 0,79-0,91], $p < 0,0001$, $I^2 = 70,8\%$.
 - Chez les 65 ans et plus IRR : 0,86 ; IC95% : 0,81-0,91°, $p < 0,0001$, $I^2 = 87,8\%$.
- Un risque significativement plus faible de maladie invasive a été observé pour les IIP de sérotype compris dans le VPC7 (IRR 0,45, [IC95% : 0,38- 0,54%], $p < 0,0001$, $I^2 = 88,6\%$) et les IPD de type VPC13 (IRR 0,60, [IC95% : 0,54-0,68], $p < 0,0001$, $I^2 = 88,5\%$).
- Le remplacement du sérotype était faible mais significatif. Pour les personnes âgées de 65 ans et plus, un risque plus élevé d'IIP de type non vaccinal a été observé (IRR 1,20, [IC95% : 1,11-1,29], $p < 0,0001$, $I^2 = 53\%$).
- Concernant les taux de pneumonie, une réduction modérée du risque a été observée IRR = 0,86 ([IC95% : 0,77-0,96], $p = 0,0067$, $I^2 = 97,1\%$), données provenant de sept études (N=76 337).
- Concernant les taux de méningite à pneumocoques, aucune association statistiquement significative n'a été observée : IRR = 0,99 ; [IC95%, 0,84- 1,16] ; $p = 0,90$, $I^2 = 81,5\%$), données provenant de six études (N= 4455).
- Concernant la réduction du risque d'hospitalisation, Une tendance similaire mais non significative, aucune association statistiquement significative n'a été observée IRR = 0,98 ([IC95%, 0,69 à 1,37], $p = 0,890$, $I^2 = 99,99\%$), données de trois études (N=1 919 968).

- Cependant, les auteurs retrouvent une réduction significative du risque de mortalité par pneumonie d'environ 30 % chez tous les adultes, données de 5 études (N=20 437).
 - Chez les personnes âgées de 65 ans et plus IRR = 0,71 ([IC95% : 0,54-0,93], p=0,0137, I²= 98,3%)
 - Chez les personnes de moins de 65 ans, IRR = 0,68 ([IC95% : 0,56-0,83], p=0,0002, I²= 82,9%).
 - En outre, une réduction significative a été observée pour la mortalité à 30 jours chez les adultes hospitalisés en raison d'une pneumonie dans la période post-vaccination par rapport à la période pré-PCV13 (IRR = 0,54, [IC95% 0,42-0,69], p<0,0001, I²= 58,3%).

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 inclue 21 essais randomisés comprenant 361 612 patients. La méta-analyse retrouve une **diminution significative des infections invasives** (tous sérotypes) : OR = 0.43 [IC95% : 0.36 à 0.51 ; sur 9 essais]. Elle retrouve une diminution significative des **pneumopathies** (toutes causes confondues) : RR = 0.93 [IC95% : 0.88 à 0.97 ; sur 7 essais] et des pneumopathies à pneumocoques : RR = 0.78 [IC95% : 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 [IC95% : 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 et méta analyse de Fortranier *et al.*, publiée en 2020, étudie l'effet des vaccins antipneumococciques à 7 et 11 valences, dans la prévention des OMA chez les enfants jusqu'à 12 ans. [16]

- La méta analyse a été réalisée sur les effets secondaires post vaccination, incluant 9 essais contrôlés randomisés (77 389 enfants ; preuve de haute qualité). Les réactions locales légères et la fièvre étaient fréquentes dans le groupe vaccination anti pneumococcique et le groupe contrôle, et sont survenues plus fréquemment dans le groupe VPC :
 - Rougeur (< 2,5 cm) : 5 % à 20 % contre 0 % à 16 % ;
 - Gonflement (< 2,5 cm) : 5 % à 12 % contre 0 % à 8 % ;
 - Fièvre (< 39 °C) : 15 % à 44 % contre 8 % à 25 %.
 - Les effets indésirables locaux plus sévères (une rougeur > 2,5 cm, un gonflement > 2,5 cm ou une fièvre > 39 °C ne différaient pas significativement entre les groupes recevant le VCP et le vaccin témoin.
 - La douleur ou la sensibilité, ou les deux, ont été signalées plus fréquemment dans le groupe VCP que dans les groupes de vaccins témoins : 3 % à 38 % contre 0 % à 8 %.
 - Les événements indésirables graves jugés comme étant liés à la vaccination étaient rares et ne différaient pas significativement entre les groupes, et aucun événement indésirable grave fatal jugé comme étant lié à la vaccination n'a été signalé.

- Concernant l'efficacité de la vaccination anti pneumococcique sur la fréquence des OMA chez les enfants, les auteurs n'ont pas réalisé de méta analyse devant l'hétérogénéité clinique considérable. Ils concluent que l'administration des vaccins autorisés CRM197-PCV7 et PHiD-CV10 au cours de la petite enfance est associée à d'importantes réductions du risque relatif d'OMA pneumococcique. Cependant, les effets de ces vaccins sur l'ensemble des causes d'OMA sont beaucoup plus incertains. Ils n'ont pas trouvé de preuve d'un effet bénéfique de la vaccination anti pneumococcique sur l'ensemble des causes d'OMA chez les nourrissons à haut risque, après la petite enfance (c'est-à-dire chez les enfants d'un an et plus) et chez les enfants plus âgés ayant des antécédents de maladie respiratoire.

La revue systématique de Berman-Rosa *et al.*, publiée en 2020, analyse l'efficacité vaccinale (VE) du PCV-10 et PCV13 dans la prévention des infections invasives à pneumocoques (IPD) et des otites moyennes aiguës (OMA) chez les enfants de moins de 5 ans. Les auteurs examinent les données pour deux schémas : une primo vaccination en 2 ou 3 doses et un booster. Une seule étude de cohorte prospective a étudié l'efficacité du PCV-13 contre les otites moyennes aiguës. Chez les enfants âgés de 12 mois et plus qui avaient reçu la primo vaccination, la VE estimée du PCV-13 contre l'OMA causée par les 6 sérotypes supplémentaires du PCV-13 (par rapport au PCV-17) était de 86 % [IC 95 % : 61 à 94]. [12]

La revue systématique de Tin Tin Htar *et al.*, publiée en 2019, étudie l'impact de l'introduction du VPC10 ou du VPC13 dans les calendriers vaccinaux des nourrissons sur les IIP, les OMA et le portage nasopharyngé à pneumocoque résistant aux antibiotiques. L'efficacité du VPC13 sur les OMA à pneumocoque résistant a été étudiée dans neuf études. Une réduction significative de la prévalence a été observée pour toutes les familles d'antibiotiques : [17]

- Pour la résistance à la pénicilline, une réduction de 10 à 49 % ;
- Pour la résistance aux céphalosporines, une réduction de 20 à 86 % ;
- Pour la résistance aux macrolides, une réduction de 27 à 47 %.

Les auteurs notent que la réduction de la résistance aux antibiotiques a été observée plus fréquemment dans les études conduites dans des pays présentant des taux initiaux de résistance relativement élevés. Dans les pays présentant des taux de résistance faible initialement (ex : France), aucun changement significatif, voire une augmentation, a été observée.

La revue systématique et méta-analyse de Vadlamudi *et al.*, publiée en 2019, évalue l'évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les adultes après l'introduction du PCV13 dans les programmes de vaccination des enfants. Deux études observationnelles (N=4 364) ont rapporté le risque global d'infection pneumococcique non invasive chez les adultes, y compris la pneumonie, la sinusite, l'otite moyenne, la pharyngite et autres, et aucune réduction significative n'a été observée : Incidence Risk Ratio IRR = 1,13 [IC95% : 0,72-1,78], p=0,6046, I²= 97,8%). [15]

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 Berman-Rosa *et al.*, publiée en 2020, analyse l'efficacité vaccinale (VE) du PCV-10 et 13 valent dans la prévention des infections invasives à pneumocoques (IPD) et des otites moyennes aiguës (OMA) chez les enfants de moins de 5 ans. Les auteurs examinent les données pour deux schémas : une primo vaccination en 2 ou 3 doses et un booster. [12]

- Après la primo vaccination, le PCV-13 a entraîné une réduction de 76 % du portage des 6 sérotypes supplémentaires inclus dans sa formulation par rapport au PCV-7 [IC à 95 % : 58 à 85].
- VE relative de 73 % [IC 95 % : 52 à 84] pour la réduction du portage du sérotype 19A.

Toutefois, dans ces études, les niveaux de portage étaient faibles dans tous les groupes et à tous les moments, ce qui a donné lieu à des IC larges.

La revue systématique de Tin Tin Htar *et al.*, publiée en 2019 et subventionnée par Pfizer analyse l'impact des vaccins anti pneumococciques à 7, 10 et 13 valent sur le portage nasopharyngé du pneumocoque de sérotype 19A. [17]

- Un essai randomisé a étudié l'efficacité du PCV13 par rapport au PCV7 (administrés suivant un schéma 3+1) sur la prévalence du portage des sérotypes pneumococciques inclus dans le PCV13 et non couverts par le PCV7. Il conclut à une diminution significative du portage du sérotype 19A chez les enfants âgés de 13 à 24 mois par rapport au PCV7 (3+1).
- Six études de cohortes ont été incluses et quatre d'entre elles ont montré un taux de portage du sérotype 19A plus faible chez les sujets vaccinés par le PCV13 (par rapport aux sujets non vaccinés, ou vaccinés par le PCV7, ou vaccinés par le PCV10). Une seule retrouve une différence statistiquement significative.
- Sur treize études transversales incluses, onze retrouvent une diminution du portage du sérotype 19A suite à l'administration du PCV13, dont cinq statistiquement significatives. Les deux autres études n'ont pas retrouvé de modification.
- Toutes les études épidémiologiques de surveillances incluses ont montré une diminution du portage du sérotype 19A après l'introduction du PCV13. Les diminutions étaient statistiquement significatives dans cinq études.

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.

Sur la prescription d'antibiotiques

La revue de littérature de Doherty *et al.*, publiée en 2020, étudie l'impact de la vaccination anti-pneumococcique 7, 11 et 13-valent de l'enfant chez l'adulte sur la prescription d'antibiotiques. 5 essais contrôlés et 8 études observationnelles (dont 7 étudiant le VPC 13) portant sur plus d'un million d'enfants ont été incluses. Les auteurs ont choisis de ne pas réaliser de méta analyse devant la très grande hétérogénéité des critères de jugements et la disparité des méthodes entre les études. [18]

Toutes les études portant sur l'impact de la vaccination VPC 13 ont montré une diminution de la prescription d'antibiotiques, de manière générale et pour des indications précises (OMA, pneumopathies, infections respiratoires hautes...).

Pour la vaccination antipneumococcique toutes valences confondues, les auteurs observent :

- Une baisse de l'utilisation des antibiotiques pour des diagnostics spécifiques (OMA par exemple), allant de 21% à 73%.
- Une baisse moins importante, mais néanmoins significative, de la prescription totale d'antibiotiques, de l'ordre de 2 à 19 %.

La revue de littérature et méta analyse de Buckley *et al.*, publiée en 2019, étudie les données portant sur l'effet des vaccins sur l'utilisation des antibiotiques. Les auteurs retrouvent que : [19]

- La vaccination antipneumococcique réduit probablement l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants âgés de 6 semaines à 6 ans (deux ECR ; n ¼ 47 945 ; ratio de taux 0,93, [IC à 95% : 0,87 - 0,99]), preuve de certitude modérée.
- La vaccination antipneumococcique réduit les épisodes de maladie nécessitant des antibiotiques chez les enfants âgés de 12 à 35 mois (un ECR ; n ¼ 264 ; ratio de taux 0,85, [IC à 95% 0,75 - 0,97]).
- Un troisième ECR (n ¼ 37 868 ; données à très faible degré de certitude) n'a pas fourni de données exploitables. Les auteurs notent qu'une série de vaccinations complète chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois était associée à une réduction des prescriptions d'antibiotiques de 5 à 7 % [IC à 95 % 4 à 7 à 2 %] sur 8 à 42 mois.
- Les autres études observationnelles étaient affectées par des facteurs de confusion.

ÉCHECS 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-pneumococciques. [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-analyse

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, Folgari 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 ●●○
11. 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 ●●●
12. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics.* avr 2020;145(4):e20190377. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
13. Tin Tin Htar M, Sings HL, Syrochkina M, Taysi B, Hilton B, Schmitt HJ, et al. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A nasopharyngeal carriage. *Expert Rev Vaccines.* déc 2019;18(12):1243-70. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
14. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 30 mai 2019;68(12):2135-43. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
15. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 18 juin 2019;69(1):34-49. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●

16. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 mai 2019;5:CD001480. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
17. Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, Verstraeten T, Gessner BD, Schmitt HJ, Jodar L. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Oct;18(10):1069-1089. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
18. Doherty TM, Hausdorff WP, Kristinsson KG. Effect of vaccination on the use of antimicrobial agents: a systematic literature review. *Ann Med.* sept 2020;52(6):283-99. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
19. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, Skidmore B, Klemm EJ, Villanueva G, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* oct 2019;25(10):1213-25. 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

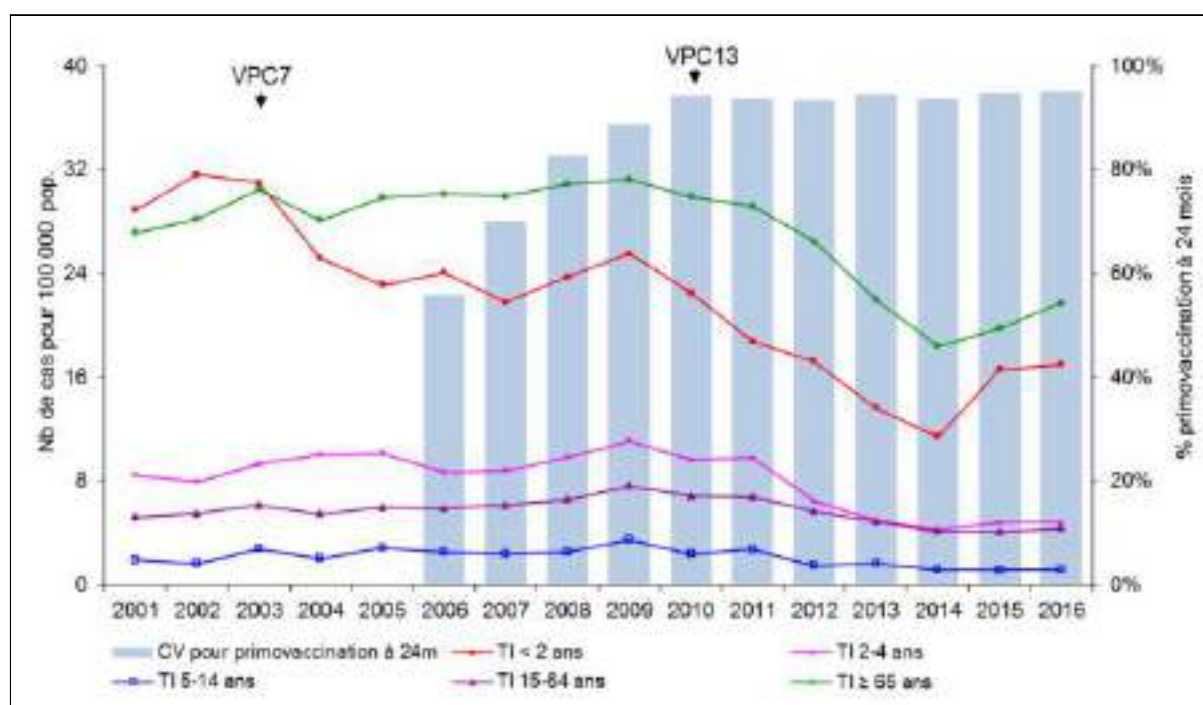
Le rapport du HCSP publié en 2012 [7] conclut qu'étant donné la diminution du nombre d'infections invasives liées aux sérotypes vaccinaux (16% des infections invasives à pneumocoques liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de < 2 ans en 2007), le HCSP a recommandé son remplacement par le vaccin 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. Cependant, depuis 2015, on constate une nouvelle augmentation de l'incidence, qui atteint 8.3 pour 100 000 en 2019. En comparaison à la période pré-vaccinale, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué dans toutes les tranches d'âge. En 2016, **l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les moins de 2 ans avait diminué de 48% par rapport à la période pré vaccinale**. En 2019, cette diminution est chiffrée à 13% pour les enfants de moins de 2 ans et entre 30 et 56% pour les enfants plus âgés et les adultes. (Cf. ci-dessous). [3]

Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques par âge en France métropolitaine, Epibac 1998-2016 [3]

Groupe d'âge (années)	Forme clinique	Nombre de cas déclarés par an			Taux d'incidence* (Nb de cas pour 100 000 personnes/ an)			Évolution de l'incidence en %	
		Pre-VPC7	Pre-VPC13	Post-VPC13	Pre-VPC7	Pre-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	6,8	5,6	4,9		
	Inf. bactériémiques	202	231	132	24,0	19,0	12,1		
	Toutes <2	344	299	186	32,7	24,6	17,0	-38%	-48%
2-4	Méningites	8	9	16	1,2	1,1	0,9		
	Inf. bactériémiques	109	161	67	7,1	9,4	3,9		
	Toutes 2-4	127	186	83	8,2	10,5	4,8	-54%	-41%
5-14	Méningites	9	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	10	22	19	0,5	0,7	0,6		
	Inf. bactériémiques	1241	2010	1145	4,5	6,4	3,7		
	Toutes 15-64	1291	2238	1338	5,1	7,1	4,4	-38%	-14%
≥ 65	Méningites	11	13	13	1,3	1,7	1,4		
	Inf. bactériémiques	1779	2394	1631	26,1	29,4	20,3		
	Toutes ≥ 65	1870	2529	2067	27,5	31,1	21,7	-38%	-21%
Tous âges	Méningites	371	480	419	0,9	1,0	0,9		
	Inf. bactériémiques	3463	4946	3327	8,2	10,2	6,8		
	Toutes	3834	5429	3746	9,1	11,2	7,8	-32%	-18%

* Incidence redressée pour la couverture des hôpitaux d'Épône, en France métropolitaine, sans redressement pour le sous-diagnostic des cas. Les cas diagnostiqués par PCR, recueillis depuis 2008, sont exclus de l'analyse.



Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge et de la couverture vaccinale à 24 mois, France métropolitaine, 1998-2016 [2]

Cette majoration de l'incidence des infections invasives à pneumocoques malgré une couverture vaccinale élevée s'explique par une recrudescence des infections à sérotypes

non couverts par le VPC 13 : le remplacement sérotypique. Toutefois, chez les jeunes enfants, la diminution des souches vaccinales est plus forte que l'augmentation des souches non vaccinales. Chez l'adulte, l'augmentation des souches non vaccinales est prédominante. [3]

De 2014 à 2019, les données Epibac retrouvent :

- Une légère augmentation de l'incidence des infections invasives à pneumocoques pour les souches liées aux 6 sérotypes additionnels du VPC13.
- Une augmentation significative pour les souches non incluses dans le vaccin VPC13 dans tous les groupes d'âge. [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.** [2], [5]

Sous l'effet de la pression immunitaire (vaccinale) ou antibiotique, un phénomène de remplacement sérotypique se produit : [2]

- 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.

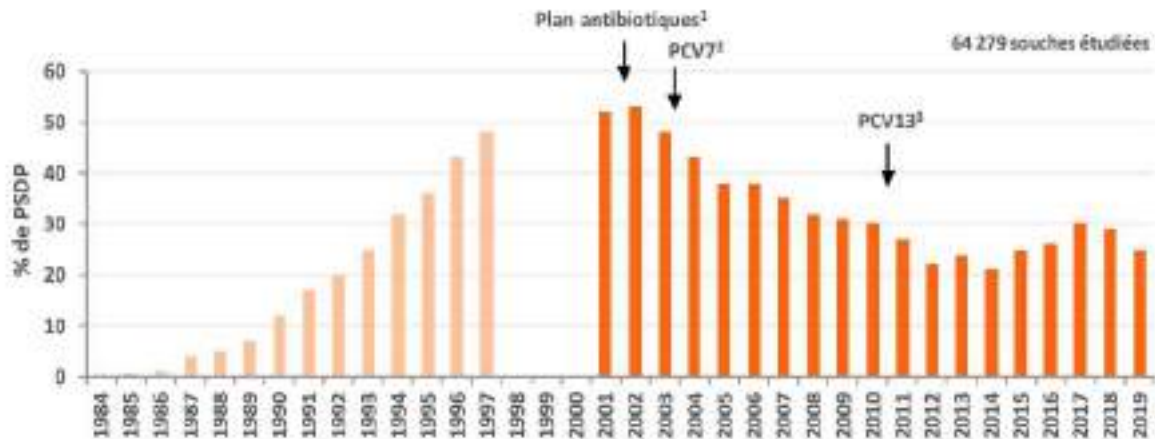


Figure 68 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin 2001-2019 : CNRP-CRP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

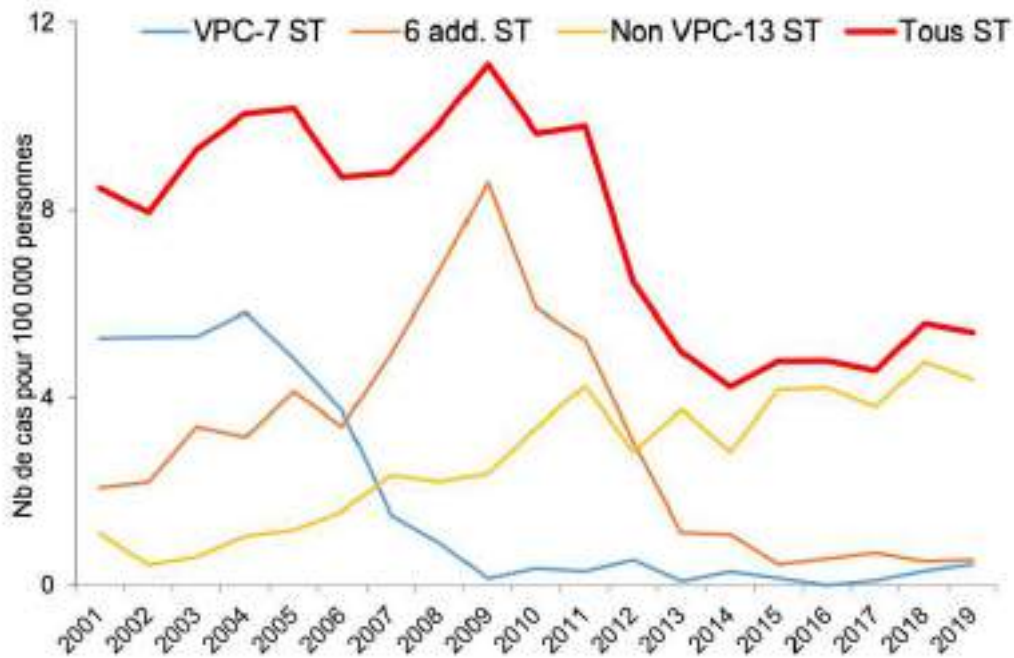
Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de moins de 2 ans, France métropolitaine, 2001-2019

Par exemple, le bilan de 2021 du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et du réseau EPIBAC sur l'épidémiologie de 2019, rapporte une progression de plusieurs sérotypes non vaccinaux. [2]

Chez les enfants de moins de 2 ans, 87% des infections invasives à pneumocoques étaient dues aux sérotypes non vaccinaux, dont 18% dues au sérotype 24F.

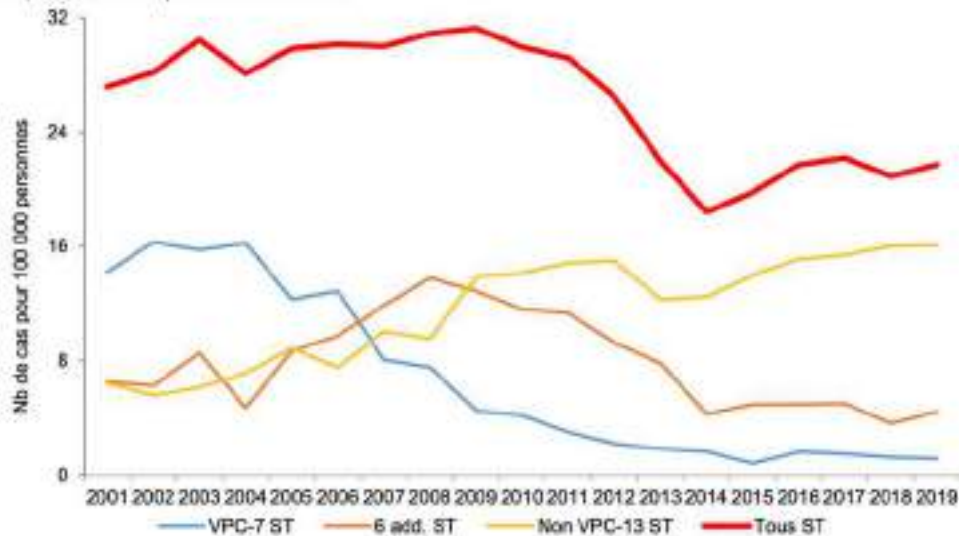
Chez les adultes de plus de 65 ans, les infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes non vaccinaux représentaient 74%. [3] On note que dans cette population, 15% des infections sont dues au sérotype 3, valence couverte par le VPC 13. Cette constatation est concordante avec les études récentes (PSERENADE notamment), qui montrent une efficacité très faible du VPC 13 contre le sérotype 3 chez les personnes âgées. [8]

Figure 3 : Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de 2 à 4 ans, France métropolitaine 2001-2019*



*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 6 : Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les adultes âgés de 65 ans et plus, France métropolitaine 2001-2019*



*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

LES AUTRES ENJEUX DE LA VACCINATION

La résistance antibiotique

Le risque de virulence, la durée de colonisation (portage rhino-pharyngé) et le risque de résistance aux antibiotiques du pneumocoque varient selon le sérotype.

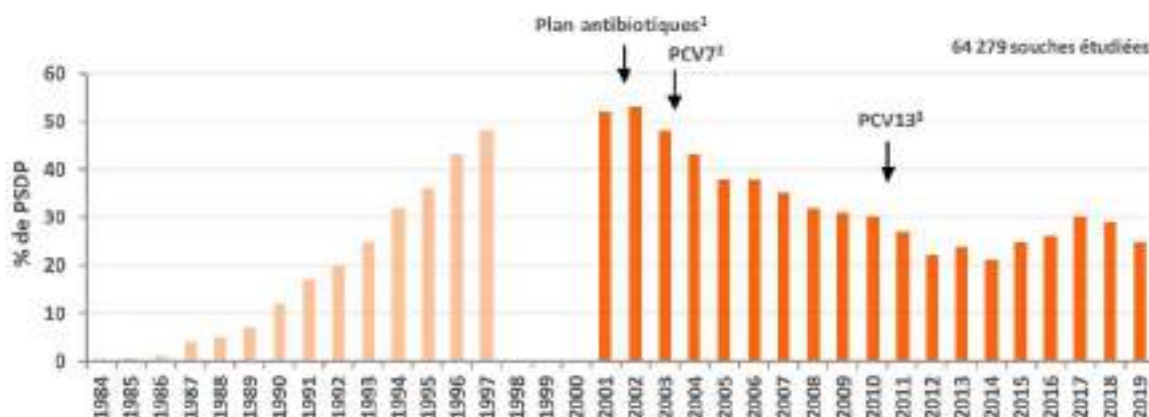
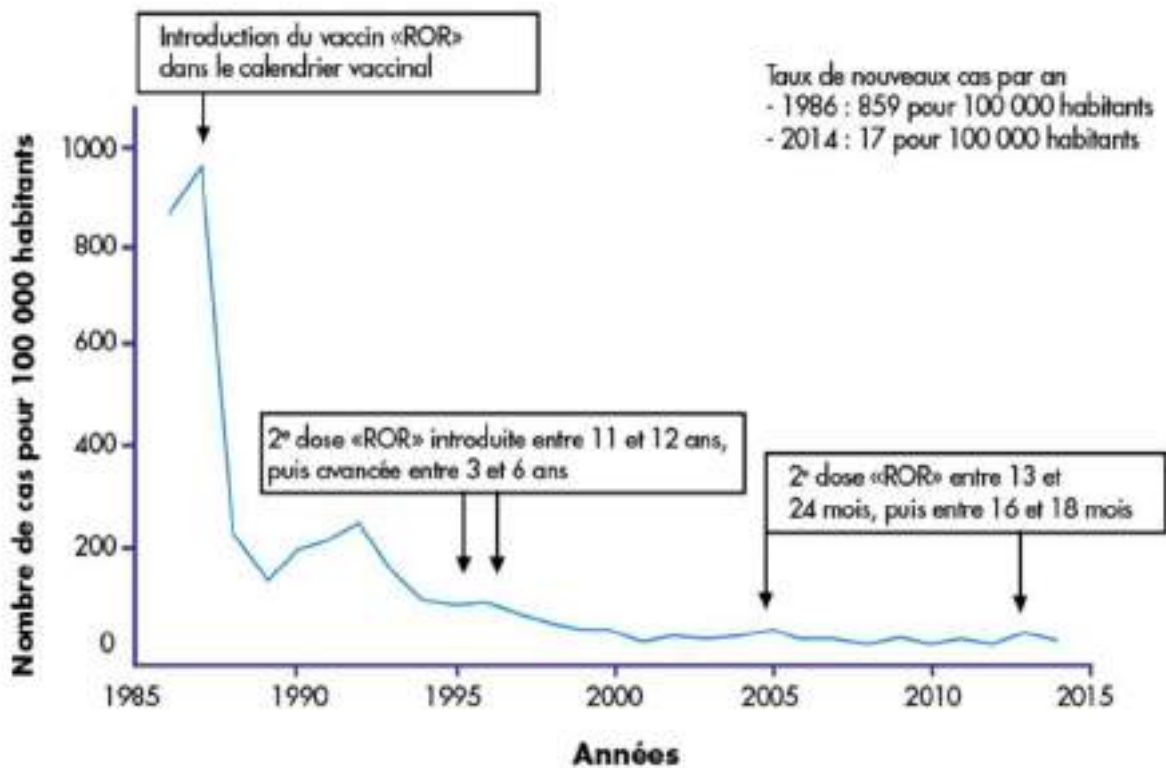


Figure 68 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin 2001-2019 : CNRP-CRP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sansie.gouv.fr/html/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7); ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Selon le dernier rapport du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) de 2020, sur l'épidémiologie de 2018-2019, le sérotype prédominant parmi les souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline est le 24F. Il représente 21% tous âges confondus mais près de 50% chez les enfants de moins de 5 ans. Les sérotypes non vaccinaux 15A, 23B, 35B représentant un tiers des autres souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline. Parmi la proportion restante, 23% est représentée par les sérotypes vaccinaux 19F et 19A. [2]

Parmi les 6 sérotypes les plus fréquents dans les infections invasives en 2019, **5 sont sensibles à la pénicilline** et un (sérotype 24F) est résistant (cf graphique ci-dessous).

Oreillons : nombre de cas par an, en France, de 1985 à 2015



Sources : Réseau Sentinelles, rapport annuel 2014

La vaccination a modifié la distribution des sérotypes (cf. ci-dessus), 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 1998 et 2019**. En **parallèle**, la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de ces bactériémies est passée de 46% à 23% pour la pénicilline, de 29 à 9% pour l'amoxicilline et de 15 à 7% pour la céfotaxime pour toutes les tranches d'âge. On constate une diminution similaire pour les souches résistantes aux macrolides, passée de 46% à 20% en 2019.[2]

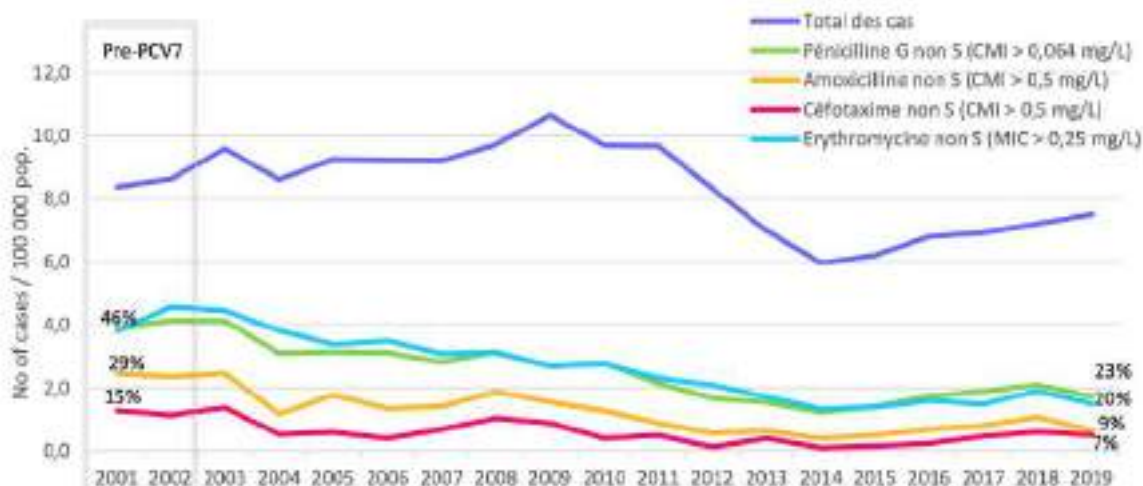


Figure S2 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

IMPACT DE LA POLITIQUE VACCINALE AU ROYAUME UNI

Comme en France, le Royaume Uni a implémenté initialement le vaccin anti pneumococcique 7-valent puis 13-valent devant l'augmentation de l'incidence d'infections invasives à sérotype résistant. 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. Après avoir atteint l'incidence la plus basse à **6.85 pour 100 000** en 2013-2014 (après le remplacement par le VPC-13 en 2010), l'incidence ré-augmente progressivement pour atteindre plus de 10 cas pour 100 000 habitants. [9]

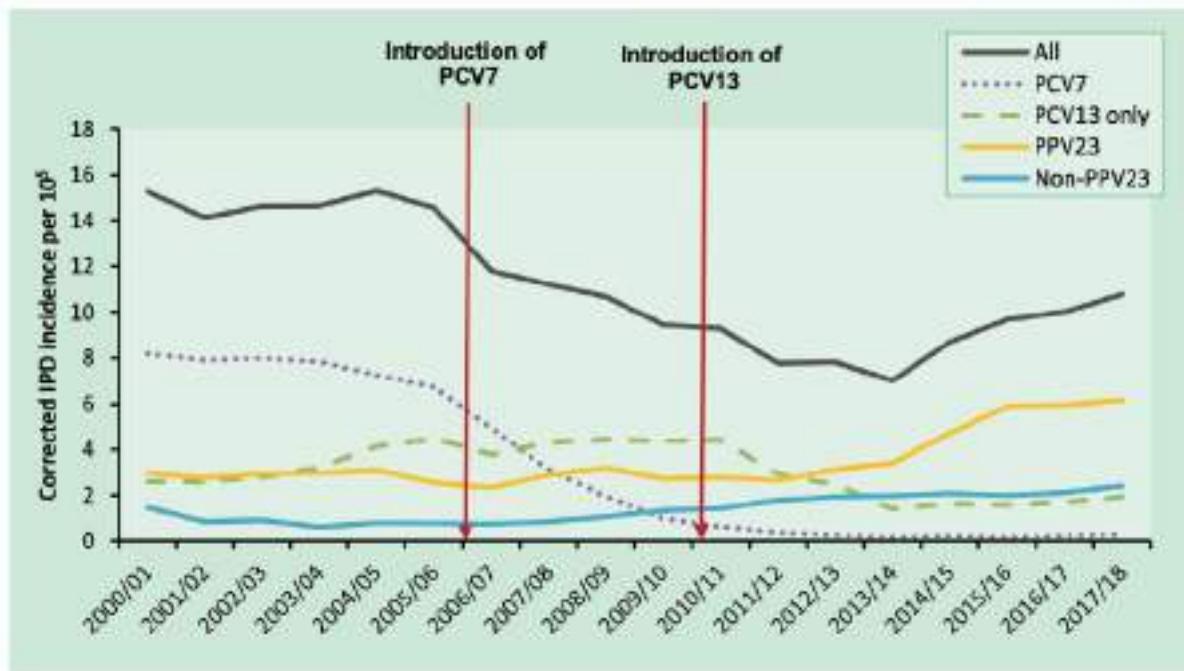
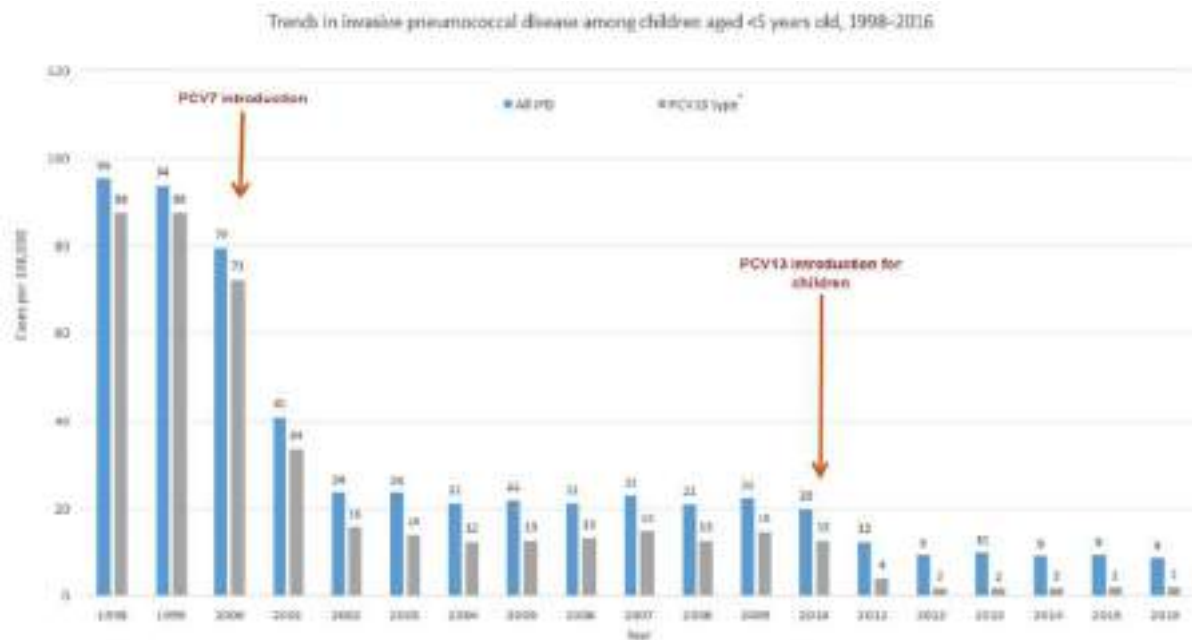


Figure 25.1 Corrected IPD incidence in England between 2000/01 and 2017/2018 by serotype group

Une étude britannique a comparé deux types de schéma vaccinal chez les enfants de moins de 2 ans : 2 doses + 1 rappel (à 8 semaines, 16 semaines et un an) versus 1 dose + 1 rappel (à 12 semaines et un an). Les auteurs ont retrouvé une immunogénicité similaire entre les deux schémas. En 2017 et 2018, les autorités sanitaires britanniques ont réexaminé le programme vaccinal du Royaume Uni et ont conclu que le bénéfice maximal direct et indirect du programme de vaccination VPC 13 était susceptible d'avoir été atteint. Depuis 2020, le schéma vaccinal à 1 dose + 1 rappel est donc recommandé. [9]

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 9,2 pour 100 000 en 2019. [1]



Tendance des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de < 5 ans, 1998-2016
[1]

IMPACT DE LA POLITIQUE VACCINALE DANS LE MONDE

Chez les enfants de moins de 5 ans

Dans son rapport de février 2019, l'OMS traite de la vaccination contre le pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans. Dans cette population, il a été démontré que le VPC10 et le VPC13, utilisés depuis 2009, sont efficaces et ont un profil de sécurité rassurant. Les deux vaccins présentent une immunogénicité et des effets comparables sur la PI, la pneumonie et le portage rhinopharyngé associés aux sérotypes communs aux deux vaccins.
[7]

La vaccination par 3 ou 4 doses, quel que soit le schéma (2p+1, 3p+0 ou 3p+1) a montré une efficacité contre les infections à pneumocoque provoquées par les sérotypes vaccinaux. L'effet était constaté non seulement chez les personnes vaccinées (efficacité directe), mais également chez les personnes non vaccinées (indirecte).

Chez les adultes de plus de 50 ans

L'OMS a mis en place un système de surveillance recueillant les données épidémiologiques provenant de 62 pays administrant le VPC10 ou le VPC13 dans les programmes de vaccination de l'enfant. Ces données permettent d'étudier l'impact de l'introduction du VPC dans le calendrier de vaccination de l'enfant sur l'incidence de la pneumococcie et de la distribution des sérotypes chez les personnes âgées. Seules des données partielles sont actuellement disponibles, elles proviennent majoritairement de pays à revenus élevés. [9]

Concernant l'incidence de la pneumococcie invasive (PI) chez les sujets âgés de plus de 65 ans : [8]

- Incidence des PI à des sérotypes vaccinaux : l'OMS observe un effet indirect important pour tous les sérotypes vaccinaux (à l'exception du ST 3 pour les sites utilisant le VPC13).
- Incidence des PI à des sérotypes non vaccinaux : l'OMS observe une progression de sur la majorité des sites utilisant le VPC10 et VPC13 (ampleur de l'augmentation variable). Sur quelques sites, on constate une stabilisation à partir de la 7^{ème} année après l'introduction de ces vaccins.
- Incidence des PI tous sérotypes confondus : l'OMS observe une baisse dans 11 des 15 sites de surveillance et aucune différence nette par rapport à l'incidence de référence sur les 4 autres sites.

Concernant la distribution des sérotypes de la PI chez les adultes de ≥ 50 ans, dans les pays où le programme vaccinal infantile est bien établi (taux de couverture de plus de 70% sur les 3 dernières années et programme vaccinal en place depuis plus de 7 ans) : [8]

- Environ 15% des cas de PI sont causés par des sérotypes contenus dans les vaccins VPC10/13 ;
- 70% des cas de PI sont causés par des sérotypes contenus dans le VPP23 (et le VPC24 en cours d'homologation) ;
- 60% des cas de PI sont causés par des sérotypes contenus dans le VPC20 en cours d'homologation.

L'OMS note qu'il n'existe pas à ce jour de données suffisantes pour conclure quant à l'efficacité de la vaccination anti pneumococcique sur la mortalité des personnes âgées.

SOURCES

Littérature grise

1. ABCs | *Bacterial Surveillance | Trends by Serotype Group, 1998-2016* | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu-types.html>
2. Varon E. *Rapport d'activité 2020*. :84.
3. SPF. *Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019*. [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bilan-annuel-2019-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13>
4. *green_book_chapter__25.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>
5. *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
6. *Infections à pneumocoques : données annuelles 2019* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/infections-a-pneumocoques-donnees-annuelles-2019>
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>
9. *GB_Chapter_25_pneumococcal_January_2020.pdf* [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/857267/GB_Chapter_25_pneumococcal_January_2020.pdf

INFECTION INVASIVE À PNEUMOCOQUE : COMPOSITION DES VACCINS

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 séroroupe 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13>

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE : LA MALADIE

AGENT PATHOGÈNE

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 (54%), C (16%), Y (13%) et W135 (17%) sont les plus fréquentes en France en 2018/2019. La fréquence des sérotypes varie en fonction de l'année, de la couverture vaccinale et des régions du monde : par 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, par suite d'un contact proche (< 1m) 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. [1][4]

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-encéphalique.

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 depuis 2013 oscille entre 9 et 12% (55 décès en 2019) et varie selon le sérotype : 7 % pour les IIM de sérogroupe B, 13 % pour les IIM de sérogroupe C et 8% pour les IIM de sérogroupe Y. La létalité des IIM W était significativement plus élevée que la létalité observée pour les autres sérogroupe : 15 à 30%. Le taux de létalité pourrait atteindre 50% en cas d'absence de traitement. [4][7]

EPIDÉMIOLOGIE

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

Depuis une vingtaine d'années, l'incidence annuelle des IIM se situe entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. Le sérotype B est prédominant (54% des cas) avec cependant une proportion qui diminue d'années en année en faveur des autres sérotypes, notamment le sérotype W en seconde place (17% des cas), dont la létalité est plus élevée. [4]

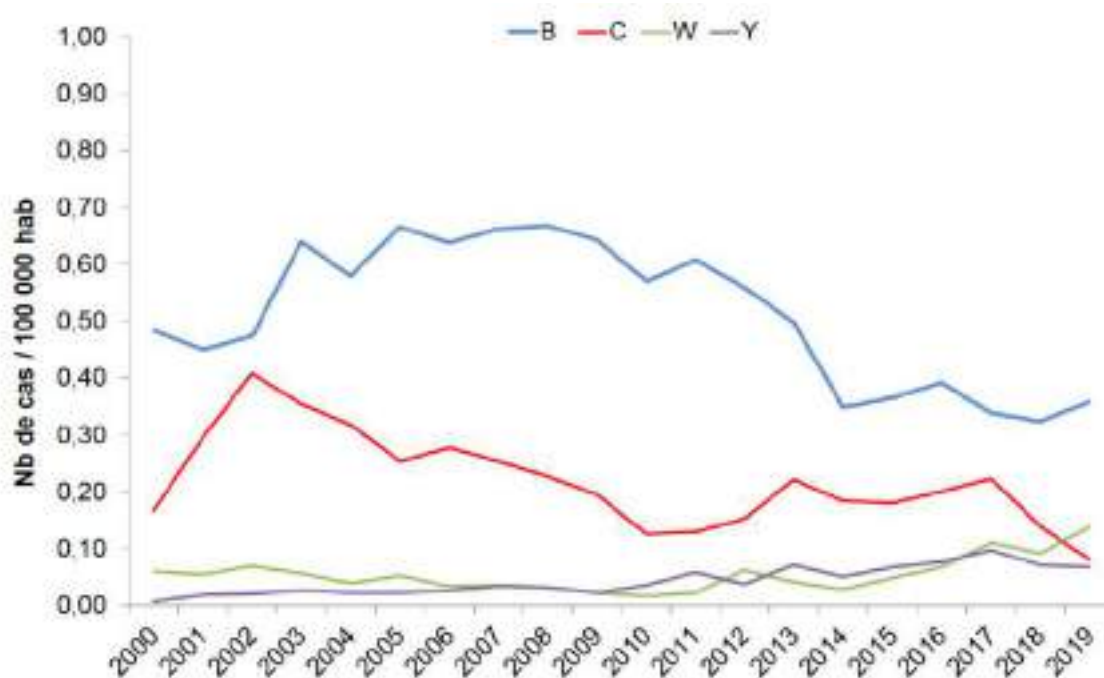


Figure 6 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019

[4]

En 2019, on relève 459 cas d'IIM, soit 0,69/100 000 hab. Après correction pour la sous-déclaration, le taux est estimé à 0,76 / 100 000 habitants.

Les taux de notification par année d'âge montrent 3 pics (exemple en 2019) :

- Chez les **enfants de moins de 4 ans**, avec respectivement :
 - Chez les enfants de moins de 1 an 65 cas, soit 9,1 cas / 100 000 habitants de méningite tout sérotype.
 - Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans 62 cas, soit 2,0 cas / 100 000 habitants de méningite tout sérotype.
- Chez les **jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans** 93 cas, soit 1,2 cas / 100 000 habitants de méningite tout sérotype.

- Chez les **personnes âgées de 90 ans et plus** 15 cas, soit 1,9 / 100 000 habitants de méningite tout sérotype. En effet, la proportion de cas d'IIM chez les plus de 60 ans est passée de moins de 10% avant 2010, à plus de 20% depuis 2017.

On constate une saisonnalité des IIM, le pic annuel en France étant généralement observé en février ou mars. [4][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. [4][9]

Dans le monde

Le **sérotype A** est à l'origine d'épidémies touchant des centaines de milliers de personnes dans la « ceinture africaine de la méningite ».

Le **sérotype 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** étaient principalement isolés dans certains pays d'Afrique. Entre 2013 et 2017, l'incidence des IIM à sérotype W a augmenté dans certains pays européens, atteignant 0,37/100 000 habitants en Angleterre en 2015 et 0,47/100 000 habitants en 2017 aux Pays-Bas, qui ont modifié leur calendrier vaccinal pour y ajouter une dose de vaccin ACWY. [8][10]

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 » :

- 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 plus de 80% dus au sérotype A et responsables d'environ 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.

- En 2021, la moitié des 26 pays de la « ceinture de la méningite » avait introduit la vaccination contre le méningocoque de sérotype A et la quasi-totalité des pays avaient mené des campagnes de prévention. Ainsi, dans les populations vaccinées, l'incidence de la méningite du sérotype A a diminué de plus de 99 % et aucune infection de sérotype A n'a été reportée depuis 2017.

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 2020, la couverture vaccinale contre le méningocoque C était estimée à 89,9% chez les 24 mois, 75.5 % chez les 5-9 ans, 59,2% chez les 9-14 ans, 37.8% chez les 15-19 ans, 23.6% chez les 20-25 ans. Ces chiffres sont en augmentation constante depuis 2011. [3]

Dans le monde

Pas de donnée disponible 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]

SOURCES

Littérature grise

1. Institut Pasteur [Internet]. La maladie - Recommandations CNR Méningocoques et *haemophilus influenzae* ; [cité le 27 mai 2022]. Disponible : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/la-maladie-recommandations>
2. Accueil [Internet]. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérotype W en France. Point au 30 juin 2019 ; [cité le 27 mai 2022]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-du-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>

3. Accueil [Internet]. Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge ; [cité le 27 mai 2022]. Disponible :
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>
4. Accueil [Internet]. Les infections invasives à méningocoque en France en 2019 ; [cité le 27 mai 2022]. Disponible :
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>
5. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
6. Méningites et septicémies à méningocoque [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-et-septicemies-a-meningocoque>
7. Number of suspected meningitis cases reported [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/number-of-suspected-meningitis-cases-reported>
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>
10. Stuart J. Defeating meningitis by 2030: :68.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE : EFFICACITÉ DES VACCINS

Introduction

LES DIFFÉRENTS VACCINS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE

Les vaccins polysidiques

Les limites des vaccins polysidiques non conjugués 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. Au contraire, les vaccins conjugués permettent une efficacité vaccinale avant 2 ans (reconnaissance par le système T-dépendant) ainsi qu'une action sur le portage du méningocoque.

Vaccins monovalents : en France, 2 vaccins conjugués contre le méningocoque C existent : Menjugate® et Neisvac®.

Vaccins tétravalents : 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 conjugués tétravalents sont actuellement disponibles : Menveo® et Nimenrix®. [4], [8]

Les vaccins protéiques

La protéine pseudo virale d'intérêt est produite grâce à des cellules (bactéries, plante, cellule de mammifère ...) génétiquement modifiées pour exprimer la séquence de génome viral. Cette protéine, une fois purifiée et intégrée au vaccin, permettra d'induire une immunité contre le pathogène qui exprimera la même protéine. En France, 2 vaccins protéiques contre le méningocoque de sérotype B sont disponibles en 2022 : 4CMenB commercialisé sous le nom Bexsero®, recommandé dès 2 mois, et MenBFHbp appelé Trumenba®, utilisable à partir de 10 ans. [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.

Étant 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf
4. *Méningites et septicémies à méningocoques* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
5. *2017-0031.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
6. HCSP. *Vaccination antiméningococcique C* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 sérotype C* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
9. wer8647.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241847>
10. Immunogénicité des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenicite-des-vaccins/>

Effacité du vaccin

EFFICACITÉ CONTRE LE MÉNINGOCOQUE B : DONNÉES ISSUES DES REVUES ET MÉTA- -ANALYSES

La revue de littérature et méta analyse de Mc Millan *et al.*, publiée en 2021, évalue l'efficacité des vaccins antiméningococciques dans la prévention des infections invasives à méningocoque (IIM) et sur portage pharyngé de *N. meningitidis*. Les auteurs retrouvent, pour le méningocoque B : [3]

- 2 études portant sur un vaccin contre le 4CMenB (Bexsero®) étaient éligibles pour l'examen, l'une d'entre elles présentait de larges intervalles de confiance pour l'OR allant de 0,01 à 3,31. Une analyse de séries chronologiques interrompues comparant le nombre de cas d'IIM du groupe B avant et après l'introduction d'un programme de vaccination des nourrissons par le 4CMenB au Royaume-Uni a fait état d'une réduction de 75 % (63 cas observés contre 253 cas attendus ; rapport des taux d'incidence, 0,25 [IC 95 % : 0,19-0,36]) chez les enfants âgés de 9 semaines à moins de 3 ans.
- Concernant le portage pharyngé, le vaccin 4CMenB n'a pas eu d'effet significatif sur le portage tous sérotypes confondus (3 études, RR 1,00 [IC 95 % : 0,70-1,43]) ou le portage du sérotype B uniquement (3 études, RR 1,12 [IC95 % : 0,90-1,40]). De manière similaire pour le vaccin MenBFHbp (Trumenba®), chez les participants vaccinés, il n'y a pas eu de réduction du portage de *N. meningitidis* tous sérotypes confondus (2 études, RR 1,27 [IC 95 %: 1,01-1,60]) ni du groupe B (deux études, RR 0,98 [IC 95 %: 0,53-1,79]).

La revue systématique de Nwogu *et al.*, publiée en 2021 évalue le coût efficacité de différents schémas de vaccination contre le méningocoque B. Les auteurs ne retrouvaient pas de rapport coût efficacité acceptable, quel que soit le schéma vaccinal, chez les nourrissons, chez les adolescents ou avec une stratégie combinant les deux. [2]

- Estimations coût efficacité en prenant en compte l'immunité de groupe : la modélisation de l'effet de groupe a permis d'obtenir un impact épidémiologique plus important en terme de nombre de cas de méningite / décès évités. L'estimation du rapport coût efficacité était plus favorable, mais toujours au-dessus des limites supérieures généralement acceptées.
- La vaccination systématique des nourrissons a été considérée comme la stratégie la plus efficace à court terme, tandis que la vaccination combinée des nourrissons et des adolescents a apporté des avantages maximaux à long terme pour la santé.
- Les stratégies pour les nourrissons commençant plus tôt dans la vie, présentaient des avantages plus importants que les programmes retardés, avec ou sans effets de troupeau.
- En supposant qu'il n'y ait pas de protection collective, la vaccination systématique des nourrissons offrait le meilleur rapport coût efficacité, tandis que la vaccination des adolescents seuls avait le rapport coût efficacité le plus élevé et a permis d'éviter le moins de cas de méningite à méningocoque B.

La revue systématique de Gidengil *et al.*, publiée en 2020 et mettant à jour la méta analyse de 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants, les adultes et les femmes enceintes aux États-Unis. 338 publications portant sur les effets secondaires des différents vaccins recommandés aux USA ont été incluses. [1]

- Dans les études concernant des enfants :
 - Sur 2 études, les auteurs ne retrouvent pas de preuve d'un risque accru d'anaphylaxie ou de réaction allergique systémique (RR 0,56 ; IC95% 0,00, 34735108). Ils précisent que l'estimation du risque était imprécise en raison de l'absence de cas dans les groupes vaccinés et non vaccinés (0/198 vs 0/121 ; 0/992 vs 0/501).
 - Il n'y avait pas de preuve d'un risque accru d'événements liés au système reproducteur (RR 0,89 ; IC 95%: 0,01, 65,20) retrouvé dans 3 études ; l'estimation du risque était imprécise en raison de la petite taille des échantillons et du peu ou de l'absence de cas dans les groupes vaccinés et non vaccinés.
 - Il n'y avait aucune preuve d'un risque accru d'asthme, de décès ou de convulsions.
- Les preuves étaient insuffisantes pour tirer des conclusions sur les principaux effets indésirables sur la base d'études portant uniquement sur des adultes.

La revue de littérature de Alderfer *et al.*, publiée en 2019 étudie l'immunogénicité et la sécurité des vaccins administrés en concomitance avec les différents vaccins contre le méningocoque B, C et ACWY. [4]

- Un seul essai contrôlé randomisé a examiné l'administration concomitante du vaccin MenB-FHbp avec un des vaccins DTP ou MenACWY-D en comparant l'immunogénicité de ces derniers avec celle obtenue lors de l'administration individuelle de chaque vaccin. Les critères de non-infériorité ont été remplis pour les 6 antigènes Tdap et les 4 souches MenACWY testés.
- Les évaluations de sécurité pour cette étude ont indiqué que les réactions locales et les événements systémiques (effets de gravité légère ou modérée), étaient plus fréquents lorsque le MenB-FHbp était administré, indépendamment de son administration concomitante.
- Deux études ont évalué l'immunogénicité de vaccins non méningococciques, DTP et HPV quadrivalent (HPV4) respectivement administrés de manière concomitante avec le vaccin MenB-FHbp. Pour le vaccin DTP, les critères de non-infériorité ont été remplis pour les 9 antigènes du Tdap/IPV en cas d'administration concomitante. Les résultats d'immunogénicité pour le vaccin HPV4 étaient similaires, voire supérieurs, à ceux des plus grandes études d'homologation du vaccin.

La revue descriptive de Balmer *et al.*, publiée en 2018, résume les données évaluant l'effet de la vaccination contre le méningocoque sur le portage. [5]

- Dans un essai clinique randomisé mené en Angleterre, le portage a été évalué chez 2 954 étudiants universitaires âgés de 18 à 24 ans avant et après l'administration de 2 doses de 4CMenB (n = 974), d'une dose de MenACWY-CRM (n = 981) ou de 2 doses du vaccin témoin.
 - La prévalence du portage un mois après la vaccination n'était pas significativement différente entre les personnes ayant reçu le vaccin 4CMenB ou le vaccin témoin (9 % et 8 %, respectivement).
 - Trois mois après la vaccination, les taux de portage chez les sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB ont diminué de manière significative par rapport aux sujets ayant reçu le vaccin témoin pour tous les sérotypes de *N. meningitidis* (réduction de 18,2 % [IC 95 % : 3,4-30,8]), le sérotype CWY (réduction de 28,5 % [IC 95 % : 2,8-47,5]) et les groupes capsulaires BCWY et CWY (réduction de 26,6 % [IC 95 % : 10,5-39,9] et de 29,6 % [IC 95% : 8,1-46,0], respectivement). Les auteurs notent cependant que les taux de portage du groupe capsulaire B ou des types de séquences du groupe capsulaire B associés à des maladies n'ont pas diminué de façon significative.

La revue de littérature et méta analyse de Flacco *et al.*, publiée en 2018, étudie l'immunogénicité immédiate et prolongée du vaccin 4CMenB chez les enfants et les adolescents ainsi que sa sécurité. Les auteurs ont étudié l'immunogénicité pour quatre souches de référence de *Neisseria meningitidis* du sérotype B (44/76-SL, 5/99, NZ98-254 et M10713) à différents intervalles après un schéma initial de vaccination de 3 doses chez les nourrissons et 2 doses chez les adolescents, puis 1 dose booster. [6]

- Dans les analyses en intention de traiter, la proportion globale d'enfants et d'adolescents ayant obtenu une séroconversion 30 jours après le traitement primaire par 4CMenB était de plus de 90% pour les 4 souches testées.
- Six mois après le schéma initial, l'immunogénicité est restée "adéquate" à "élevée" contre les trois souches testées chez les adolescents ($\geq 77\%$) et contre deux des quatre souches chez les enfants ($\geq 67\%$).
- L'incidence des effets indésirables graves et potentiellement liés au vaccin chez les personnes ayant reçu le 4CMenB était faible (5,4 pour 1000 individus), mais était significativement plus élevée que celle des vaccins courants (1,2 pour 1000 individus). Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés étaient les convulsions fébriles, l'arthrite et la maladie de Kawasaki. Le 4CMenB a augmenté de manière significative le risque de fièvre, de douleur au point d'injection et de tout effet indésirable local ou systémique par rapport aux vaccins de routine.

EFFICACITÉ CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C : DONNÉES ISSUES DES REVUES ET MÉTA -ANALYSES

La revue de littérature et méta analyse de Mc Millan *et al.*, publiée en 2021, évalue l'efficacité des vaccins antiméningococciques dans la prévention des IIM et du portage pharyngé de *N. meningitidis*. Les auteurs retrouvent, concernant le méningocoque C : [3]

- Les auteurs trouvaient une réduction significative des IMM du groupe C après l'introduction d'un vaccin monovalent contre le sérotype C chez des populations âgées entre 2 mois et 24 ans (4 études, OR 0,13 [IC 95 %, 0,07-0,23], I² =13,6 % [IC 95 %, 0-87 %]).
- Les auteurs trouvaient également une diminution significative du portage de *N. meningitidis* (RR 0,50 [IC 95 %, 0,26-0,97]).

La revue de littérature de Alderfer *et al.*, publiée en 2019 étudie l'immunogénicité et la sécurité des vaccins administrés en concomitance avec les différents vaccins contre le méningocoque B, C et ACWY. [4]

- Une étude de 2002 a comparé l'administration concomitante de l'un des trois vaccins contre le méningocoque C avec un rappel de diphtérie et tétanos chez les adolescents. Cette étude retrouvait une réponse plus importante pour les anticorps aux anatoxines tétaniques ou diphtériques en fonction du vaccin contre le méningocoque utilisé.

La revue descriptive de Balmer *et al.*, publiée en 2018, résume les données évaluant l'effet de la vaccination contre le méningocoque sur le portage. [5]

- La prévalence du portage du sérotype C chez les étudiants âgés de 15 à 19 ans a été évaluée dans le cadre de 3 enquêtes transversales menées lors de l'introduction du vaccin du MenC en 1999, puis en 2000 et 2001, respectivement). Au total, environ 16 000 étudiants ont, chaque année, participé aux enquêtes. Avec une couverture vaccinale >90% en 2001, les résultats ont montré une augmentation du portage de *N. Meningitidis*, tous stéréotypes confondus : 16,7 %, 17,7 % et 18,7 % en 1999, 2000 et 2001, respectivement ; rate ratio [2001:1999] = 1,12, P<0,001). Cependant, le portage du sérotype C a diminué significativement au cours de cette même période : 2,51 %, 0,72 % et 0,48 % en 1999, 2000 et 2001 Rate ratio [2001 : 1999] = 0,19 [IC à 95 %, 0,11-0,33] ; P<0,001).

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 : [10]

- 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 pré-scolaire est de 83% mais diminue avec le temps (31% 4 ans après la vaccination) ; l'efficacité vaccinale à court terme des adolescent 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. [9]

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 séro-groupes.

Les auteurs concluent que, comme pour le vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* 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. [7]

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. [8]

- 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

La HAS a publié en juin 2021 de **nouvelles recommandations sur la stratégie de prévention des infections à méningocoque B** basée sur les données scientifiques les plus récentes. Leur argumentaire prenait en compte plusieurs critères : [12]

- Les caractéristiques des infections invasives méningococciques (IIM) dont la **morbi-mortalité reste élevée**, en l'absence d'alternative préventive à la vaccination. Plus particulièrement pour les IIM dues au sérotype B, la HAS a pris en compte les données épidémiologiques des dernières années en excluant celles marquées par les mesures de confinement.
- Les caractéristiques du vaccin Bexsero®, notamment la simplification du schéma de vaccination qui facilite le recours à la vaccination, plus particulièrement chez le nourrisson, sans modifier les données d'immunogénicité. Les données observationnelles montrant une efficacité en vie réelle du vaccin Bexsero® en Angleterre, au Portugal et en Italie, avec toutefois une incertitude sur le niveau d'efficacité, ont été prises en compte. De même pour les données montrant un impact potentiel de la vaccination sur d'autres souches de méningocoques, notamment les infections à sérotype W. La HAS a également pris en compte les données montrant l'absence d'impact de la vaccination sur le portage du méningocoque de sérotype B et par conséquent une absence d'impact sur l'immunité de groupe.

- Une analyse coût-efficacité sur des programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents a été menée en prenant en compte les nouvelles données sur l'incidence des IIM mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM à sérotype W. Les analyses confirment que la mise en place de ce programme de vaccination aurait un rapport coûts/bénéfices élevé, même en prenant en considération les hypothèses les plus favorables à la vaccination.

Le HCSP a publié en décembre 2016 un avis concernant la vaccination antiméningocoque C. [11]

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 antiméningococcique 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.[13]

SOURCES

Revue systématique et méta-analyses

1. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
2. Nwogu IB, Jones M, Langley T. Economic evaluation of meningococcal serogroup B (MenB) vaccines: A systematic review. *Vaccine*. 15 avr 2021;39(16):2201-13. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
3. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2 août 2021;73(3):e609-19. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
4. Alderfer J, Srivastava A, Isturiz R, Burman C, Absalon J, Beeslaar J, et al. Concomitant administration of meningococcal vaccines with other vaccines in adolescents and adults: a review of available evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2205-16. (Prisma ●●○● ; Amstar ●●○)
5. Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 4 mai 2018;14(5):1118-30. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
6. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. avr 2018;18(4):461-72. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
7. 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 ●●○)
8. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2005;5(1):21-30. (Prisma●○○○ ; Amstar ●○○)
9. 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 ●○○)
10. 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

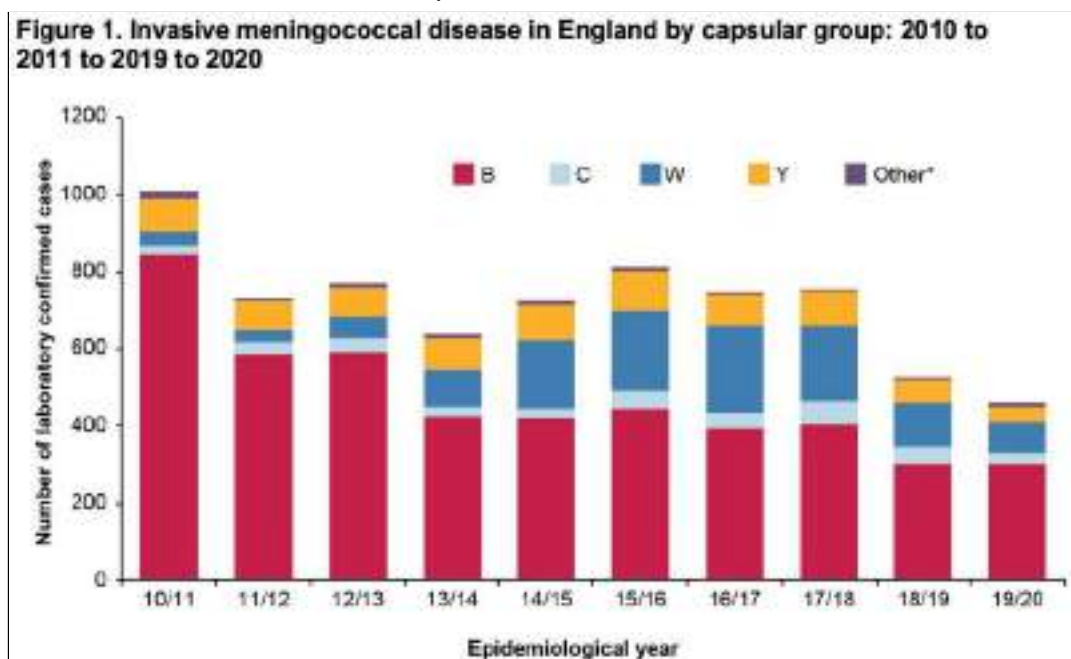
11. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
12. Haute Autorité de Santé [internet]. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de BEXSERO® ; [cité le 25 mai 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero
13. wer8647.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241847>

Les différentes stratégies vaccinales

LE MODÈLE DU ROYAUME UNI

L'évolution du modèle du Royaume-Uni [2], [5], [8]

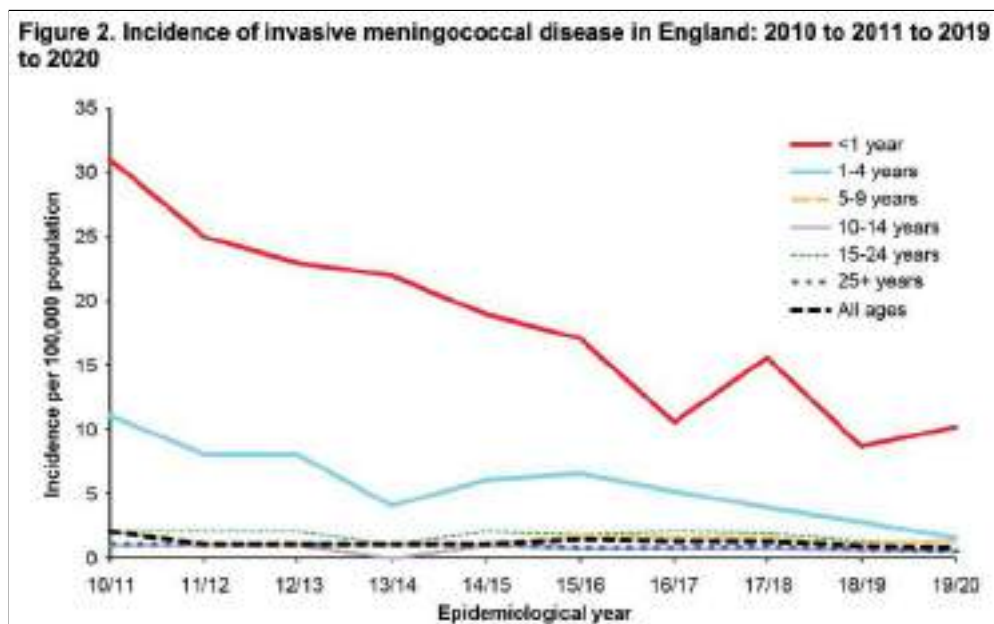
- La vaccination contre le méningocoque C a été justifiée devant l'augmentation des infections invasives à méningocoques C.
- 1999 : vaccination de routine (à 2, 3 et 4 mois) + vaccination de rattrapage (de 1 à 18 ans); obtention rapide d'une couverture > à 90%.
- 2002 : vaccination de routine (à 2, 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).
- Depuis 2016 : vaccination contre le méningocoque B (schéma à 2 et 4 mois) + 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). [9]

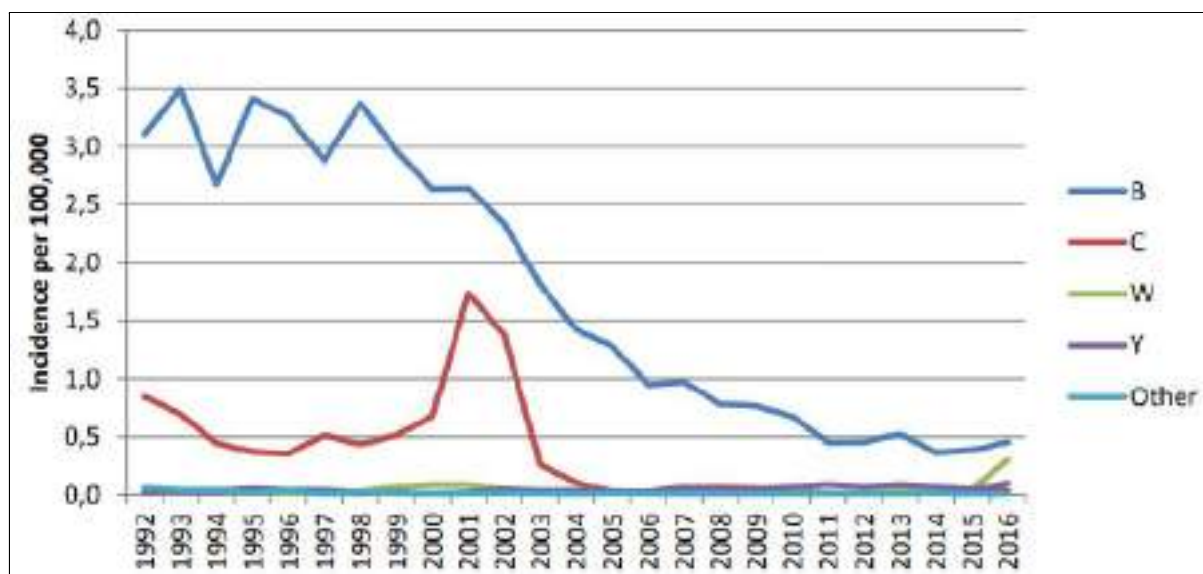
Efficacité de la politique vaccinale



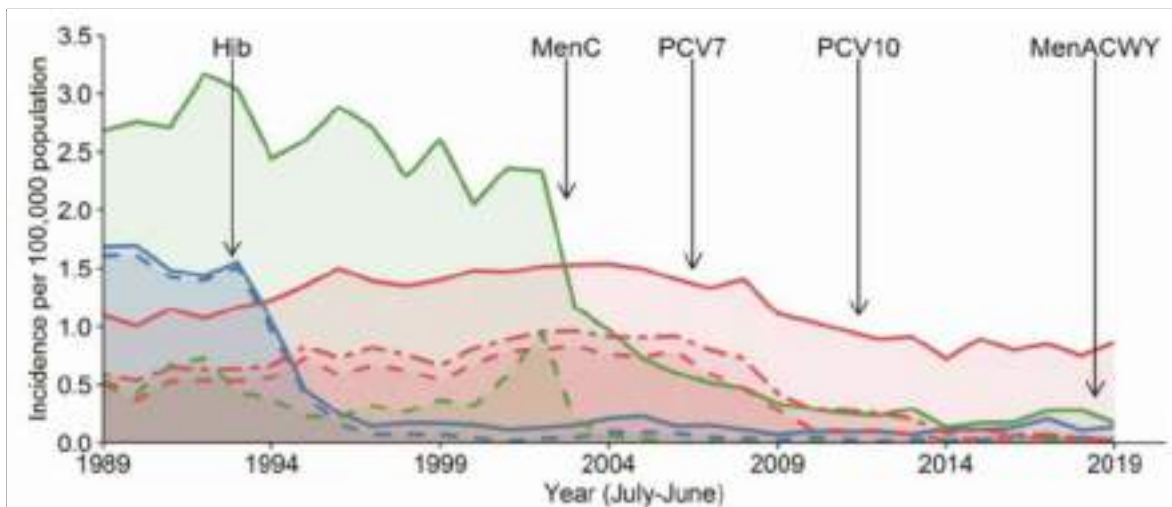
Suite aux campagnes de vaccination, le taux d'infections invasives à méningocoques C confirmées a chuté de plus de 90% dans tous les groupes d'âge ciblés par la vaccination. Les autres classes d'âge, non ciblées par la vaccination, ont également bénéficié d'une réduction de ce taux d'environ deux-tiers 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][8]

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, la vaccination contre le sérotype B étant disponible mais n'étant pas intégrée au calendrier vaccinal. 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).



Depuis 2015, les Pays Bas connaissent une importante augmentation des cas d'IMM à sérotype W, particulièrement sévères, touchant principalement les adolescents et jeunes adultes (15-25 ans) ainsi que les sujets âgés (> 65 ans). En 2018, le sérotype W représentait 50% des IMM et le nombre de décès a atteint un pic avec 29 décès, alors que depuis 2003, le nombre de décès dû à une IMM à méningocoque ne dépassait pas 12/an. Le vaccin monovalent contre le sérotype C a donc été remplacé par le vaccin contre ACWY à 14 mois et un rappel ACWY a été instauré à 14 ans. [7][10]

Les données disponibles en 2022 concernent l'année 2019, le recul n'est pas suffisant pour juger de l'efficacité des modifications du calendrier vaccinal débutées en 2018.

[14] *Graphique* : incidence de la méningite bactérienne et impact de la vaccination aux Pays Bas : *Neisseria meningitidis* (vert), *Haemophilus influenzae* (bleu) et *Streptococcus pneumoniae* (rouge) entre juin 1988 et juillet 2019. Les lignes verticales noires représentent le moment de la mise en œuvre de chaque vaccin.

LA STRATÉGIE FRANÇAISE EN 2009

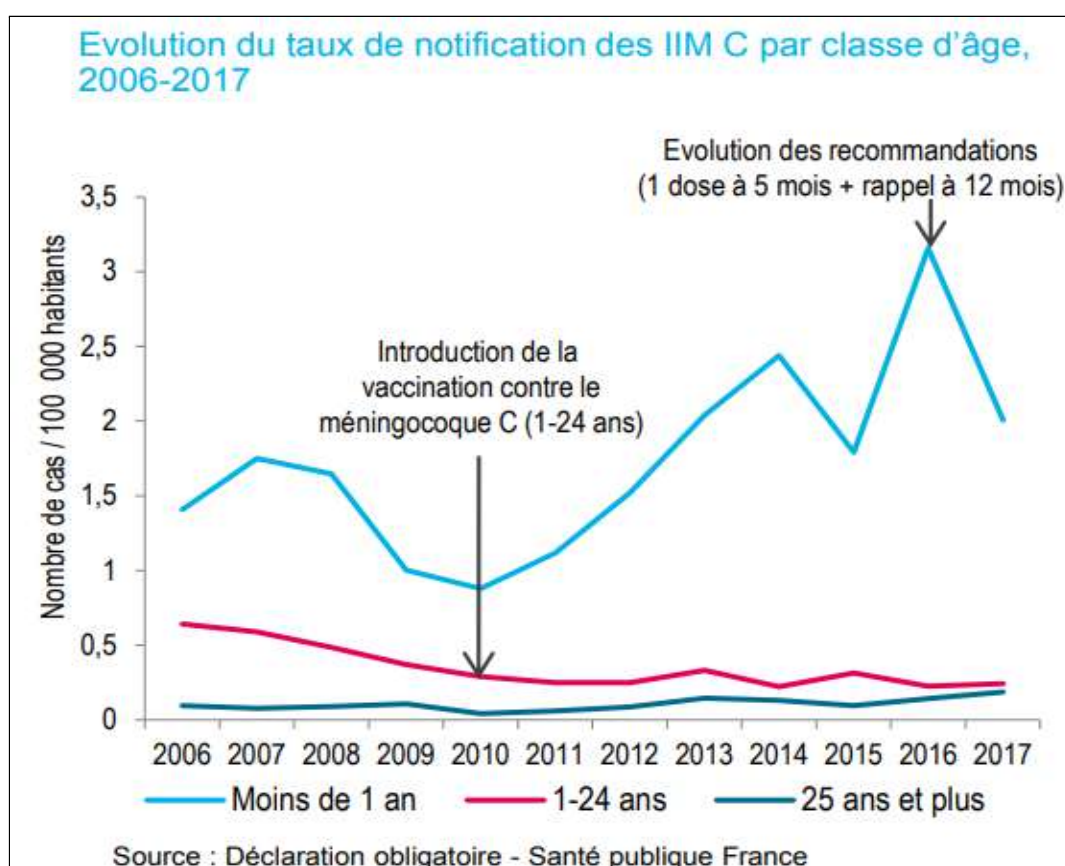
Contrairement aux autres pays, la vaccination contre le méningocoque a été introduite plus tardivement en France. En 2002, le HCSP ne recommandait pas l'introduction du vaccin contre le méningocoque C dans le calendrier vaccinal, étant donné l'incidence considérée comme faible, l'incertitude sur les 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 antiméningocoque 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 sérogroupe**s 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]

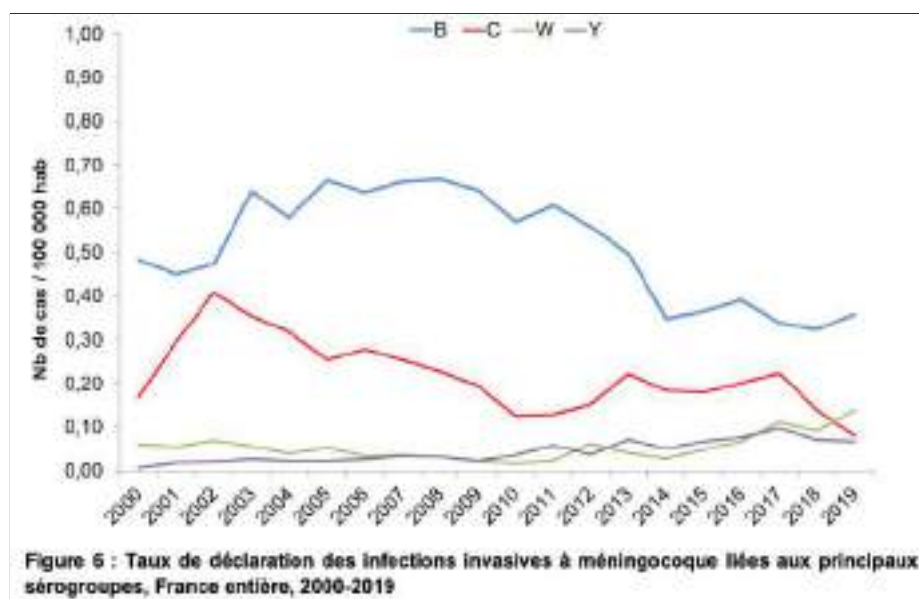
ECHEC DE LA POLITIQUE VACCINALE FRANÇAISE 2009-2016



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).

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]

Depuis 2011, la couverture vaccinale ne cesse de s'améliorer : en fin 2020, 89.9% des nourrissons de moins de 24 mois ont été vaccinés. [3]

STRATÉGIE VACCINALE FRANÇAISE DE 2017 À 2021

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]

NOUVELLE STRATÉGIE VACCINALE FRANÇAISE EN 2021

La HAS, dans son communiqué de presse du 22 juin 2021, recommande la vaccination contre le méningocoque de sérotype B avec le vaccin Bexsero® (seul vaccin ayant l'AMM chez les nourrissons en France), chez tous les nourrissons à partir de 2 mois avec un schéma vaccinal de 2 doses à 2 mois d'intervalle puis une dose de rappel. [12][13]

Cette nouvelle recommandation est justifiée par le fait que les infections à sérotype B sont prédominantes, malgré la baisse d'incidence constatée depuis 2011, sans explication retrouvée.

La HAS précise que les données provenant d'études observationnelles et d'essais randomisés n'ont pas montré de diminution du portage oro pharyngé du méningocoque B à la suite de la vaccination avec Bexsero®. De fait, elle ne permettrait pas d'acquérir une immunité de groupe. Cependant, les données provenant de pays ayant déjà implémentés cette vaccination, au Royaume Uni, en Italie et au Portugal notamment, montrent une efficacité du vaccin en vie réelle de 50 à 99%, ainsi que la persistance d'anticorps protecteurs après l'âge de 4 ans. Certaines études suggèrent également une efficacité sur les sérotypes W, qui est actuellement le deuxième sérotype le plus fréquent après le B. La vaccination contre le méningocoque B n'est pas obligatoire, elle est recommandée et a été intégrée au calendrier vaccinal 2022. Le vaccin est pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65%.

SOURCES

Littérature grise

1. *Données épidémiologiques / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-d-u-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>*
2. *Green_Book_Chapter_22.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. 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 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>*
4. *RIVM. The National Immunisation Programme in the Netherlands Developments in 2012 [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>*
5. *HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. [cité 27 mai 2022]. 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 sérotype C [Internet]. [cité 27 mai 2022]. 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 27 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
 8. Meningococcal disease: laboratory confirmed cases in England in 2019 to 2020 [Internet]. GOV.UK. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2019-to-2020>
 9. NHS vaccinations and when to have them [Internet]. nhs.uk. 2019 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them/>
 10. Vaccination schedule English: Which vaccines will my child receive? | Rijksvaccinatieprogramma.nl [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/documenten/vaccination-schedule-english>
 11. SPF. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérotype W en France. Point au 30 juin 2019 [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-du-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>
 12. bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf
 13. Méningocoques B : la HAS recommande la vaccination des nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273097/fr/meningocoques-b-la-has-recommande-la-vaccination-des-nourrissons
 14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 28 nov 2020;73(5):e1099-107.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE : COMPOSITION DES VACCINS

Les vaccins recommandés en population générale en France sont monovalents.

Les vaccins contre le sérotype C sont composés d'oligosides ou de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* de sérotype 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]

Le vaccin contre le sérotype B recommandé chez les nourrissons Bexsero® est composé de plusieurs protéines recombinantes de *Neisseria meningitidis* groupe B (protéine de fusion recombinante NHBA, fHbp).

Les vaccins tétravalents contre les sérotypes ACWY disponibles en France, ainsi que le vaccin monovalent contre le sérotype B Trumenba®, ne sont actuellement pas recommandés en population générale et ne sont donc pas décrits dans le tableau ci-dessous. Leur composition peut être retrouvée sur le site Mes-vaccins.net. [2]

Composition des vaccins anti-méningocoque C : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Neisvac	Polyside (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) sérotype 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⁺)

Composition du vaccin anti-méningocoque B : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
Bexsero (4CMenB)	Protéine de fusion recombinante NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B : 50 µg Protéine recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B : 50 µg Protéine de fusion recombinante FHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B : 50 µg Vésicules de membrane externe (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B : 25 µg	<ul style="list-style-type: none">• Chlorure de sodium ;• Histidine ;• Saccharose ;• Eau ppi.	Hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al ₃₊)

SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>

ROUGEOLE

ROUGEOLE : MALADIE

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]

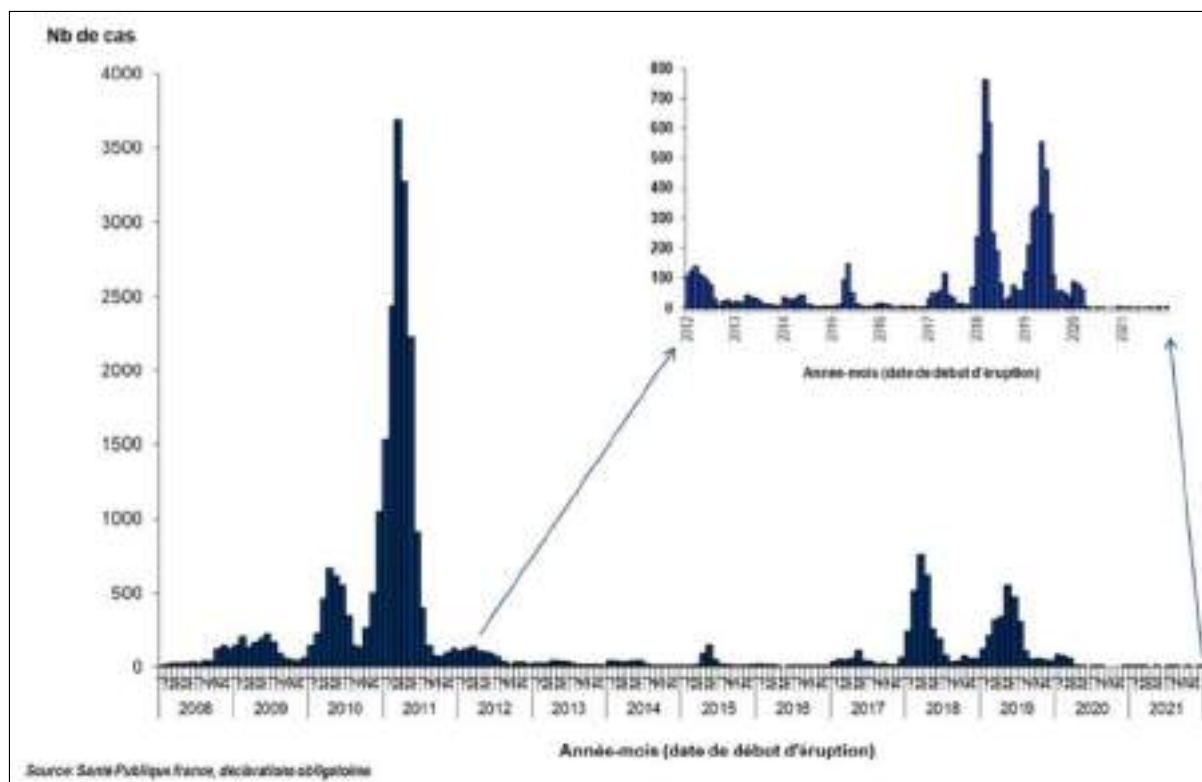
- Les enfants de moins de 5 ans ;
- Les adultes de plus de 20 ans ;
- Les femmes enceintes ;
- Les sujets immunodéprimés.

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 près de 15 000 cas). [2]

Ainsi, de 2008 à 2020, on dénombre plus de 30 000 cas de rougeoles déclarés. Parmi eux, plus de 1 700 personnes ont présenté une pneumopathie grave, 42 une complication neurologique (39 encéphalites, 1 myélite, 2 Guillain-Barré) et 26 sont décédés. [4]

Alors qu'une diminution du nombre de cas a eu lieu de 2012 à 2016, une **recrudescence est constatée depuis novembre 2017**, avec 2921 cas déclarés 2018 et 2636 en 2019. Lors de l'épidémie en Nouvelle-Aquitaine en 2018, 89% des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés.

L'incidence la plus élevée concernait des sujets de moins de 1 an (30.7 cas / 100 000 habitants). Le graphique ci-dessus représente le nombre de cas de rougeole entre 2008 et 2021. [7]

Lors des recrudescences, 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.[7] 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]

Une revue systematique de littérature réalisée par Wilder Smith *et al.*, publiée en mars 2020, s'est intéressée aux **attitudes et croyances des parents à l'égard du vaccin contre la rougeole qui pourraient expliquer les résurgences d'épidémies** de ces dernières années.[10] Elle a permis de mettre en évidence **six points clés** expliquant l'hésitation vaccinale : les facteurs liés au vaccin contre la rougeole, les facteurs liés à la rougeole, les facteurs liés à la confiance, les facteurs sociaux, les facteurs pratiques et les facteurs liés aux connaissances. Ces six thèmes peuvent être classés en trois catégories principales : confiance, complaisance et commodité.

- Dans la catégorie confiance, les auteurs mettent en évidence que les parents acceptant le vaccin et ceux hésitant n'utilisaient pas les mêmes sources de connaissances : le pédiatre et les professionnels de santé pour les acceptants et la couverture médiatique, internet et les informations non spécialisées pour les hésitants. Les parents hésitants se sentaient poussés à se faire vacciner par crainte d'être jugés par leurs pairs qui avaient été vaccinés. Les principales préoccupations des parents réfractaires et hésitants à la vaccination étaient la peur des effets indésirables résultant de la vaccination ROR, (notamment la relation avec l'autisme, mentionnée dans neuf des études (45%)) ainsi que des inquiétudes concernant les vaccins combinés, la peur des aiguilles et de la douleur, et le jeune âge pour l'administration du ROR.
- Dans la catégorie "complaisance", la perception de la gravité était différente chez les parents acceptant et hésitant, ces derniers considérant la rougeole comme une maladie à faible risque et non grave. Ils préféraient le développement naturel du système immunitaire ou privilégiaient les mesures naturelles pour éviter la rougeole. D'autre part, les parents acceptants percevaient la rougeole comme grave et se sentaient responsables de protéger leur enfant et la communauté.
- Enfin, dans la catégorie commodité, l'étude retrouve que le coût n'était pas un problème car le ROR est couvert par les programmes nationaux d'immunisation, sauf pour les populations nomades.

Bien que cette étude se soit intentionnellement concentrée sur les attitudes des parents à l'égard des vaccins contre la rougeole à la lumière de la crise actuelle de la rougeole en Europe, de nombreux résultats ont été mis en parallèle avec les études systématiques sur les attitudes concernant les vaccins généraux pour enfants en Europe. La principale différence était la crainte unique du ROR et de l'autisme.

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 2020 de rougeole est **supérieur à 150 000**. Le nombre réel est bien plus important puisque l'OMS estime que la rougeole était responsable en 2018 d'environ 140 000 décès, majoritairement chez des enfants de moins de 5 ans. [1], [10]

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 États-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... ».

En 2010, l'OMS a fixé trois objectifs à atteindre d'ici 2015 en vue de l'éradication future de la rougeole :

- Augmenter la couverture systématique par la première dose de vaccin contre la rougeole de plus de 90% au niveau national et de plus de 80% dans chaque région ;
- Réduire et maintenir l'incidence annuelle de la rougeole à moins de 5 cas par million ;
- Réduire la mortalité estimée due à la rougeole de plus de 95 % par rapport à l'estimation de 2000.

En 2012, l'OMS a fixé l'objectif d'éliminer la rougeole dans quatre de ses régions d'ici 2015 et dans cinq régions d'ici 2020.

En 2018, l'effort mondial pour améliorer la couverture vaccinale a permis de **réduire de 73 % le nombre de décès**. De 2000 à 2018, la vaccination contre la rougeole a permis d'éviter environ 23,2 millions de décès. Cependant, en raison d'une faible couverture à l'échelle nationale ou dans certaines communautés, de multiples régions ont été frappées par d'importantes flambées de rougeole en 2018, causant de nombreux décès.

Sur la base des tendances actuelles de la couverture vaccinale et de l'incidence de la rougeole, le Groupe consultatif stratégique d'experts en vaccination (SAGE) de l'OMS a conclu que l'élimination de la rougeole est grandement menacée, et que la maladie a resurgi dans un certain nombre de pays qui étaient parvenus à l'éliminer ou qui en étaient proches. [10]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En 2018, 90.9% des enfants de 24 mois ont reçu au moins une dose de vaccin contre la rougeole et 83.4% ont reçu les deux doses. Lors de l'année scolaire 2014-2015, 97,7% des enfants âgés de 11 ans avaient reçu une dose de vaccin et 93.2% avaient reçu 2 doses.[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

Littérature grise

1. *Measles - number of reported cases* [Internet]. Who.int. [cité 27 mai 2022]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/measles---number-of-reported-cases>
2. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. *Measles | For Healthcare Professionals | CDC* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
4. *OMS | Couverture vaccinale* [Internet]. WHO. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>

5. Rougeole [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/rougeole>
6. Rougeole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/la-maladie/#tabs>
7. Rougeole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/donnees/#tabs>
8. *wer7914measles_April2004_position_paper.pdf* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/232447>
9. *wer9106.pdf* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254288>
10. WHO | Measles [Internet]. WHO. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>

Revue systématique

11. Wilder-Smith AB, Qureshi K. Resurgence of Measles in Europe: A Systematic Review on Parental Attitudes and Beliefs of Measles Vaccine. *J Epidemiol Glob Health*. mars 2020;10(1):46-58. (Prisma ●●○○ / Amstar ●●○)

ROUGEOLE : EFFICACITÉ DES VACCINS

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.[6]

C'est en 1963 que les premiers vaccins antirougeoleux ont été homologués. 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]

Le 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 la rubéole congénitale 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 73% entre 2000 et 2018 (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®).

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

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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 [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole>
4. Rougeole Pour les professionnels de la santé | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
5. Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. 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 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
7. wer9106.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf>
8. 0407_rougeole.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://medphar.univ-poitiers.fr/wp-content/uploads/sites/169/2019/10/programme-module-D.pdf>
9. Rougeole [Internet]. World Health Organization. [cité 25 avr 2022]. 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]. [cité 25 avr 2022]. 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

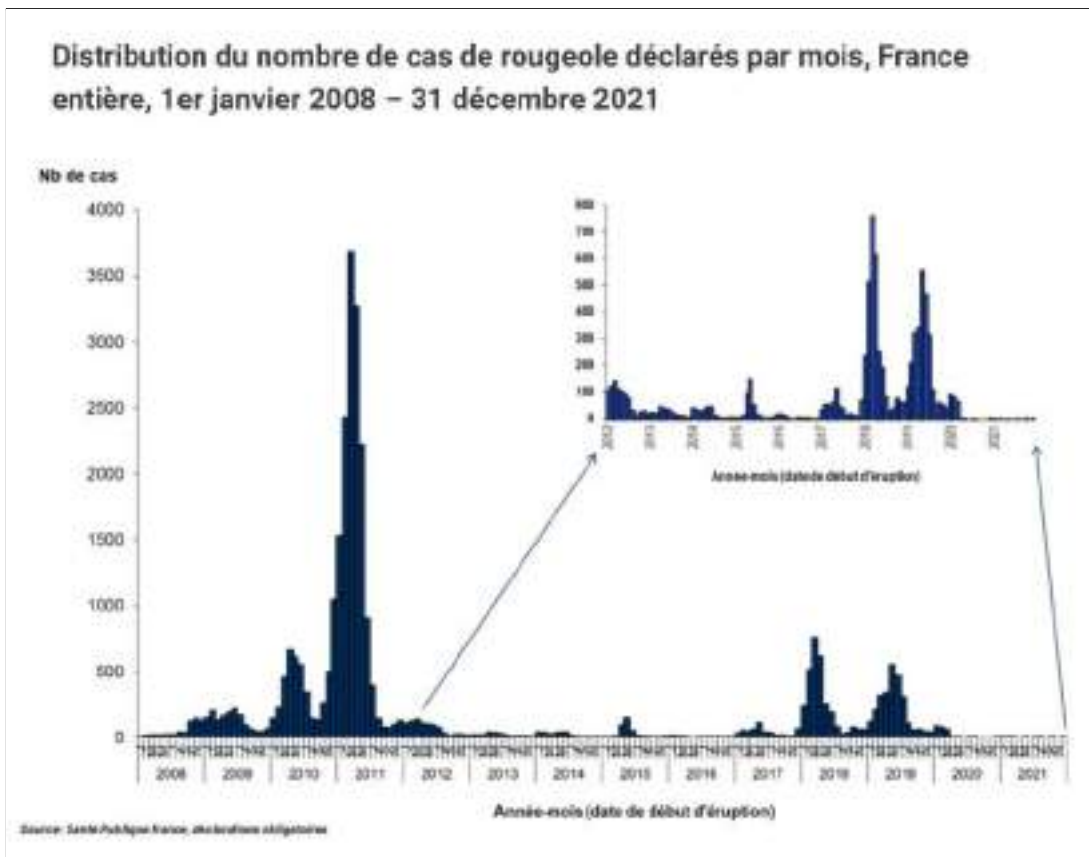
La rougeole a été surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles de 1986 à 2006 (Inserm, unité 707). Depuis 2005, la rougeole est réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. [1]

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 objective 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 331 000 en 1986. [2]





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 2020, on dénombre **plus de 30 000 cas de rougeoles déclarés et 26 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 2921 cas en 2018 et 2636 cas en 2019. Lors de l'épidémie de 2018 en Nouvelle Aquitaine, 89% des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés et 23 % des cas déclarés ont été hospitalisés. L'incidence la plus élevée concernait des sujets de moins de 1 an (30,7 cas / 100 000 habitants). [3]

De mai 2020 à octobre 2021, le nombre de cas de rougeole a drastiquement diminué, probablement en lien avec le confinement et les gestes barrières mis en place dans le cadre de la pandémie due à Sars Cov 2. [4]

L'élimination de la rougeole est jugée possible par la vaccination si la couverture vaccinale atteignait 95% des enfants pour les deux doses. [4]

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] Cependant, les résurgences de ces dernières années ont amené à se questionner sur la durée de protection post vaccination. Les méta analyses récentes retrouvent une efficacité vaccinale dépendante de l'âge de la vaccination si une seule dose est faite . Après deux doses, cet effet semble s'estomper et la protection reste durable, quel que soit l'âge de la première injection (voir la rubrique [Données de la littérature](#)).

D'un point de vue épidémiologique [5]

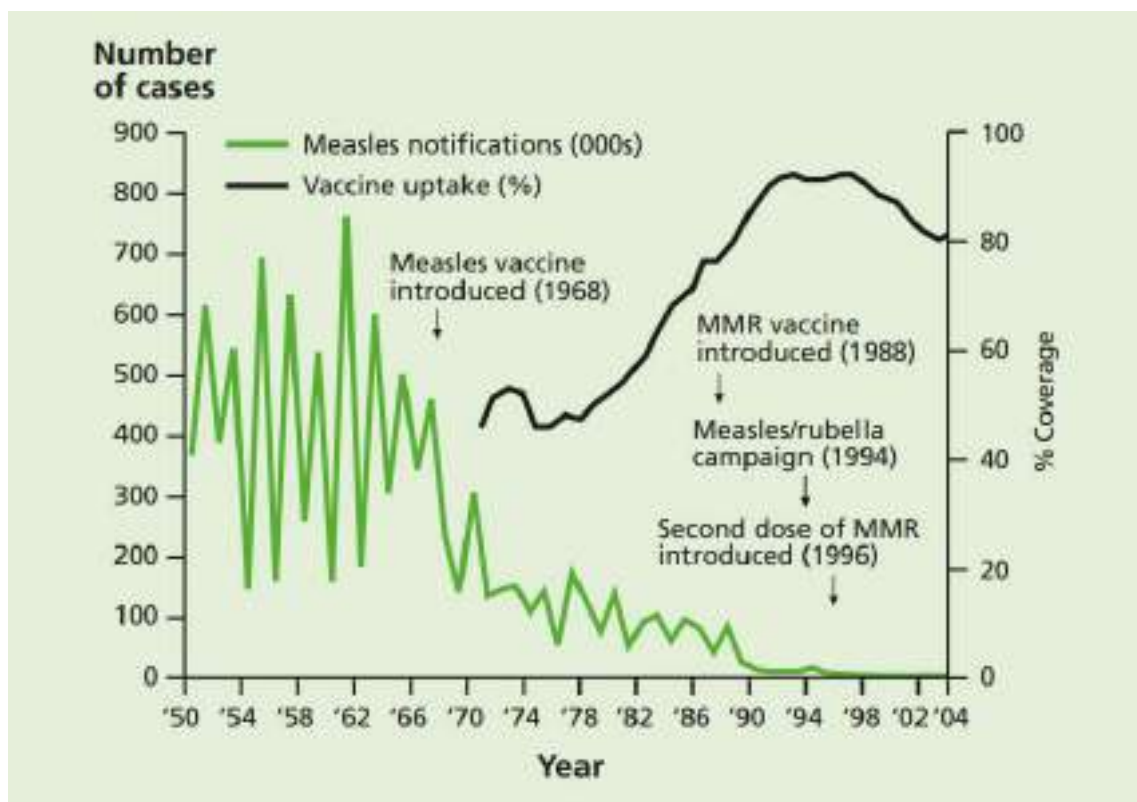
- Au cours de la décennie précédant la vaccination introduite en 1963, on estimait entre 3 et 4 millions le nombre de cas de rougeole par an, dont 549 000 cas réellement déclarés, 1000 personnes atteintes d'une incapacité chronique due à une encéphalite aiguë et 495 décès. [5]
- L'introduction généralisée de la vaccination a permis une réduction de 73% des décès liés à la rougeole entre 2000 et 2018. [16]
- 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

D'un point de vue épidémiologique [8]

- 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.**



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]

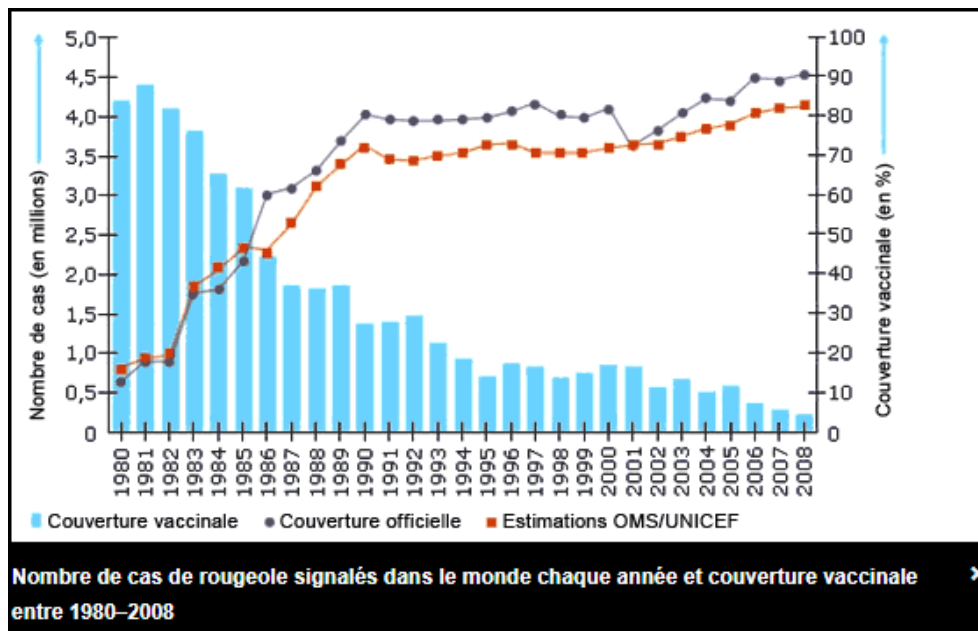
LES DONNÉES DES INSTITUTIONS MONDIALES

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



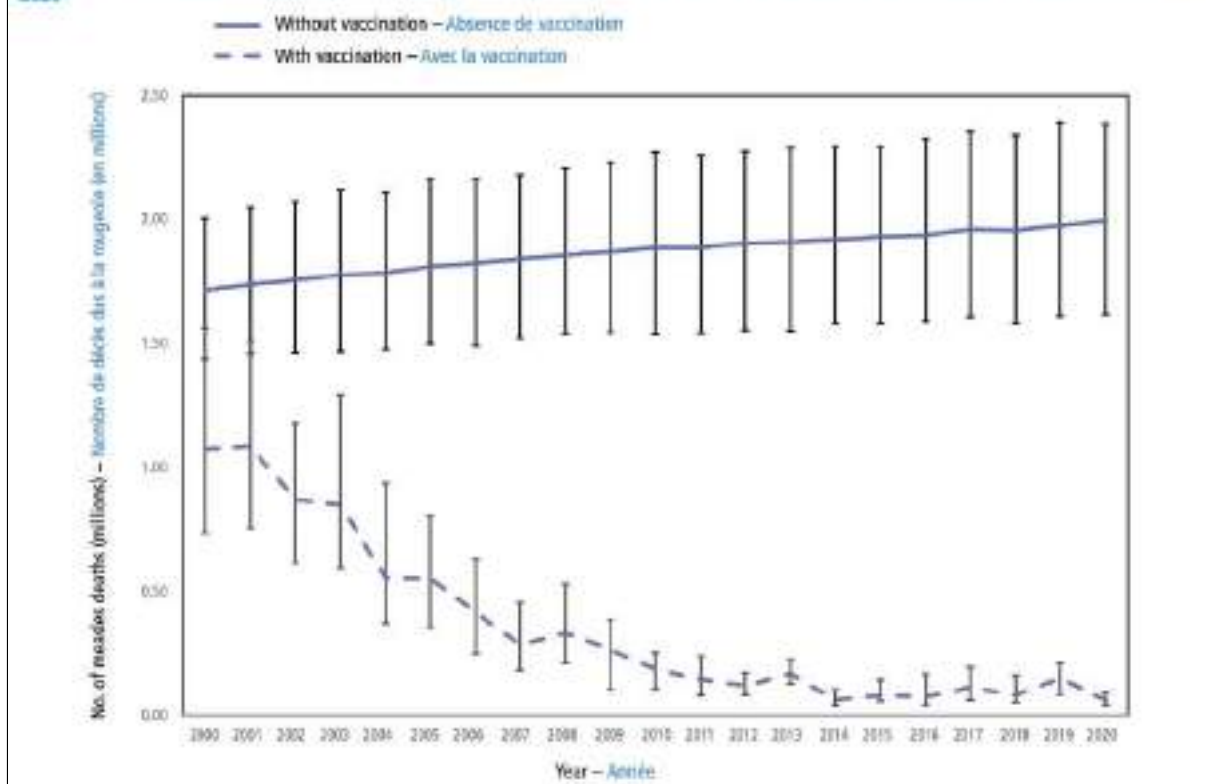
Avant l'introduction de la vaccination antirougeoleux (1963) et sa généralisation (années 1980), des épidémies importantes se produisaient tous les 2-3 ans. On estimait le nombre de rougeoles à **30 millions dont plus de 2 millions de décès chaque année.** [4][9]

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.
- L'OMS estime que la vaccination antirougeoleuse a **évité un total cumulé de 31,7 millions de décès entre 2000 et 2020**, faisant de ce vaccin le meilleur investissement dans la santé publique.[16]

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]

Figure 1 Nombre annuel mondial estimé de décès dus à la rougeole avec et sans programmes de vaccination, monde entier, 2000-2020*



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

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Rougeole* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole>
3. *Rougeole* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/articles/points-d-actualites-sur-la-rougeole>
4. *Rougeole* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
5. *Rougeole Pour les professionnels de la santé | CDC* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
6. *About MMR and MMRV Vaccines | For Providers | CDC* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/about.html>
7. *file.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman/664-questions-reponses-les-plus-frequentes-sur-la-vaccination-rougeole-oreillons-rubeole/file>
8. *Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. 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 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
10. *wer9106.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254288>
11. *Rougeole* [Internet]. World Health Organization. [cité 25 avr 2022]. 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 25 avr 2022]. 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 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/histoire-du-developpement-des-vaccins.html>
15. *Surveillance de la rougeole par un réseau de médecins généralistes sentinelles.* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/article/1986/surveillance-de-la-rougeole-par-un-reseau-de-medecins-generalistes-sentinelles>

16. [wer9645.pdf](#) [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/348488/WER9645-eng-fre.pdf>

Données des revues systématiques

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

L'excellente revue systématique et méta-analyse de Pietrantoni *et al.*, mise à jour en novembre 2021, évalue l'efficacité, l'innocuité et les effets indésirables à long et à court terme associés aux vaccins ROR / ROR + Varicelle / RORV (vaccin tétravalent contenant les souches de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de la varicelle), administrés à des enfants âgés de 15 ans ou moins. Elle inclut 138 études (23 480 668 participants) dont 51 études (10 248 159 enfants) portant sur l'efficacité des vaccins et 87 études (13 232 509 enfants) portant sur association entre les vaccins et différents effets secondaires. Concernant l'efficacité du vaccin, les auteurs retrouvent que : [1]

- L'efficacité du vaccin dans la prévention de la rougeole était :
 - après 1 dose, de 95 % (risque relatif (RR) 0,05, [IC 95% : 0,02 - 0,13] ; 7 études de cohorte ; 12 039 enfants ; niveau de preuve modéré)
 - après 2 doses, de 96 % (RR 0,04, [IC 95% : 0,01 - 0,28] ; 5 études de cohorte ; 21 604 enfants ; niveau de preuve modéré).
- L'efficacité de la vaccination sur la prévention des cas parmi les contacts familiaux ou sur la prévention de la transmission à d'autres personnes avec lesquelles les enfants étaient en contact était :
 - Après 1 dose, de 81 % (RR 0,19, [IC 95% : 0,04 - 0,89] ; 3 études de cohorte ; 151 enfants ; niveau de preuve faible) ;
 - Après 2 doses, de 85 % (RR 0,15, [IC 95% : 0,03 - 0,75] ; 3 études de cohortes ; 378 enfants ; niveau de preuve faible) ;
 - Après 3 doses, de 96 % (RR 0,04, [IC 95% : 0,01 - 0,23] ; 2 études de cohortes ; 151 enfants ; niveau de preuve faible).
- L'efficacité (au moins une dose) pour prévenir la rougeole après une exposition (prophylaxie post-exposition) était de 74 % (RR 0,26, [IC 95% : 0,14 - 0,50] ; 2 études de cohorte ; 283 enfants ; niveau de preuve faible).

Concernant l'innocuité et la sécurité des vaccins :

- Les analyses montrent **une association entre les vaccins ROR/ROR+V/RORV (souche Jeryl Lynn) et les convulsions fébriles** :
 - 1 semaine post vaccination (RR 2,45, [IC 95% : 2,21 - 2,71] ; 2 études de cohorte ; 1 451 990 enfants) ;
 - entre 1 et 2 semaines post vaccination (RR 3,16, [IC 95% : 2,89 - 3,46] ; 2 études de cohortes ; 2 147 636 enfants), avec un niveau de preuve modéré ;
 - après plus de 2 semaines post vaccination, le risque se normalise (RR 0,97, [IC 95% : 0,49 - 1,94] ; 1 étude de cohorte ; 1 018 998 enfants).

Cependant, les crises fébriles surviennent normalement chez 2 à 4 % des enfants en bonne santé, au moins une fois avant l'âge de 5 ans. **Le risque attribuable de convulsions fébriles induites par le vaccin est estimé à 1 pour 1700 à 1 pour 1150 doses administrées.**

- Les analyses montrent une association entre la vaccination ROR et le purpura thrombocytopenique idiopathique (PTI) (RateR 4,21 ; [IC 95% : 2,28 - 7,78] ; 5 études observationnelles ; 3 723 677 enfants, niveau de preuve modéré). Cependant, **le risque de PTI après la vaccination est plus faible qu'après une infection naturelle** par ces virus. L'infection naturelle du PTI se produit dans 5 cas pour 100 000 (1 cas pour 20 000) par an. Le risque attribuable est estimé à environ 1 cas de PTI pour 40 000 doses de ROR administrées.
- Il n'y a **pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR et l'encéphalite** ou l'encéphalopathie (OR 0,90, [IC 95% : 0,50 - 1,61] ; 2 études observationnelles ; 1 071 088 enfants ; niveau de preuve faible).
- Il n'y a **pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR et les troubles du spectre autistique** (RateR 0,93, [IC 95% : 0,85 - 1,01] ; 2 études observationnelles ; 1 194 764 enfants ; niveau de preuve modéré), voir chapitre dédié.
- Les **preuves sont insuffisantes pour déterminer l'association entre la vaccination ROR et les maladies inflammatoires de l'intestin** (odds ratio 1,42, [IC 95% : 0,93 - 2,16] ; 3 études observationnelles ; 409 cas et 1416 témoins ; niveau de preuve modéré).
- Il n'y a **pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR, chez des enfants de 9 mois à 15 ans, et le retard cognitif** (entre 24 mois et 6 ans), **le diabète de type 1** (voir [chapitre dédié](#)), **l'asthme** (RateR 1,05 ; [IC 95% : 0,80 - 1,39] ; 3 études de cohorte ; 1 067 712 enfants), **la dermatite/eczéma, le rhume des foins, la leucémie, la sclérose en plaques** (OR 1,03 [IC 95% : 0,62 - 2,05]; 1 étude observationnelle cas témoin ; 1095 enfants ; voir chapitre dédié), les troubles de la marche et les infections bactériennes ou virales (herpes, pneumonies, infection bactérienne invasive), avec un niveau de preuve faible.

La revue systématique et méta-analyse de Xu *et al.*, publiée en 2021 évalue l'impact de l'âge de la première vaccination ROR sur l'efficacité vaccinale, la séro conversion et la séropositivité à long terme, défini comme plus d'un an après la vaccination. Les auteurs ont analysé les groupes d'enfants ayant reçu leur première dose avant 12 mois, entre 12 et 14 mois, et après 15 mois. On note que la majorité des études (10/51) portaient sur un schéma vaccinal avec une seule dose. Le risque de biais de la majorité des études présentaient un biais grave ou critique. [2]

- Concernant le schéma de vaccination à 1 dose, les auteurs retrouvent que les nourrissons vaccinés avant < 12 mois présentaient un risque global de rougeole plus élevé que ceux âgés de ≥ 12 mois (RR = 3,16, [IC 95% : 2,00 - 5,01]). Le risque de rougeole diminuait avec l'augmentation de l'âge lors de la première vaccination, les personnes vaccinées avec une dose ≥ 15 mois présentant un risque moindre par rapport à 12-14 mois ou <12 mois. La séroconversion et la séropositivité à la rougeole n'étaient pas affectées par l'âge à la première vaccination, mais les niveaux d'anticorps étaient significativement plus faibles dans le groupe vacciné avant 12 mois (MD = -0,40, [IC 95% : -0,71 - -0,09])
- Concernant le schéma de vaccination à 2 doses, les auteurs n'ont retrouvé aucune différence de risque de rougeole entre les enfants ayant reçu une première dose à <12 mois et ceux ayant reçu une première dose à 12 mois ou plus (RR = 0,83, [IC 95% : 0,26 - 2,63], faible hétérogénéité ($I^2 = 19\%$, $p = 0.30$).

La revue systématique et méta-analyse de Gidengil *et al.*, publiée en 2020 et mettant à jour la méta analyse de 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants, les adultes et les femmes enceintes aux États-Unis. 338 publications portant sur les effets secondaires des différents vaccins recommandés au USA ont été incluses : [3]

- Basé sur 2 études, les auteurs ne trouvaient aucune preuve d'une association entre vaccin ROR et l'autisme (RR = 0,60 [IC 95% : 0,09 - 4,12]) avec un niveau de preuve élevé
- Ils trouvaient une relation de cause à effet avec deux effets indésirables avec un niveau de preuve élevé :
 - L'anaphylaxie chez les enfants atteints d'allergies, avec un haut niveau de preuve
 - Un risque accru de convulsions fébriles
- Ils trouvaient également une relation de cause à effet avec un risque accru de purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'enfant, avec un niveau de preuve modéré.
- Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant, avec un faible niveau de preuve.
- Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation du risque de développer un diabète de type 1 chez l'adulte, avec un faible niveau de preuve.

La revue systématique et méta-analyse de Navaratna *et al.*, publiée en 2020 étudie l'association entre les vaccinations de l'enfant et le risque de développer des allergies. Un total de 13 études de cohorte, prospectives et rétrospectives ont été incluses. Les auteurs montrent que la vaccination contre la rougeole pendant l'enfance a été associée à : [4]

- Un risque réduit d'eczéma (RR = 0,65 ; [IC 95% : 0,47 - 0,90] $I^2 = 0,0 \%$)
- Un risque réduit d'asthme (RR = 0,78 ; [IC 95% : 0,62 - 0,98] $I^2 = 93,9 \%$)
Cependant, l'hétérogénéité était trop élevée pour que l'estimation groupée soit fiable. On note également qu'une des études retrouvait un effet inverse, avec comme critère de jugement la survenue d'une "allergie" au sens large.
- Une réduction statistiquement non significative, de la sensibilisation (RR = 0,78 ; [IC 95% : 0,61-1,01] $I^2 = 19.4\%$).

La revue systématique et méta-analyse de Schenk *et al.*, publiée en 2020 étudie l'immunogénicité et la vitesse de décroissance des anticorps anti-rougeoles, anti-oreillons et anti-rubéoles dans le temps. Un total de soixante-deux études ont été analysées. Les auteurs retrouvent que : [5]

- **Les taux de séroconversion globaux estimés pour la rougeole étaient de 96,0%** ([IC 95% : 94,5 - 97,4] ; $I^2=91,1\%$):
- Il n'y avait pas de différence significative de séroconversion après la première et la deuxième dose du ROR $p = 0,77$ pour la rougeole.
- Les taux annuels globaux estimés de décroissance pour la rougeole étaient de 0,009 ([IC 95% : 0,005 - 0,016] ; $I^2=85-2 \%$)

Les auteurs ont réalisé une projection hypothétique basée sur les résultats globaux de la méta-analyse, pour montrer comment évoluerait la proportion de séroconvertis dans un groupe de 100 personnes vaccinées sur une période de 50 ans, en supposant que toutes les personnes vaccinées ont reçu une seule dose de vaccin ROR et qu'elles ne sont pas exposées à des virus de type sauvage à un moment quelconque après la vaccination. Après 35 ans, par exemple, la proportion d'individus devenus séronégatifs était d'environ 30 % ([IC 95% : 14,2 - 46,1]) pour la rougeole.

La revue systématique et méta-analyse de Carazo *et al.*, publiée en 2020 évalue l'effet de l'âge lors de l'administration de la première dose d'un vaccin contenant la rougeole, sur la protection contre la rougeole et sur la réponse immunitaire (immunogénicité) après une et deux doses de vaccin contre la rougeole. Les auteurs retrouvent que : [6]

- Dans les analyses groupées des études de cohorte, la vaccination avant 9 mois (RR = 3,56, [IC 95% : 1,281 - 9,88] ; $I^2 = 0\%$; 3 études), entre 9 et 11 mois (RR =

1,04, [IC95% : 0,45 - 2,44] ; I₂ = 39% ; 4 études) ou à < 12 mois (RR = 1,62, [IC 95% : 1,08, 2,43] ; I₂ = 41% ; 13 études) était associée à un risque plus élevé de rougeole par rapport à la vaccination à 12-14 mois. À l'inverse, la vaccination à ≥15 mois était associée à un risque plus faible que la vaccination à 12-14 mois (RR = 0,48, [IC 95% : 0,36 - 0,63] ; I₂ = 29 % ; 16 études).

- Ces résultats étaient retrouvés dans une méta analyse d'études cas témoins, avec un niveau de preuve faible à modéré.
- Les auteurs retrouvent cette tendance pour la séroconversion. Pour une première dose entre 9 et 11 mois, les taux de séroconversion sont significativement plus faibles RR = 0,93 ([IC 95% : 0,90 - 0,96]), par rapport aux taux de séroconversion pour une vaccination entre 12 et 14 mois. Ils sont plus élevés pour une première dose à ≥15 mois, RR = 1,03 ([IC 95% : 1,00 - 1,06]).

L'étude montre que **l'augmentation de l'âge au moment de l'administration de la première dose de ROR, de 6 mois à plus de 15 (en comparant 6 versus 9, 9-11 ou < 12 versus 12-14 et 12-14 versus ≥15 mois), améliorait la réponse en anticorps et la protection contre la rougeole chez les receveurs d'une seule dose.** Après une deuxième dose, les études sérologiques ont montré une séropositivité élevée quel que soit l'âge d'administration du vaccin, seuls deux essais rapportant une séropositivité plus faible pour la première dose de ROR administrée à ≤9 mois. Les données issues d'enquêtes épidémiques ont suggéré qu'une protection moindre avec un âge plus précoce à l'administration de la première dose de ROR pourrait persister chez les personnes ayant reçu deux doses, mais ceci est basé sur seulement 5 rapports, dont certains ne comprenaient que peu de cas.

La durée de suivi pour les études de cohorte ou les RCT n'est pas précisée, cette étude ne permet pas de tirer de conclusion entre l'âge à la première dose de ROR et l'efficacité à long terme, intéressante pour expliquer la résurgence de cas de rougeole chez les patients vaccinés selon un schéma à 2 doses.

La revue systématique de Sinzinger *et al.*, publiée en mars 2020 et portant sur 5 études, évalue l'effet du ROR comme dernier vaccin réalisé (comparativement au DTP comme dernier vaccin réalisé) sur la fréquence d'hospitalisation pour maladie infectieuse chez des enfants, au cours de leur deuxième année de vie. [7]

- Les enfants qui avaient reçu le ROR comme vaccin le plus récent présentaient une diminution du risque combiné de 35 % ([IC 95% : 12 - 53]) d'hospitalisation due à une maladie infectieuse, par rapport aux enfants qui avaient reçu le DTaP comme vaccin le plus récent (trois études, 1 919 192 enfants). L'effet était plus marqué pour les infections des voies respiratoires que pour les infections gastro-intestinales.

- Deux études ont comparé le ROR seul comparé à l'administration simultanée des vaccins ROR et DTaP. Dans ce cas, l'estimation globale de la réduction du risque d'hospitalisation pour toute maladie infectieuse était plus faible et non significative (réduction de risque 15 % [IC 95% : -9 - 34]).
- Le risque de biais était sérieux à critique dans toutes les études. De plus, deux des cinq études ont démontré, dans le groupe contrôle, une réduction significative du risque d'hospitalisation pour blessures, ce qui indique un biais de vaccination sain ou un facteur de confusion résiduel très probable. Les auteurs concluent que la méta analyse réalisée à partir d'études de faible qualité, avec un risque de biais très élevé, ne permet pas de tirer de conclusion quant à la supériorité de protection conférée par le ROR comme vaccin le plus récent, par rapport au DTP.

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 : [8]

- 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 : [14]

- **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 permet 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.[\[9\]](#)

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 : [\[10\]](#)

- 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 le 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 : [11]

- 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 : [12]

- 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 : [13]

- 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. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
2. Xu J, Doyon-Plourde P, Tunis M, Quach C. Effect of early measles vaccination on long-term protection: A systematic review. *Vaccine*. 21 mai 2021;39(22):2929-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
3. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
4. Navaratna S, Estcourt MJ, Burgess J, Waidyatillake N, Enoch E, Lowe AJ, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. juill 2021;76(7):2135-52. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
5. Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
6. Carazo S, Billard MN, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 29 mars 2020;20(1):251. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
7. Sinzinger AX, Von Kries R, Siedler A, Wichmann O, Harder T. Non-specific effects of MMR vaccines on infectious disease related hospitalizations during the second year of life in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 3 mars 2020;16(3):490-8. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
8. 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 ●●●)
9. 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 ●●●)
10. 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 ●○)
11. 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 ●○)
12. 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 ●○)
13. 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 ●○)
14. Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr*. 01 2016;170(12):1209-15. (Prisma ●○; Amstar ●○)

ROUGEOLE : COMPOSITION DES VACCINS

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
---------	-----------------------	------------	-----------

<p><u>M-M-RVA</u> <u>XPRO</u></p>	<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>(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet</p> <p>(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>	<p>Aucun</p>
---	---	--	--------------

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 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 <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_rougeole.pdf* [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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/855154/Greenbook_chapter_21_Measles_December_2019.pdf
4. *WER9217.pdf* [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255149>

OREILLONS

OREILLONS : MALADIE

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 sublinguales dans 10% des cas. L'infection est **asymptomatique dans 20 à 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 :[7], [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 (paralysie, 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. [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 1986, 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.[2]

En 2017, l'incidence des oreillons était estimée à **6 pour 100 000**. L'âge médian des cas est passé de 5 ans en 1986 à 15.5 ans en 2017.. 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.[2]

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 [Épidémies récentes d'oreillons](#))

Dans le monde

L'OMS rapporte 169 799 cas d'oreillons dans le monde en 2019, nombre très bas en comparaison aux années précédentes, possiblement dû au contexte de pandémie et à la généralisation des gestes barrière. En effet, l'OMS recensait plus de 500 000 cas par an de 2016 à 2018.[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 2018, 90.9% des enfants de 2 ans ont reçu une dose de vaccin contre les oreillons et 83.4% ont reçu deux doses.[6]

Dans le monde

Il n'y a pas de données concernant la couverture vaccinale mondiale ; cependant 122 pays ont introduit la vaccination contre les oreillons en 2019.[4]

SOURCES

1. *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
2. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. *Mumps | For Healthcare Providers | CDC* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
4. *OMS | Couverture vaccinale* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
5. *oreillons* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/oreillons>
6. *Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>
7. *BSP_nat_vaccination_180521.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/BSP_nat_vaccination_180521.pdf#:~:text=Chez%20les%20enfants%20n%C3%A9s%20entre%20janvier%20et%20mars%202019%20et,points%20entre%202017%20et%202019.
8. *wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>

OREILLONS : EFFICACITÉ DES VACCINS

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 [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

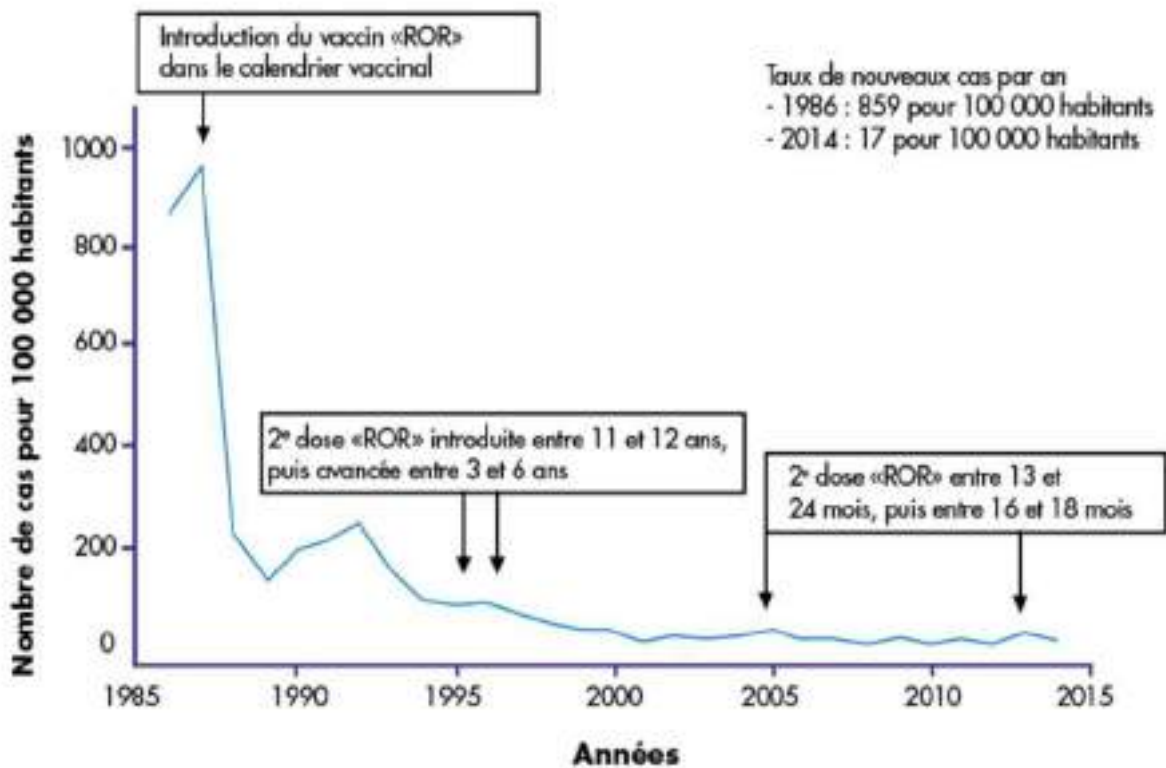
3. *hcspa20130711_casgroupesoreillonscoll.pdf*. disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
4. *Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147975/Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf
5. *Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
6. *wer8207.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330569/9789242511253-fre.pdf>

Données épidémiologiques des institutions

EPIDÉMIOLOGIE 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]}

Oreillons : nombre de cas par an, en France, de 1985 à 2015



Sources : Réseau Sentinelles, rapport annuel 2014

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]

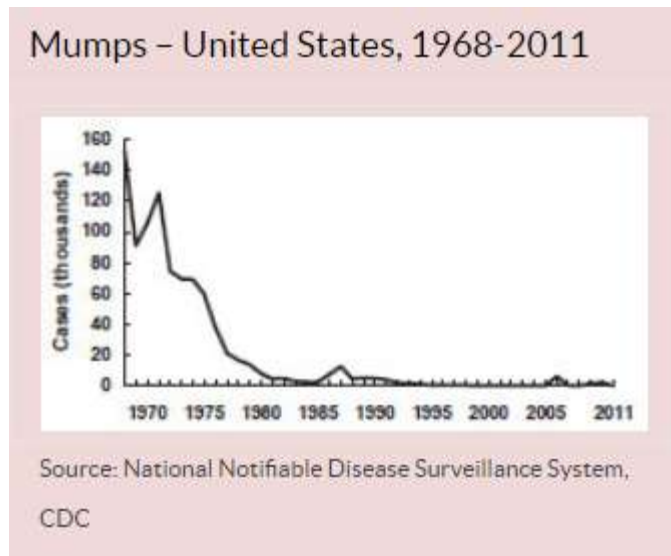
- En 2013, plusieurs petits foyers épidémiques ont été signalés dans des communautés de jeunes adultes (internat, universités etc.). Comme la plupart des autres foyers épidémiques, la proportion de sujets ayant reçu deux doses de vaccins se situait entre 60 et 80% (voir la page [“Épidémies récentes d’oreillon”](#)). [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](#).

La diminution de l'immunité humorale et la variation antigénique des souches d'oreillons de type sauvage en circulation pourraient jouer un rôle dans la résurgence des oreillons. [13]

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES INSTITUTIONS ÉTRANGÈRES



Aux Etats-Unis

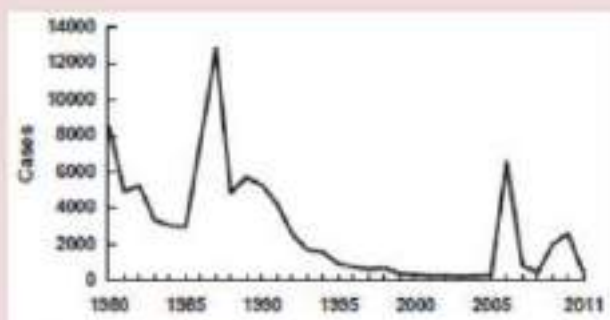
L'efficacité de la vaccination contre les oreillons a été bien démontrée aux États-Unis : depuis l'ère pré-vaccinale, **les cas d'oreillons ont diminué de plus de 99%** aux Etats-Unis. Ils font l'objet d'une déclaration nationale depuis 1968. [8] Ainsi, suite à l'introduction de la vaccination en 1967, 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]

Mumps – United States, 1980-2011



Source: National Notifiable Disease Surveillance System,

CDC

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 écloso 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]

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 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 2019, 122 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

1. Oreillons [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. Oreillons [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Oreillons>

4. *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. *SPF. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/article/waning-immunity-against-mumps-in-vaccinated-young-adults-france-2013>
7. *Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur :
8. *Mumps | For Healthcare Providers | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
9. *Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
10. *wer8207.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259736/WHO-IVB-17.03-fre.pdf>
11. *Couverture vaccinale* [Internet]. World Health Organization. [cité 25 mai 2022]. 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]. gcnws. 2007 [cité 25 mai 2022]. 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>
13. *Bankamp B, Hickman C, Icenogle JP, Rota PA. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. Curr Opin Virol. févr 2019;34:110-6.*

Données des revues systématiques

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La revue systématique et méta-analyse de Pietrantonj et al., publiée en 2020 et mise à jour en novembre 2021, évalue l'efficacité, l'innocuité et les effets indésirables à long et à court terme associés aux vaccins ROR / ROR + Varicelle / RORV (vaccin tétravalent contenant les souches de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de la varicelle), administrés à des enfants âgés de 15 ans ou moins. Elle inclut 138 études (23 480 668 participants) dont 51 études (10 248 159 enfants) portant sur l'efficacité des vaccins et 87 études (13 232 509 enfants) portant sur association entre les vaccins et différents effets secondaires. Concernant l'efficacité du vaccin, les auteurs retrouvent que : [5]

- L'efficacité du vaccin ROR contenant Jeryl Lynn dans la prévention des oreillons était:
 - après 1 dose, de 72 % (RR 0,24, [IC95% : 0,08 à 0,76] ; 6 études de cohorte ; 9915 enfants ; niveau de preuve modéré)
 - après 2 doses, 86 % (RR 0,12, [IC95% : 0,04 à 0,35] ; 5 études de cohorte ; 7792 enfants ; niveau de preuve modéré).
- L'efficacité de la vaccination sur prévention des cas chez les contacts familiaux était de 74 % (RR 0,26, [IC95% : 0,13 à 0,49] ; 3 études de cohorte ; 1 036 enfants ; niveau de preuve modéré).
- Il existe une association entre la méningite aseptique et les vaccins ROR contenant les souches d'oreillons d'Urabe (RR 9,12, [IC95% : 5,73 à 14,52] ; 1 étude observationnelle case only ecological method ; 1 054 305 enfants ; faible niveau de preuve) et de Leningrad-Zagreb (RR 18,56 [IC95% : 12,09 à 28,51] ; 3 études observationnelle case only ecological method ; 1 164 964 études ; faible niveau de preuve). Les auteurs ne retrouvent pas cette association pour les vaccins ROR contenant les souches d'oreillons de Jeryl Lynn (RR 1,30, [IC95% : 0,66 à 2,56] ; 1 étude de cohorte ; 1 071 088 enfants ; preuve de faible certitude).

Concernant l'innocuité et la sécurité des vaccins, les auteurs retrouvent qu' :

- Il existe une association entre la méningite aseptique et les vaccins ROR contenant les souches d'oreillons d'Urabe (RR 9,12, [IC95% : 5,73 à 14,52] ; 1 étude observationnelle case only ecological method ; 1 054 305 enfants ; faible niveau de preuve) et de Leningrad-Zagreb (RR 18,56 [IC95% : 12,09 à 28,51] ; 3 études observationnelles ; 1 164 964 enfants ; faible niveau de preuve).
- Les auteurs ne retrouvent pas cette association pour les vaccins ROR contenant les souches d'oreillons de Jeryl Lynn (RR 1,30, [IC95% : 0,66 à 2,56] ; 1 étude de cohorte ; 1 071 088 enfants ; preuve de faible certitude).

La revue systématique et méta-analyse de Gidengil et al., publiée en 2020 et mettant à jour la méta analyse de 2014, évalue la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants, les adultes et les femmes enceintes aux États-Unis. 338 publications portant sur les effets secondaires des différents vaccins recommandés au USA ont été incluses : [6]

- Basé sur 2 études, les auteurs ne trouvaient aucune preuve d'une association entre vaccin ROR et l'autisme (RR 0,60 ; [IC95% : 0,09, 4,12]) avec un niveau de preuve élevé.
- Ils trouvaient une relation de cause à effet avec deux effets indésirables avec un niveau de preuve élevé :
 - l'anaphylaxie chez les enfants atteints d'allergies, avec un haut niveau de preuve.
 - un risque accru de convulsions fébriles et de crises idiopathiques.

- Ils retrouvaient également une relation de cause à effet avec deux effets indésirables avec un niveau de preuve modéré :
 - un risque accru de purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'enfant.
- Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant, avec un faible niveau de preuve.
- Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation du risque de développer un diabète de type 1 chez l'adulte, avec un faible niveau de modéré.

La revue systématique et méta-analyse de Schenk et al., publiée en 2020 étudie l'immunogénicité et la vitesse de décroissance des anticorps anti rougeole, anti oreillons et anti rubéole dans le temps. Un total de soixante deux études ont été analysées. Les auteurs retrouvent que : [7]

- Les taux de séroconversion globaux estimés étaient :
 - Pour les oreillons en excluant la souche Rubini 93,3% ([IC95% : 91,1-95,2] ; I²=94,9%), pour les oreillons en incluant la souche Rubini 91,1% ([IC95% : 87,4-94,1] ; I²=96,6%).
- Il n'y avait pas de différence significative de séroconversion après la première et la deuxième dose du ROR (p=0,50 pour les oreillons).
- Le taux annuel global estimé de décroissance pour les oreillons était de 0,024 ([IC95% :0,016-0,039] ; I²=94,7 %).

Les auteurs ont réalisé une projection hypothétique basée sur les résultats globaux de la méta-analyse, pour montrer comment évoluerait la proportion de séroconvertis dans un groupe de 100 personnes vaccinées sur une période de 50 ans, en supposant que toutes les personnes vaccinées ont reçu une seule dose de vaccin ROR et qu'elles ne sont pas exposées à des virus de type sauvage à un moment quelconque après la vaccination. Après 35 ans, par exemple, la proportion d'individus devenus séronégatifs était d'environ 65 % (36,8-80,1) pour les oreillons.

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 contage 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, Pietrantonj CD. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2012 [cité 25 mai 2022];(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 25 mai 2022];2009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907817/> (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
5. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
6. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
7. Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

OREILLONS : COMPOSITION DES VACCINS

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
<p><u>M-M-RVA</u> <u>XPRO</u></p>	<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 Lynn™ (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>(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet</p> <p>(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</p>	<p>Aucun</p>

		recombinante humaine (rHA) et des traces de néomycine.	
<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 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 <p>(1) produit sur cellules d'embryon de poulet</p> <p>(2) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)</p> <p>(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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
3. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022] Disponible sur:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/240869>

RUBÉOLE

RUBÉOLE : MALADIE

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]

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] 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][5]

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 [5][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. [5]

EPIDÉMIOLOGIE

En France

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.

Suite au plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole préconisé par le Comité régional de l'OMS Europe en 2010, la rubéole est surveillée en population générale. Le décret de mai 2018 ajoute la rubéole à la liste des maladies à déclaration obligatoire, ce qui a remplacé le réseau de surveillance Renarub après une période de transition. [1][3][7]

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. En 2016, 7 cas de rubéole ont été recensés, soit un annuel d'incidence de rubéole égal à 0,40 cas pour 100 000 naissances vivantes. Le nombre annuel de rubéoles congénitales malformatives est inférieur à 3 depuis 2006 également. [1][3][7]

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

Sur l'année 2019, selon l'OMS, le nombre de rubéoles rapportées (par les pays membres de l'OMS) est de 49 136 cas, contre 670 894 cas en 2000, et le nombre de syndromes de rubéole congénitale rapportés était lui de 423 cas, contre 156 en 2000. 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). [4]

COUVERTURE VACCINALE

En France

En 2018, **90.9% des enfants de 2 ans avaient reçu une dose et 83,4% 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. [8]

Dans le monde

Fin 2018, 168 pays avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre la rubéole, la couverture mondiale étant estimée à 69%.^{[2][4]}

SOURCES

Littérature grise

1. Rubéole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>
2. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
3. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
4. WHO World health Organization : Global and regional immunization profile. gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022] disponible sur : http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
5. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>
6. O'Connor P, Jankovic D, Mamou MB, Reef S. Progress towards rubella elimination - WHO European Region, 2005-2019. 2021;(24):12.
7. Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>

RUBÉOLE : EFFICACITÉ DES VACCINS

Introduction

HISTORIQUE DES STRATÉGIES 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, initialement jusque 13 ans, actuellement jusqu'à 17 ans à 100% et 65% à partir de 18 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]

Bien que l'objectif initial n'ait pas été atteint, le bilan publié par l'OMS Europe en juin 2021 rapporte qu'en 2019, la totalité des pays avaient inscrit la vaccination ROR en deux doses à leur calendrier vaccinal. Plus de la moitié des pays (57%) avaient atteint la cible de couverture vaccinale \geq à 95% pour la première dose de vaccin ROR. De plus, l'incidence de la rubéole a chuté de plus de 99% entre 2005 et 2019, passant de 234,9 cas par million d'habitants en 2005 à 0,67 cas par million en 2019. Sur la même période, le nombre de cas de syndrome de rubéole congénital a diminué de 50% (16 cas en 2005 contre 8 cas en 2019). [6]

IMMUNITÉ NATURELLE ACQUISE

A la suite d'une infection rubéoleuse, l'immunité humorale est détectée dès la 2^e semaine. Les immunoglobulines G persistent mais les immunoglobulines M disparaissent dès la 8^e 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] Il n'existe aucun cas de rubéole congénitale due à l'administration d'un vaccin ROR durant la grossesse. [3]

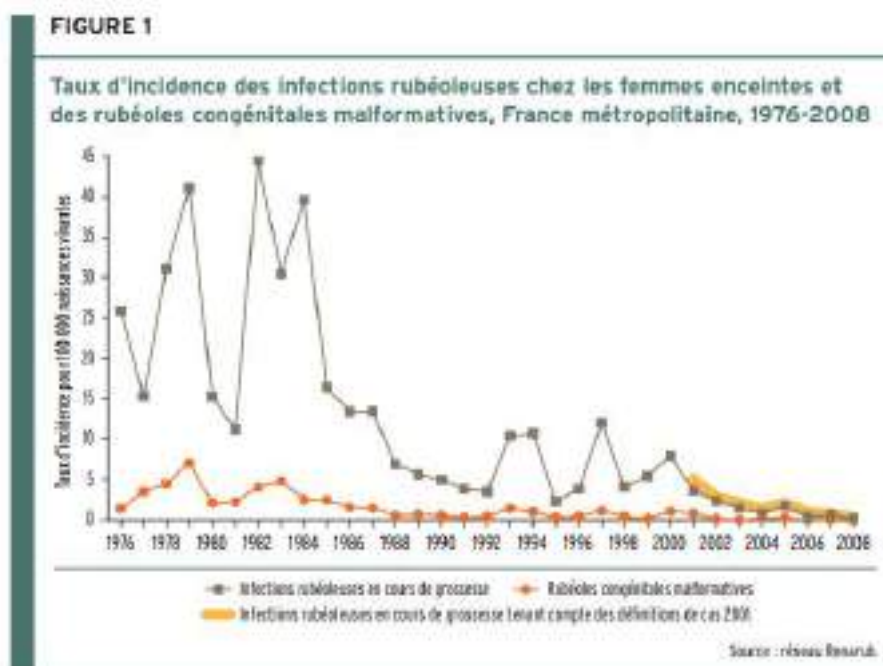
SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>

2. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/wer8629.pdf> [Internet] [cité le 12 mai 2022] Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241233>
4. [plan_elimination_rougeole.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf) [Internet]. [cité 12 mai 2022]. 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 12 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
6. Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>

Données épidémiologique EN FRANCE

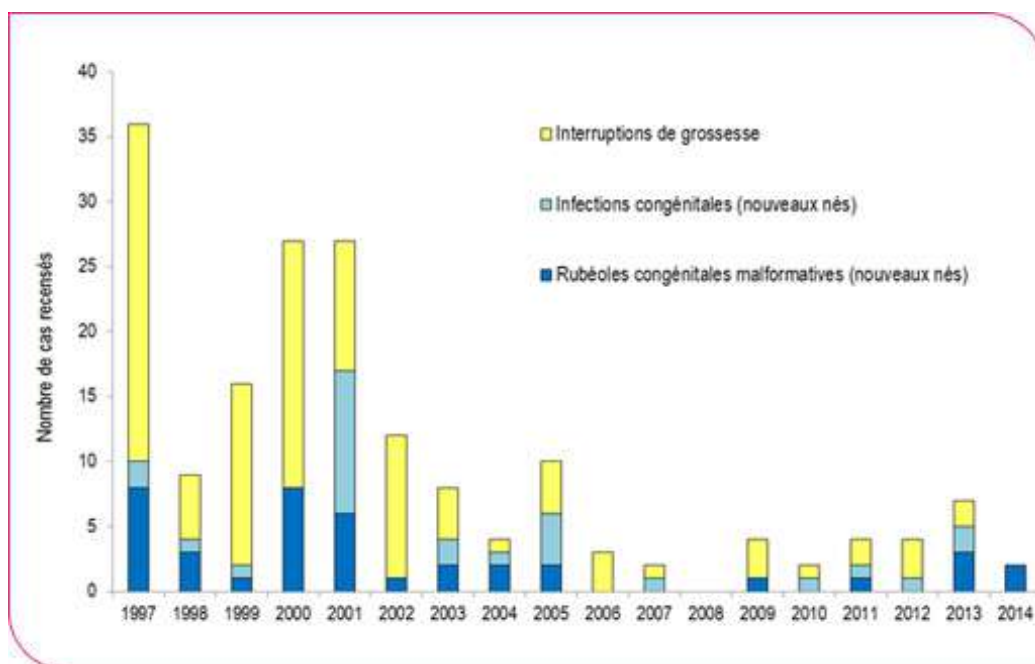


Le vaccin anti-rubéoleux a été introduit auprès des jeunes filles dès 1970, puis pour les nourrissons des deux sexes en 1983. L'association avec la rougeole puis avec les oreillons a eu lieu trois ans plus tard (vaccin triple). La deuxième dose est introduite en 1996. [1][3]

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**.



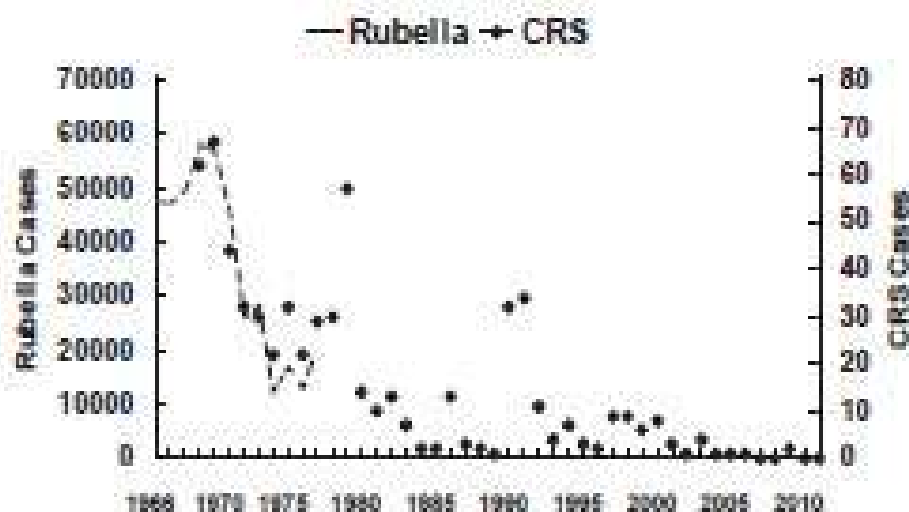
Entre 1976 et 1984, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse était élevée avec une moyenne annuelle de **29,5 cas pour 100.000 naissances vivantes**.

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



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 dénombrait 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. [8]

En 2005, les États-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][6]

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 états membres de l'OMS) d'infection rubéoleuse est passé de 670 894 en l'année 2000 à 49 136 en 2019. Le nombre de cas déclarés de SRC est passé de 156 en 2000 à 423 en 2019.[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 12 mai 2022].. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole>
2. Rubéole | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 12 mai 2022].. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole>

3. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf* [Internet]. [cité 12 mai 2022].. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>
4. World Health Organization. *Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020.* [Internet]. 2012 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
5. OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>
6. *wer8344.pdf* [Internet]. [cité 12 mai 2022].. Disponible sur:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/241233>
7. Rubéole - Santé publique France [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>
8. *Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC* [Internet]. [cité 12 mai 2022].. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>

Données des revues systématiques

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES DE LITTÉRATURE

La revue systématique et méta-analyse de Pietrantonj et al., mise à jour en novembre 2021, évalue l'efficacité, l'innocuité et les effets indésirables à long et à court terme associés aux vaccins ROR / ROR + Varicelle / RORV (vaccin tétravalent contenant les souches de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de la varicelle), administrés à des enfants âgés de 15 ans ou moins. Elle inclut 138 études (23 480 668 participants) dont 51 études (10 248 159 enfants) portant sur l'efficacité des vaccins et 87 études (13 232 509 enfants) portant sur association entre les vaccins et différents effets secondaires. Concernant l'efficacité du vaccin contre la rubéole, les auteurs retrouvent que : [5]

- L'efficacité du vaccin contre la rubéole est de 89 % (RR 0,11, [IC95% : 0,03 à 0,42] ; 1 étude de cohorte ; 1 621 enfants ; niveau de preuve modéré).
- Les analyses montrent une association entre les vaccins ROR/ROR+V/RORV (souche Jeryl Lynn) et les convulsions fébriles :
 - 1 semaine post vaccination (RR 2,45, [IC95% : 2,21 à 2,71] ; 2 études de cohorte ; 1 451 990 enfants).

- Entre 1 et 2 semaines post vaccination (RR 3,16, [IC 95% : 2,89 à 3,46] ; 2 études de cohortes ; 2 147 636 enfants), avec un niveau de preuve modéré.
- Après plus de 2 semaines post vaccination, le risque se normalise (RR 0,97, [IC95% : 0,49 à 1,94] ; 1 étude de cohorte ; 1 018 998 enfants).
- Cependant, les crises fébriles surviennent normalement chez 2 à 4 % des enfants en bonne santé, au moins une fois avant l'âge de 5 ans. Le risque attribuable de convulsions fébriles induites par le vaccin est estimé à 1 pour 1700 à 1 pour 1150 doses administrées.
- Les analyses montrent une association entre la vaccination ROR et le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) (RateR 4,21 ; [IC95% : 2,28 à 7,78] ; 5 études observationnelles ; 3 723 677 enfants, niveau de preuve modéré). Cependant, le risque de PTI après la vaccination est plus faible qu'après une infection naturelle par ces virus. L'infection naturelle du PTI se produit dans 5 cas pour 100 000 (1 cas pour 20 000) par an. Le risque attribuable est estimé à environ 1 cas de PTI pour 40 000 doses de ROR administrées.
- Il n'y a pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR et l'encéphalite ou l'encéphalopathie (OR 0,90, [IC95% : 0,50 à 1,61] ; 2 études observationnelles ; 1 071 088 enfants ; niveau de preuve faible).
- Il n'y a pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR et les troubles du spectre autistique (RateR 0,93, [IC95% : 0,85 à 1,01] ; 2 études observationnelles ; 1 194 764 enfants ; niveau de preuve modéré), voir chapitre dédié.
- Les preuves sont insuffisantes pour déterminer l'association entre la vaccination ROR et les maladies inflammatoires de l'intestin (odds ratio 1,42, [IC95% : 0,93 à 2,16] ; 3 études observationnelles ; 409 cas et 1416 témoins ; niveau de preuve modéré).
- Il n'y a pas de preuve d'une association entre la vaccination ROR, chez des enfants de 9 mois à 15 ans, et le retard cognitif (entre 24 mois et 6 ans), le diabète de type 1 (voir chapitre dédié), l'asthme (RateR 1,05 ; [IC95% : 0,80 à 1,39] ; 3 études de cohorte ; 1 067 712 enfants), la dermatite/eczéma, le rhume des foins, la leucémie, la sclérose en plaques (OR 1,03, [IC95% : 0,62 à 2,05] ; 1 étude observationnelle cas témoin ; 1095 enfants ; voir chapitre dédié), les troubles de la marche et les infections bactériennes ou virales (herpes, pneumonies, infection bactérienne invasive), avec un niveau de preuve faible.

La revue systématique et méta-analyse de Van den Boogaard et al., publiée en janvier 2021, met à jour le rapport de Prise de position sur le vaccin contre la rubéole de l'OMS datant de 2011. L'étude résume les données probantes sur l'épidémiologie de la rubéole ainsi que sur l'immunogénicité, l'efficacité, la durée de protection, l'innocuité et la politique de vaccination contre la rubéole. Les auteurs ont inclus, en addition aux études datant d'avant 2011 : 32 essais contrôlés randomisés (ECR) et 4 études observationnelles sur l'immunogénicité (souche RA27/3) chez les enfants et les adolescentes, 5 ECR et 9 études observationnelles sur la durée de protection, 1 article sur l'efficacité et 74 études sur la sécurité, dont 3 portant sur des femmes enceintes. [6]

- La méta-analyse des données d'immunogénicité a montré une séroconversion de 99 % [IC 95%: 98-99 %] après une dose unique de vaccin contre la rubéole chez les enfants, indépendamment de la co-administration avec d'autres vaccins. La séroconversion après l'administration d'une première dose avant l'âge de 9 mois était de 93 % [IC 95% : 92-95 %].
- Pour la durée de protection, les études incluses ont montré une séropositivité comprise entre 88%-100% mesurée entre 1 à 20 ans après une ou deux doses de vaccin contre la rubéole. Cependant, dans l'étude analysant le taux d'anticorps 20 ans après 2 doses, 24% des participants présentaient des taux d'anticorps inférieur à 10 UI/mL, soit inférieur au taux supposé protecteur.
- La méta-analyse portant sur les effets indésirables, rapporte que 140 événements indésirables graves (EIG) ont été signalés comme étant possiblement liés au vaccin contre la rubéole, sur un total de 34 332 participants inclus. Parmi ces rapports, l'association avec le vaccin a été démontrée pour un seul EIG (une encéphalite fulminante). Les autres EIG rapportés comprenaient : 25 convulsions fébriles (0,07 % des enfants), 4 cas de purpura thrombocytopénique idiopathique (0,01 %), 1 arthrite idiopathique juvénile, 1 hospitalisation pour hyperthermie, 1 maladie de Kawasaki atypique, 1 encéphalite d'origine virale, 1 adénite inguinale, 1 cas d'autisme, 1 gonflement de grade 3 de la parotide/des glandes salivaires, 1 anorexie, 1 ataxie, 2 éruptions papuleuses/vésiculaires dont 1 surinfection bactérienne, 1 abcès péri-tonsillaire, 1 abcès périnéal et 1 pneumonie. Les 97 autres EIG n'ont pas été précisés en détail, ils comprenaient des symptômes variés tels que : gastro-entérite, convulsions, bronchospasmes, pneumonie, pharyngite et fièvre. Parmi ces effets indésirables, les informations pour évaluer la probabilité d'une association réelle avec le VCR n'étaient pas suffisantes et aucun EIG à l'exception de l'encéphalite n'a été retenu par les auteurs comme associé à la vaccination anti rubéole. La période de suivi s'étendait généralement de quelques jours après la vaccination à un maximum de six mois.
- Parmi les 3 000 femmes enceintes qui ont été vaccinées par inadvertance, aucun EIG n'a été signalé, notamment pas de cas de CRS.

La revue systématique et méta-analyse de Schenk et al., publiée en 2020 étudie l'immunogénicité et la vitesse de décroissance des anticorps anti rougeole, anti oreillons et anti rubéole dans le temps. Un total de 62 études ont été analysées. Les auteurs retrouvent que : [7]

- Les taux de séroconversion globaux estimés pour la rubéole étaient de 98,3% ([IC95% : 97,3-99,2] ; I²=93,0%).
- Il n'y avait pas de différence significative de séroconversion après la première et la deuxième dose du ROR p=0,11 pour la rubéole.
- Les taux annuels globaux estimés de décroissance pour la rubéole étaient de 0,012 ([IC95% : 0,010-0,014] ; I²=93,3 %).
- pour les oreillons en excluant la souche Rubini 93,3% ([IC 95 % : 91,1-95,2] ; I²=94,9%), pour les oreillons en incluant la souche Rubini 91,1% ([IC 95 % : 87,4-94,1] ; I²=96,6%). Il n'y avait pas de différence significative de séroconversion après la première et la deuxième dose du ROR (p=0,50 pour les oreillons).
- Le taux annuel global estimé de décroissance pour les oreillons était de 0,024 ([IC 95 % : 0,016-0,039] ; I²=94,7 %).

Les auteurs ont réalisé une projection hypothétique basée sur les résultats globaux de la méta-analyse, pour montrer comment évoluerait la proportion de séroconvertis dans un groupe de 100 personnes vaccinées sur une période de 50 ans, en supposant que toutes les personnes vaccinées ont reçu une seule dose de vaccin ROR et qu'elles ne sont pas exposées à des virus de type sauvage à un moment quelconque après la vaccination. Après 35 ans, par exemple, la proportion d'individus devenus séronégatifs était d'environ 35 % [IC95 % : 31,3-43,3] pour la rubéole.

La revue systématique de Sinzinger et al., publiée en mars 2020 et portant sur 5 études, évalue l'effet du ROR comme dernier vaccin réalisé (comparativement au DTP comme dernier vaccin réalisé) sur la fréquence d'hospitalisation pour maladie infectieuse chez des enfants, au cours de leur deuxième année de vie. Les enfants qui avaient reçu le ROR comme vaccin le plus récent présentaient une diminution du risque combiné de 35 % [IC95% : 12-53 %] d'hospitalisation due à une maladie infectieuse, par rapport aux enfants qui avaient reçu le DTaP comme vaccin le plus récent (trois études, 1 919 192 enfants). L'effet était plus marqué pour les infections des voies respiratoires que pour les infections gastro-intestinales. Deux études ont comparé le ROR seul à l'administration simultanée des vaccins ROR et DTaP. Dans ce cas, l'estimation globale de la réduction du risque d'hospitalisation pour toute maladie infectieuse était plus faible et non significative (15 % ; [IC95% : -9 % à 34 %]).

Le risque de biais était sérieux à critique dans toutes les études. De plus, deux des cinq études ont démontré une réduction significative du risque pour un le groupe contrôle (hospitalisation pour blessures), ce qui indique un biais de vaccination sain ou un facteur de confusion résiduel très probable. Les auteurs concluent que la méta analyse réalisée à partir d'études de faible qualité, avec un risque de biais très élevé, ne permet pas de tirer de conclusion quant à la supériorité de protection conférée par le ROR comme vaccin le plus récent, par rapport au DTP. [8]

La revue systématique et méta-analyse de Mangtani et al., publiée en 2020 étudie le profil de sécurité des vaccins monovalents et combinés contre la rubéole chez les femmes vaccinées par inadvertance quelques semaines avant la conception et au cours des trois premiers mois de la grossesse. La méta analyse portant sur 4 études de cohortes avec témoins non vaccinés, incluant 1340 patientes dont 666 exposées retrouve un risque combiné de syndrome de rubéole congénital dont la limite supérieure théorique est estimée à 1/1008, soit un risque théorique maximum de développer un SRC de 0,099% chez les femmes vaccinées répondantes au vaccin, quelque soit le vaccin contre la rubéole. Il n'y avait pas de cas de SRC dans les études de cohorte non contrôlée et dans les autres types d'études observationnelles incluses. [9]

Les auteurs concluent que, du fait de l'absence de cas de SRC retrouvé dans les études, la limite supérieure estimée est plutôt conservatrice. De plus, l'absence de rapports spontanés de SRC dans le cadre de la surveillance passive des situations où une vaccination anti rubéoleuse par inadvertance a eu lieu pendant la grossesse fournit des informations complémentaires sur la sécurité de la vaccination anti rubéoleuse peu avant ou pendant le début de la grossesse.

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 :

1. *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 congénitale 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 incluses. 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 évènements 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. *How does herd immunity work?* *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 ●○○)
5. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
6. Van den Boogaard J, de Gier B, de Oliveira Bressane Lima P, Desai S, de Melker HE, Hahné SJM, et al. Immunogenicity, duration of protection, effectiveness and safety of rubella containing vaccines: A systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine*. 5 févr 2021;39(6):889-900. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)

7. Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
8. Sinzinger AX, Von Kries R, Siedler A, Wichmann O, Harder T. Non-specific effects of MMR vaccines on infectious disease related hospitalizations during the second year of life in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Mar 3;16(3):490-498. Amstar 9 / prisma 21 (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
9. Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine.* 29 janv 2020;38(5):963-78. (Prisma ●●○○; Amstar ●●●)

RUBÉOLE : COMPOSITION DES VACCINS

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] :

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvants
--------	-----------------------	------------	-----------

M-M-R Vax Pro®	Virus vivants atténués de : Rougeole souche Edmonston Enders : >= 1000 DICC50 Oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) : >= 12 500 DICC50* Rubéole souche Wistar RA 27/3 : >= 1000 DICC50	traces d'albumine recombinante humaine (rHA). 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), Eau ppi	AUCUN
PRIORIX®	virus de la rougeole vivant atténué (souche Schwarz) : 1 000 DICC 50 virus des oreillons vivant atténué (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn) : 5 000 DICC 50 virus de la rubéole vivant atténué (souche Wistar RA 27/3) : 1 000 DICC 50	Acides aminés Lactose (anhydre) Mannitol Sorbitol (9 mg) Traces de néomycine Eau ppi	AUCUN

SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rubéole.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : MALADIE

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 dit “**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]

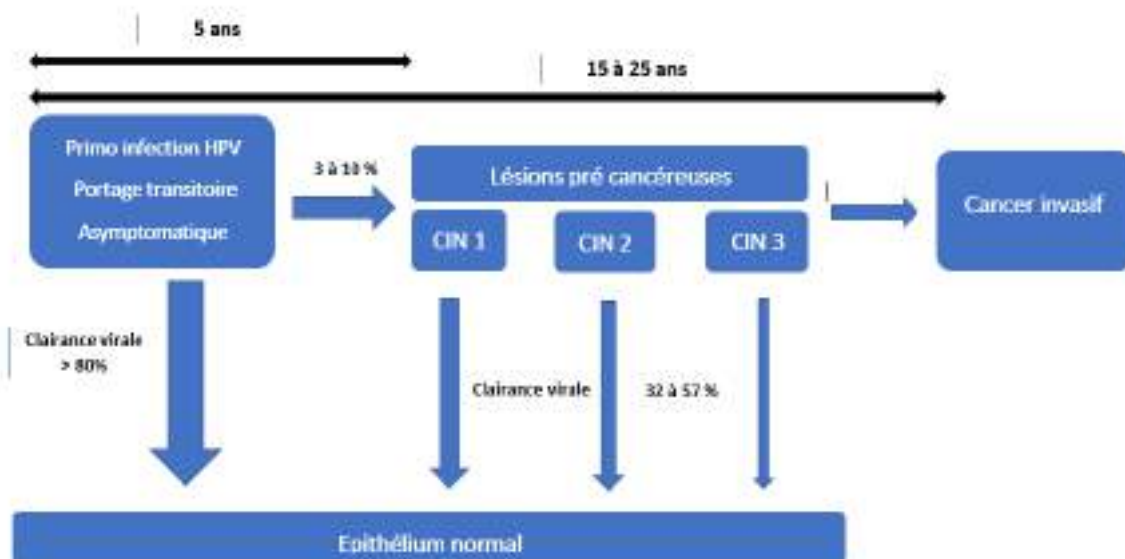
70 à 80% des hommes et des femmes sexuellement actifs sont exposés aux HPV dans leur vie. [1]

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). Environ 70 à 90% des infections évoluent ainsi 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]



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).**

EPIDÉMIOLOGIE

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 en France **3000 nouveaux cas** de cancer du col et environ **1100 décès par an** chez les femmes, liés aux HPV. 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. [1]

70 à 80% des hommes et des femmes sexuellement actifs sont exposés aux HPV dans leur vie. L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible très fréquente. L'infection a en général lieu dans les premières années de la vie sexuelle. Le lien de causalité entre certains types de HPV à haut risque oncogène et les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus est bien établi. Quasiment tous les cancers du col de l'utérus résultent d'une infection par un HPV. Les trois quarts des cancers diagnostiqués chez des femmes de moins de 65 ans.[13]

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, en France, 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 **deuxième 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]

En France, deux vaccins sont disponibles pour prévenir les infections dues à certains types de HPV à haut risque (génotypes à haut risque oncogène 16 et 18). Ces vaccins apportent une protection contre la grande majorité des HPV responsables des cancers ano-génitaux. Un vaccin protège également contre deux types de HPV responsables des condylomes génitaux (génotypes 6 et 11).

La couverture vaccinale anti-HPV est **faible**. Elle était en baisse de 2010 à 2015, mais tend à remonter.[16]

L'objectif fixé par le plan Cancer 2014-2019 était d'atteindre **un taux de couverture vaccinale de 60%**.

Ainsi en 2018, le taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles était de 29,4 % pour une dose et de 23,7 % pour le schéma complet, soit bien inférieur à l'objectif de 60 % du plan cancer 2014-2019. La couverture des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes était, quant à elle, estimée à environ 15 %.[17]

Dans le monde [3][4]

Fin 2019, 106 pays avaient mis en place la vaccination anti-HPV ; dans trois de ces pays, le vaccin n'a été introduit que dans certaines parties du territoire. C'est la plus forte augmentation annuelle du nombre de pays ayant adopté le vaccin anti-HPV (+15 %) depuis que celui-ci a été mis sur le marché en 2006. Toutefois, comme beaucoup de grands pays ne l'ont pas encore adopté et que dans d'autres pays, la couverture vaccinale n'est pas optimale, la couverture mondiale par la dernière dose de vaccin anti-HPV est actuellement estimée à 15% seulement. 33 pays ont également commencé à vacciner les garçons.

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

[18],[10]

Le dépistage vise à détecter des lésions précancéreuses et à les traiter avant qu'elles n'évoluent en cancer. Il permet également de détecter et traiter des cancers à un stade précoce et ainsi d'en améliorer les chances de guérison. [10]

Le dépistage repose sur l'analyse d'un prélèvement au niveau du col de l'utérus (appelé communément "frottis"). Il permet de détecter au plus tôt des cellules anormales du col de l'utérus (examen cytologique) ou la présence du virus (test HPV). Selon les dernières recommandations de la Haute autorité de santé, les modalités de dépistage varient selon l'âge.[10]

- De 25 à 29 ans : examen cytologique tous les 3 ans ;
- De 30 à 65 ans : test HPV tous les 5 ans.

Il s'agit d'un test de prévention secondaire du cancer de l'utérus, alors que la vaccination HPV se place en prévention primaire.

Auparavant il s'agissait d'un dépistage individuel, actuellement il s'agit d'un dépistage organisé.

Inscrit dans le Plan Cancer 2014-2019, le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est un nouveau programme de dépistage des cancers, mis en place par les autorités de santé publique en 2018. Il a pour objectifs d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80 %, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30 % l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus à 10 ans. Il s'adresse à toutes les femmes entre 25 et 65 ans.

Les tests de dépistages utilisés dans le programme national de dépistage organisé sont l'examen cytologique et le test HPV à haut risque. Ils sont tous deux réalisés sur un prélèvement cervico-utérin (communément appelé « frottis »). Le test HPV peut également être réalisé sur un auto-prélèvement vaginal.

Le dépistage est fondé :

- Entre 25 et 30 ans, sur la réalisation d'un examen cytologique tous les 3 ans si le résultat de l'examen est normal : séquence de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis à 3 ans si le résultat des deux premiers est normal ;

- À partir de 30 ans et jusque 65 ans, sur la réalisation d'un test HPV : 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal ou dès 30 ans en l'absence d'examen cytologique antérieur. Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Une expérimentation du dépistage a été organisée dans 13 départements entre 2010 et 2014. Les femmes entre 25 et 65 ans ont reçu des courriers d'invitation au dépistage. Les invitations ont permis de dépister près de 231 000 femmes et les relances (envoyées dans les 9 à 12 mois suivant une incitation en l'absence de dépistage), 48 000 femmes supplémentaires, soit une augmentation de la couverture du dépistage de 12 points de pourcentage attribuable au dépistage organisé.

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 cancers 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]
- Sur la période 2017-2019, la médiane du taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de 25 à 65 ans est estimé à 58,2% (minimum : 38,7% en Guyane, maximum : 68,1% dans le Bas Rhin).[19]
- 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, dépistage du cancer du col de l'utérus 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]

SOURCES

Littérature grise

1. *Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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. *Couverture vaccinale [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>*
5. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf*
6. *Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>*
7. *wer8943.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>*
8. *Prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/articles/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 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122010/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
12. SPF. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Définition des indicateurs de performance et format des données pour l'évaluation du programme national [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/guide/depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus.-de-finition-des-indicateurs-de-performance-et-format-des-donnees-pour-l-evaluation-du-programme-nat#:~:text=L'objectif%20du%20d%C3%A9pistage%20du,elles%20n%C3%A9volution%20en%20cancer>
13. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
14. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>
15. rpc_prev-K-col2007.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnxjb2xwb3Njb3BpZXRvdWxvdXNlfGd4OmM0YzkwZDhjNDA3NTcxOQo.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf
16. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html
17. Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons
18. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
19. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&i=depistage_ccu.couverture_stand&s=2017-2019&t=a01&view=map2

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : EFFICACITÉ DES VACCINS

Introduction

LES TROIS VACCINS ANTI-HPV

Il existe 3 vaccins anti-HPV, dont 2 actuellement disponibles en France. Ce sont des vaccins recombinants, composés à partir des **protéines L1** (communes aux capsides des virus HPV) qui vont former des enveloppes vides appelées **pseudoparticules virales** (VLP : Virus Like Particule), spécifiques aux types d'HPV ciblés par le vaccin. Ces pseudoparticules sont **extrêmement immunogènes mais dépourvues de pouvoir oncogène** (car elles ne contiennent aucun ADN viral). Ces pseudoparticules 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 **nonavalent** (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.

Un troisième vaccin quadrivalent (Gardasil*) existe. Celui-ci n'est plus commercialisé en France depuis décembre 2020.

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]

En décembre 2019 : la HAS recommande d'élargir la vaccination contre les papillomavirus humains à tous les adolescents (filles et garçons) de 11 à 14 ans révolus.[11]

En décembre 2020 : le vaccin 9-valent est remboursable et agréé aux collectivités pour la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons dès l'âge de 11 ans, quelle que soit leur orientation sexuelle.[12]

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 n'est parfois que **faiblement protectrice** et est 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 à la suite de 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2007%252Frpc_prev-K-col2007.pdf&i=21959
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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/articles/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
4. Green_Book_Chapter_18a.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/317821/Green_Book_Chapter_18a.pdf
5. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
10. WER9219.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
11. La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus
12. Arrêté du 30 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

Efficacité dans les essais cliniques : “efficacy”

Par 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 anogénitaux et les infections persistantes à HPV) et leur efficacité à moyen terme (avec les dysplasies cervicales de haut grade). [27], [29]

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], [27], [28]

	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] * 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 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]	
- 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 d'Aldakak., publiée en 2021 évalue les différences immunologiques entre les hommes et les femmes en réponse aux vaccins viraux (vaccin quadrivalent). 18 études ont été incluses.[14]

- Les titres moyens géométriques transformés en logarithme chez les enfants de sexe masculin (<16 ans) étaient les suivants :
 - Contre le HPV6 : 6-62 ([IC95% : 6-29-6-94] ; I² = 86-0 %),
 - Contre le HPV11 : 7-07 ([IC95% : 6-90-7-23] ; I² = 63,1 %),
 - Contre le HPV16 : 8-53 ([IC95% : 8-28-8-78] ; I² = 73-0 %)
 - Et contre le HPV18 : 7-21 ([IC95% : 7-08-7-34] ; I² = 26-4 %).
- Chez les femmes :
 - Contre le HPV6 : 7-10 ([IC95% : 6-79-7-41] ; I² = 96-6%),
 - Contre le HPV11 : 7-32 ([IC95% : 7-15-7-50] ; I² = 90-6%),
 - Contre le HPV16 : 8-71 ([IC95% : 8-52-8-91] ; I² = 90-2%),
 - Et contre le HPV18 7-35 ([IC95% : 7-11-7-58] ; I² = 92-7%).

Dans la méta-régression, la différence sexuelle était significative pour le HPV6 (p = 0-022) avec une tendance similaire pour le HPV11 (p = 0-066) et le HPV18 (p = 0-079). L'immunogénicité était significativement plus élevée chez les enfants (<16 ans) que chez les adultes (p < 0-001).

Les auteurs concluent que les femmes ont des titres d'anticorps contre le HPV plus élevés que les hommes après avoir reçu le vaccin quadrivalent. La différence est plus importante pour les souches de HPV à faible risque. L'ajustement des doses et des calendriers pour chaque sexe devrait être exploré plus avant.

La revue systématique et méta-analyse de Zhang., publiée en 2021, a inclus 5 études sur un total de 13 686 sujets.[15] L'objectif était d'examiner les preuves de l'efficacité de la vaccination dans la prévention de l'infection par le virus du papillome humain (VPH) au niveau du col de l'utérus, de l'anus et de la bouche. L'analyse a montré que l'incidence des infections anales (RR = 0,42, [IC95 % : 0,31-0,57] ; I² = 65 %, p = 0,02), orales (RR = 0,16, [IC95 % : 0,03-0,78] ; I² = 56 %, p = 0,10) et cervicales (RR = 0,22, [IC95 % : 0,15-0,32] ; I² = 63 %, p = 0,07) étaient dans une large mesure inférieure à celles du groupe témoin après l'implantation du vaccin contre le VPH, ce qui indique que la vaccination contre le VPH peut améliorer la prévention de l'infection par le VPH non seulement au niveau du col de l'utérus mais aussi au niveau oral ou anal. Les résultats regroupés ont révélé, que les VPH 16/18 sont plus efficaces que les VPH 6/11/16/18 pour prévenir les infections anales (0,34, [IC95% : 0,22-0,52] ; 0,53, [IC95% : 0,36-0,79]). Ce résultat a également été constaté dans l'analyse des infections buccales (0,06, [IC95% : 0,01-0,32] ; 0,43, [IC95% : 0,17-1,10]).

Les auteurs concluent que la vaccination contre le VPH pourrait bloquer efficacement l'infection par le VPH au niveau du col de l'utérus, mais aussi de l'anus et de la bouche, et constituerait une méthode efficace de prévention du cancer.

La revue systématique et méta-analyse de Villa., publiée en 2020, a pour objectif de résumer les données probantes sur l'innocuité, l'efficacité des vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) dans la population générale. 30 études ont été incluses.[16]

Les participants vaccinés contre le VPH avaient plus de chances de séroconversion pour les types 6 du VPH (odds ratio [OR], 128,54 ; [IC95 % : 37,22 à 443,9]), 11 (RC, 89,6 ; [IC95% : 32,53 à 246,03]), 16 (les estimations de l'examen systématique varient du risque relatif [RR], 44,86 ; [IC95 % : 11,90 à 169,5] au RC, 303,92 ; [IC95 % : 46,41 à 1 990,23]) et 18 (variant de RR, 8.13 ; [IC95 % : 5,96 à 11,11] à RR, 96,04 ; [IC95 % : 33,87 à 272,34]) par rapport aux personnes ayant reçu un placebo. Les études ont montré des réductions des taux d'infection incidente (allant d'un RC, 0,09 ; [IC95% : 0,05 à 0,15] à un RR, 0,23 ; [IC95% : 0,14 à 0,37]) ou persistante (allant d'un RR, 0,05 ; [IC95 % : 0,03 à 0,09] à un RR, 0,52 ; [IC95% : 0,42 à 0.65]) chez les personnes vaccinées avec un vaccin contre le VPH par rapport à celles qui ne l'étaient pas. Six revues ont rapporté un risque plus faible de développer des lésions condylomateuses (allant de RR, 0,05 ; [IC95% : 0,01 à 0,25] à RR, 0,38 ; [IC95 % : 0,31 à 0,47]).

Les auteurs concluent que les vaccins anti-HPV disponibles sont efficaces contre l'infection par le HPV de type vaccinal et les modifications cellulaires associées au HPV, y compris les lésions précancéreuses et bénignes.

La méta-analyse de Jorgensen., publiée en 2020, a pour objectif d'évaluer les avantages et les inconvénients des vaccins contre le virus du papillome humain (VPH).[17] 24 études ont été incluses, portant sur plus de 95 000 sujets. À 4 ans de suivi, les vaccins contre le VPH ont réduit les carcinomes liés au VPH in situ (367 dans le groupe vaccin contre le VPH contre 490 dans le groupe comparateur, RR 0,73 [IC95% : 0,53-1,00], nombre nécessaire pour vacciner [VNN] 387, $p = 0,05$, $I^2 = 67\%$) et procédures de traitement liées au VPH (1 018 contre 1 416, RR 0,71 [IC95% : 0,63-0,80], VNN 75, $p < 0,00001$, $I^2 = 45\%$). Les auteurs concluent que les vaccins contre le VPH réduisent les précurseurs de cancer liés au VPH et les procédures de traitement, mais augmentent les troubles graves du système nerveux (analyse exploratoire) et les préjudices généraux. Comme les essais inclus étaient principalement conçus pour évaluer les avantages et n'étaient pas suffisamment conçus pour évaluer les inconvénients, la mesure dans laquelle les avantages des vaccins contre le VPH l'emportent sur leurs inconvénients n'est pas claire.

La revue systématique et méta-analyse de Bergman et al., publiée en 2019, a pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et les inconvénients de différents calendriers de doses et de différents types de vaccins contre le VPH chez les femmes et les hommes. 20 études ont été incluses, portant sur 31 940 sujets.[18]

- Étude de deux doses contre trois doses de vaccin contre le VPH chez les jeunes filles de 9 à 15 ans :

Les réponses en anticorps après les calendriers de vaccination contre le VPH à deux doses et à trois doses étaient similaires après un suivi allant jusqu'à cinq ans (4 essais contrôlés randomisés, preuves de certitude modérée à élevée). Aucun essai contrôlé randomisé n'a recueilli de données sur les résultats cliniques. Intervalle entre les doses de vaccin contre le VPH chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans :

Les réponses anticorps étaient plus fortes si l'intervalle entre les deux premières doses de vaccin anti-HPV était plus long (6 ou 12 mois) que si l'intervalle était plus court (2 ou 6 mois) lors d'un suivi pouvant aller jusqu'à trois ans (4 essais contrôlés randomisés, preuves de certitude modérée à élevée). Aucun essai contrôlé randomisé n'a recueilli de données sur les résultats cliniques.

- Vaccination contre le VPH des hommes de 10 à 26 ans :

Dans un essai contrôlé randomisé, il existe des preuves d'incertitude modérée que le vaccin quadrivalent contre le VPH, comparé au contrôle, réduit l'incidence des lésions génitales externes (contrôle 36 pour 3081 personnes-années ; quadrivalent 6 pour 3173 personnes-années ; rapport de taux 0,16, [IC95% : 0,07 à 0,38] ; 6254 personnes-années) et les verrues anogénitales (témoin : 28 pour 2 814 personnes-années ; quadrivalent : 3 pour

2 831 personnes-années ; ratio de taux : 0,11, [IC95% : 0,03 à 0,38] ; 5 645 personnes-années).

- Vaccin nonavalent versus quadrivalent chez les femmes et les hommes de 9 à 26 ans :

Trois essais contrôlés randomisés ont été retenus : un chez les filles âgées de 9 à 15 ans (n = 600), un chez les filles âgées de 16 à 26 ans (n = 14 215) et un chez les garçons âgés de 16 à 26 ans (n = 500). L'essai contrôlé randomisé sur les femmes de 16 à 26 ans a rapporté des résultats cliniques. Il y a peu ou pas de différence dans l'incidence de l'issue combinée de néoplasie épithéliale cervicale de haut grade, d'adénocarcinome in situ ou de cancer du col de l'utérus entre les vaccins anti-VPH quadrivalent et les vaccins anti-VPH nonavalent (quadrivalent 325/6882, nonavalent 326/6871 ; OR 1,00, [IC95 % 0,85 à 1,16] ; 13 753 participantes ; données probantes de haut niveau).

Les auteurs concluent que l'immunogénicité des schémas vaccinaux anti-VPH à deux et trois doses, mesurée à partir des réponses en anticorps chez les jeunes femmes, est comparable. Le vaccin quadrivalent réduit probablement les lésions génitales externes et les verrues anogénitales chez les hommes par rapport au témoin. Les vaccins nonavalent et quadrivalent offrent une protection similaire contre un résultat combiné de lésions précancéreuses ou de cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve.

La revue systématique de Xu et al., publiée en 2019, a pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins prophylactiques anti-HPV contre les cancers de la vulve et du vagin et leurs précurseurs. 13 études ont été incluses, portant sur 37 768 sujets.[19]

- Chez les femmes HPV négatives, une excellente protection contre les VIN2+/VaIN2+ associés au VPH16/18 a été observée chez les jeunes femmes ayant reçu au moins une dose (VE=95 %, [IC 95%: 62 à 99 %]). Les vaccins HPV réduisent le risque de VIN2+/VaIN2+ de 42 à 2 pour 10 000. Lorsque la protection contre toute lésion vulvaire/vaginale de haut grade indépendamment des types de VPH, il existe une protection plus faible mais toujours significative (VE=77%, [IC95% : 48 à 90 %] ; risque absolu réduit de 65 à 15 pour 10 000).
- Concernant l'efficacité pour toutes les femmes, quel que soit leur statut HPV : Chez les adolescentes et les femmes de 15 à 26 ans, la réduction du risque de VIN2+/VaIN2+ associé au VPH16/18 était plus faible que dans les groupes n'ayant jamais reçu le VPHh ou ayant reçu le vaccin contre le VPH négatifs au départ, mais la protection était encore significative et cohérente dans les trois essais (VE=71%, [IC95% : 40 à 86%] ; le risque absolu a été réduit de 36 à 11 pour 10 000 ; preuves de haute qualité).

- La vaccination par le vaccin 4vHPV de femmes adultes de 24 à 45 ans n'était pas protectrice, mais les auteurs ont estimé qu'il s'agissait d'une preuve de faible qualité.

Les auteurs concluent que les vaccins ont démontré une excellente protection contre les lésions vulvaires et vaginales de haut grade causées par les types de VPH inclus dans les vaccins chez les jeunes femmes qui n'avaient aucun signe d'infection par le VPH au moment de l'inscription. Ces résultats prouvent que les vaccins contre le VPH préviennent les pré cancers vulvaires et vaginaux liés au VPH dans ces groupes non exposés, ce qui est très pertinent pour les filles ou les jeunes femmes avant le début de l'activité sexuelle.

La revue systématique et méta-analyse de Drolet et al., publiée en 2019, a pour objectif d'évaluer l'impact de la vaccination des filles et des femmes contre le virus du papillome humain sur les infections par le VPH, les diagnostics de verrues anogénitales et les néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2+ (CIN2+). 65 études ont été incluses.^[20]

- Après 5 à 8 ans de vaccination, la prévalence des VPH 16 et 18 a diminué significativement de 83 % (RR 0-17, [IC95% : 0-11-0-25]) chez les filles âgées de 13 à 19 ans, et a diminué significativement de 66 % (RR 0-34, [IC95% : 0-23-0-49]) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans. La prévalence des HPV 31, 33 et 45 a diminué significativement de 54 % (RR 0-46, [IC95% : 0-33-0-66]) chez les filles âgées de 13 à 19 ans.
- Les diagnostics de verrues anogénitales ont diminué significativement de 67% (RR 0-33, [IC95% : 0-24-0-46]) chez les filles âgées de 15 à 19 ans, de 54% (RR 0-46, [IC95% : 0,36-0,60]) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans et de 31% (RR 0-69, [IC95% : 0-53-0-89]) chez les femmes âgées de 25 à 29 ans. Chez les garçons âgés de 15 à 19 ans, les diagnostics de verrues anogénitales ont diminué significativement de 48% (RR 0-52, [IC95% : 0-37-0-75]) et chez les hommes âgés de 20 à 24 ans, ils ont diminué significativement de 32% (RR 0-68, [IC95% : 0-47-0-98]).
- Après 5 à 9 ans de vaccination, les CIN2+ ont diminué significativement de 51% (RR 0-49, [IC95% : 0-42-0-58]) chez les jeunes filles de 15 à 19 ans ayant subi un dépistage et ont diminué significativement de 31% (RR 0-69, [IC95% : 0-57-0-84]) chez les femmes de 20 à 24 ans.

Les auteurs concluent qu'il existe un impact substantiel des programmes de vaccination contre le VPH sur les infections à VPH et les CIN2+ chez les filles et les femmes, et sur les diagnostics de verrues anogénitales chez les filles, les femmes, les garçons et les hommes. De plus, les programmes avec une vaccination multi-cohorte et une couverture vaccinale élevée ont eu un impact direct et des effets de groupe plus importants.

La revue systématique et méta-analyse de García-Perdomo et al., publiée en 2019, a pour objectif de déterminer l'efficacité et les inconvénients de la vaccination chez les patients ayant des antécédents sexuels quelconques pour prévenir la prévalence de l'infection par le papillomavirus. 29 études ont été incluses.[21]

Le vaccin bivalent contre le VPH offre une protection contre le VPH16 (RD de -0,05, [IC95% : -0,098 à -0,0032]), le VPH18 (RD de -0,03, [IC95% : -0,062 à -0,0004]) et les génotypes du VPH16/18 (RD de -0,1, [IC95% : -0,16 à -0,04]). D'autre part, le vaccin tétravalent contre le VPH a offert une protection contre le VPH6 (RD de -0,0500, [IC95 % : -0,0963 à -0,0230]), le VPH11 (RD -0,0198, [IC95% : -0,0310 à -0,0085]). De même, contre le HPV16 (RD de -0,0608, [IC95% : -0,1126 à -0,0091]) et le HPV18 (RD de -0,0200, [IC95% : -0,0408 à -0,0123]). On a observé une réduction de la prévalence des génotypes HPV16, 18 et 16/18 lors de l'application du vaccin bivalent, sans augmentation des effets indésirables. En ce qui concerne le vaccin tétravalent, les auteurs ont constaté une réduction de la prévalence des génotypes HPV6, 11, 16 et 18, sans augmentation des effets indésirables.

Les auteurs concluent une réduction de la prévalence des génotypes HPV16, HPV18 et HPV16/18 lors de l'application du vaccin bivalent, sans augmentation des effets indésirables. En ce qui concerne le vaccin tétravalent, ils concluent également une réduction de la prévalence des génotypes HPV6, HPV11, HPV16 et HPV18 par rapport au placebo/aucune intervention, sans augmentation des effets indésirables.

La revue systématique de Markowitz et al., publiée en 2019, a pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins contre le VPH en fonction du nombre de doses.[22] 14 études ont été incluses. Toutes les études ont trouvé une efficacité significative du vaccin avec trois doses, 11 avec deux doses à différents intervalles et six avec une dose. La plupart des études ont montré une relation (pas toujours statistiquement significative) entre l'efficacité et le nombre de doses, avec des diminutions plus importantes des résultats liés au VPH avec trois, suivis de deux et une dose(s). Peu d'études ont mené des comparaisons formelles de trois doses par rapport à moins. Trois des quatre études qui ont examiné les périodes tampons ont trouvé une efficacité plus élevée et une plus petite différence en nombre de doses avec des périodes plus longues. Les auteurs concluent que la plupart des études post-homologation rapportent une efficacité maximale avec trois doses ; certains n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre deux et trois doses.

La revue systématique de Harder et al., publiée en 2018, a pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'efficacité et la sécurité de la vaccination contre le VPH chez les hommes de tout âge. 5 études ont été incluses sur un total de 5292 sujets.[23]

L'efficacité du vaccin contre les infections anogénitales à HPV 16 persistant au moins 6 mois était de 46,9% [IC95% : 28,6-60,8%], tandis que l'efficacité contre les infections orales persistantes était de 88% [IC95% : 2-98%]. Une efficacité du vaccin de 61,9 % [IC95% : 21,4-82,8 %] et de 46,8 % [IC95% : -20 à -77,9 %] a été observée contre les lésions de néoplasie intraépithéliale anale de grade 2 et de grade 3, respectivement. Aucune estimation significative n'était disponible sur l'efficacité du vaccin ou son efficacité contre les néoplasies intraépithéliales péniennes de grade 2 ou 3, et aucune donnée n'a été identifiée pour le cancer épidermique de l'anus, du pénis ou de la tête et du cou. Chez les participants qui étaient séronégatifs pour le VPH et négatifs pour la PCR au moment de l'inscription, l'efficacité contre toutes les issues était plus élevée que chez les personnes séropositives et/ou positives pour la PCR. Le risque de biais était faible dans trois essais randomisé contrôlé et élevé dans un, tandis que les trois études non randomisées présentaient un risque de biais grave à critique. La qualité des preuves de l'évaluation, de l'élaboration et de l'appréciation des recommandations était modérée à faible pour la plupart des résultats. La vaccination contre le VPH chez les hommes est modérément efficace contre l'infection anogénitale persistante par le VPH et les lésions intra-épithéliales anales de haut grade dans les études où la population se compose principalement d'hommes infectés par le VPH. L'efficacité du vaccin était élevée dans les groupes d'étude comprenant des hommes n'ayant jamais été infectés par le VPH.

Les auteurs concluent que les résultats vont dans le sens d'une recommandation de vaccination des garçons avant le début de l'activité sexuelle dans le but d'établir une protection optimale induite par le vaccin.

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 nonavalent. [6], [13]

- Les réponses immunitaires du vaccin nonavalent 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 (\geq 6 mois).

Les auteurs concluent que les données suggèrent **la non-infériorité du vaccin nonavalent** 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 anogénitales 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 (2essais, 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 ano-génitale 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 DONNÉES SUR L' "EFFICACY"

Efficacité sur les condylomes

La méta-analyse de Lukács *et al.*, publiée en 2020 a pour objectif d'évaluer les effets du vaccin HPV sur la prévention des verrues génitales. 16 études ont été incluses, portant sur plus de 13 000 patients. Une réduction significative (OR groupé = 0,03, IC 95 % : 0,01-0,09 ; I-carré = 53,6 %) des verrues génitales chez les jeunes femmes a été enregistrée dans les études en population per protocole, et dans les analyses de tendance temporelle à la fois chez les jeunes femmes (OR groupé = 0,36, [IC95% : 0,26-0,51] ; I² = 98,2 %) et chez les jeunes hommes (OR groupé = 0,69, [IC95% : 0,61-0,78] ; I² = 92,7 %). Dans l'analyse de sous-groupes, une réduction significative du nombre d'événements de verrues génitales a été observée en particulier chez les femmes de moins de 21 ans (OR groupé = 0,33, [IC95% : 0,17-0,63]).[24]

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 %. [31]

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 particulier 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], [31], [32]

La revue systématique et méta-analyse de Marron et al., publiée en 2021, évalue la durée et l'ampleur de la protection croisée dans les études interventionnelles et observationnelles. 56 études ont été incluses.[25]

- Chez les femmes entièrement vaccinées, n'ayant jamais été exposées au VPH au départ, le vaccin bivalent a montré une efficacité de protection croisée statistiquement significative, (bien qu'avec des intervalles de confiance larges), contre les infections cervicales persistantes à 6 mois et 12 mois et les CIN2+, uniquement de manière constante pour les VPH 31 et 45. L'effet le plus élevé étant observé pour le VPH 31 (intervalle de 64,6 % [IC 95 % : 27,6 à 83,9] à 79,1 % [IC 97,7 % : 27,6 à 95,9] pour l'infection persistante à 6 mois ; suivi maximal de 4,7 ans). Aucune protection croisée n'a été démontrée lors du suivi prolongé.

- L'efficacité du vaccin quadrivalent a atteint une signification statistique pour le VPH 31 (46,2 % [15,3-66,4] ; suivi : 3,6 ans).
- De même, les études d'observation ont mis en évidence une efficacité systématiquement significative uniquement contre les HPV 31 et 45 avec les deux vaccins.

Les essais contrôlés randomisés et les études d'observation montrent que la protection croisée n'est pas uniforme pour tous les types de VPH non vaccinaux et qu'elle est principalement due aux VPH 31 et 45. En outre, les données existantes suggèrent qu'elle s'estompe avec le temps et sa durabilité à long terme n'a pas été établie.

La revue systématique de Stanley et al., publiée en 2021, évalue la cohérence et la durabilité des réponses immunitaires d'anticorps neutralisants à protection croisée des vaccins bivalents et quadrivalents actuellement homologués contre les types de VPH non vaccinaux ciblés par le vaccin nonavalent (VPH 6, 11, 31, 33, 45, 52 et 58). 18 études ont été incluses. Le vaccin nonavalent a entraîné une séroconversion quasi totale pour les types de VPH 31, 33, 45, 52 et 58, la séropositivité restant proche de 100 % jusqu'à 24 mois après la première dose. En revanche, la vaccination bivalente et quadrivalente a entraîné des niveaux de séroconversion plus faibles pour les types non vaccinés, qui ont diminué avec le temps. La réponse immunitaire/anticorps de protection croisée chez les participants ayant reçu les trois doses de vaccin bivalent ou quadrivalent n'est pas comparable à la réponse spécifique suscitée par les types de vaccins anti-HPV. Même dans les cas où une réponse immunologique croisée statistiquement significative est signalée, les données à long terme sur la durée de la réponse au-delà de deux ans sont très limitées. En outre, l'absence de norme pour les tests limite la comparabilité des résultats entre les études.[26]

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 PRÉDIRE 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% : RRprev (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% : RRprev = 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 faibles ou élevées. En effet, chez les hommes, après 70 ans de vaccination réservée aux filles, la prévalence du HPV 16 diminue de 36% : RRprev = 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% : RRprev = 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 (RRprev 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 (RRprev 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. Deleré 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, Simoens 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 ●○○)
14. Aldakak L, Huber VM, Rühli F, Bender N. Sex difference in the immunogenicity of the quadrivalent Human Papilloma Virus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 19 mars 2021;39(12):1680-6. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
15. Zhang J, Qin Z, Lou C, Huang J, Xiong Y. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2021 Jul;196:165-171 (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
16. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, Lipman RD, Araujo MWB. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*. 2020 Apr;151(4):245-254.e24. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)
17. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev*. 2020 Feb 28;9(1):43. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
18. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 22;2019(11):CD013479. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
19. Xu L, Selk A, Garland SM, Bogliatto F, Kyrgiou M, Weyers S, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines*. nov 2019;18(11):1157-66. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)
20. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 10 août 2019;394(10197):497-509. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

21. García-Perdomo HA, Osorio JC, Fernandez A, Zapata-Copete JA, Castillo A. The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 20 mars 2019;147:e156. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
22. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine.* 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4806-4815. (Prisma ●●○○; Amstar ●○)
23. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med.* 18 juill 2018;16:110. (Prisma ●●●○; Amstar ●●)
24. Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 28 mai 2020;20:691. (Prisma ●●●●; Amstar ●●)
25. Brown DR, Joura EA, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine.* 15 avr 2021;39(16):2224-36. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
26. Stanley M, Joura E, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, Walia A, Perez G, Houry H, Badgley D, Brown DR. Systematic literature review of neutralizing antibody immune responses to non-vaccine targeted high-risk HPV types induced by the bivalent and the quadrivalent vaccines. *Vaccine.* 2021 Apr 15;39(16):2214-2223. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)

Littérature grise :

27. CERVARIX - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
28. GARDASIL - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
29. GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
30. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
31. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
32. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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). [6], [7]

Données sur l'impact de la vaccination HPV en 2014 dans différents pays [5], [6]

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 ciblées par la vaccination à son introduction en 2008

Données des revues systématiques

La revue systématique de Nielsen et al., publiée en 2021 a calculé un pourcentage de prévention relative (PPR) contre les infections orales et oropharyngées par les HPV chez les personnes vaccinées.[4] Les études comparatives portant sur plus de 38 000 personnes ont montré une efficacité élevée des vaccins contre les HPV sur les infections orale et oropharyngé, quel que soit le modèle d'étude :

- Le PPR calculé à partir des études transversales était de 83,9 %.
- Le PPR calculé à partir de l'étude contrôlée randomisée l'ECR était de 82,4 %.
- Le PPR calculé à partir de l'étude de cohorte longitudinale un PPR de 82,0 %.

Le PPR moyen de toutes les études était de 82,7 % [IC 95% : 81,8 - 83,7]. Les auteurs concluent que la similitude des résultats positifs entre les différents types d'études suggère une efficacité significative et stable des vaccins contre le HPV sur les infections orales et oropharyngées causées par des HPV de type vaccinal.

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-génitale, 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, États-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 États-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 du fait des 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 anogénitales 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 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]), 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 anogénitales 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 : [5]

- 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). [6]

SOURCES

Revue systématique et méta-analyses

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 ●○○)
4. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhoj C, Von Buchwald C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses*. 2021 Jul 11;13(7):1339. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

5. CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE - RPC PRÉVENTION DU CANCER DU COL D'UTÉRUS [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_19.HTM#2
6. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
7. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : COMPOSITION DES VACCINS

Les vaccins papillomavirus sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsid sous forme de pseudoparticules virales. Le Gardasil* et Gardasil 9* sont produits sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus). Les pseudoparticules virales sont purifiées et absorbées sur un adjuvant. [4], [5] Le Gardasil* n'est plus commercialisé depuis décembre 2020.[6]

COMPOSITION DES VACCINS [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 Rix446 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
2. GARDASIL - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
3. GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
4. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
5. HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1 => décembre 2017
6. Béchet S. Disponibilité des vaccins [Internet]. Infovac France. 2017 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/vaccins/disponibilite-des-vaccins>

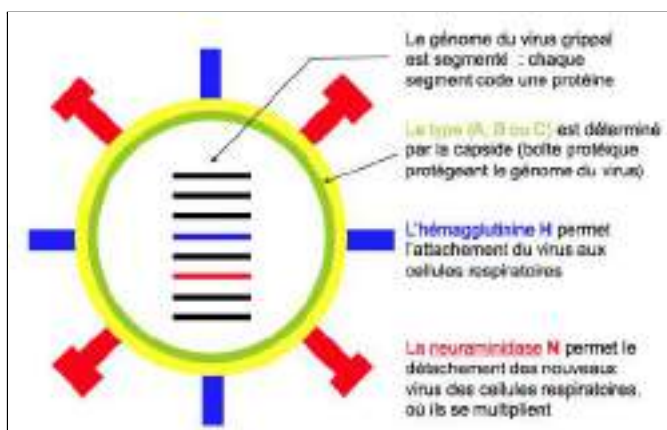
GRIPPE

GRIPPE : MALADIE

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.

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 frustres 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 Régionale de Santé) ou aux CCLIN (Centre de lutte Contre Les Infections Nosocomiales).
- Pour les décès : par l'analyse des certificats manuscrits, réalisée par le CépiDC. 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]

En 2021, aucune épidémie de grippe saisonnière n'a été détectée. En métropole, des cas sporadiques de virus grippaux A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B/Victoria ont été détectés. La pandémie de COVID-19 a eu un impact important sur les indicateurs épidémiologiques de la surveillance de la grippe, et plus particulièrement sur la surveillance syndromique. Les différents réseaux ont permis de dénombrer pour la saison 2020-2021 [7] :

- Le taux de consultations hebdomadaire pour syndrome grippal estimé par le Réseau Sentinelles est resté inférieur à 80/100 000 habitant et a varié de 20/100 000 habitants [IC à 95% 15-25] à 68/100 000 habitants [IC95%: 59-77].
- La proportion hebdomadaire de syndromes grippaux parmi les consultations de SOS Médecins est restée inférieure à 1% toute la saison.
- 5 034 passages aux urgences pour syndrome grippal (versus 59 476 saison 2019-2020), dont 490 hospitalisations (10%) (versus 6 164 en 2019-2020).
- Aucun cas grave de grippe n'a été signalé par les 226 services de réanimation participant à la surveillance sentinelle conjointe des cas graves de grippe et de COVID-19 (versus 890 cas de grippe grave durant la saison précédente 2019-2020).
- La couverture vaccinale antigrippale définitive pour la saison 2020-2021, des personnes pour lesquelles la vaccination est recommandée, et destinataires d'un bon de prise en charge adressée par l'Assurance maladie, a été estimée à 55,8% (contre 47,8% pour la saison 2019-2020). Elle a été estimée à 59,9% chez les personnes âgées de 65 ans et plus (versus 52,0% 2019-2020).

Pour la saison hivernale 2021-22, [7] une grande incertitude demeure sur la survenue d'une épidémie de grippe saisonnière en France. Cela dépendra probablement au moins en partie de la situation épidémiologique en lien avec la COVID-19 et du degré d'adhésion de la population générale aux mesures barrières, très efficaces pour lutter contre les virus grippaux.

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 ÉCONOMIQUE 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 2019-2020, le taux de couverture vaccinale était de **38,7% chez les moins de 65 ans à risque et de 59,9% chez les personnes âgées de plus de 65 ans**, soit un total de **55,8% chez les sujets concernés par la recommandation vaccinale**.

Le taux de couverture total avait tendance à diminuer 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. Cependant, depuis la pandémie de COVID-19, la couverture vaccinale du vaccin contre la grippe a tendance à augmenter. [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 prédisposant 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.

SOURCES

Littérature grise

1. *Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>*
2. *OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. 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:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
4. OMS | Jusqu'à 650 000 décès par an sont dus aux affections respiratoires liées à la grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/fr/>
 5. Grippe [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
 6. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018 / influenza activity in France, season 2017-2018. :11.
 7. Grippe saisonnière - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/les-maladies-de-l-hiver/grippe-saisonniere>
 8. Grippe saisonnière - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
 9. Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
 10. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
 11. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005823063&dateTexte=20100225>
 13. [ecn-2018-ue6-162-nb.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-162-nb.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-162-nb.pdf>
 14. [who-surveillancevaccinepreventable-09-influenza-french-r1.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-09-influenza-french-r1.pdf?sfvrsn=66b2c1ae_10) [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-09-influenza-french-r1.pdf?sfvrsn=66b2c1ae_10
 15. Vaccination contre la grippe : recommandations de l'OMS/Europe pour la saison hivernale 2010/2011. :3.

Pandémie - Grippe porcine et aviaire

LES PANDÉMIES GRIPPALES

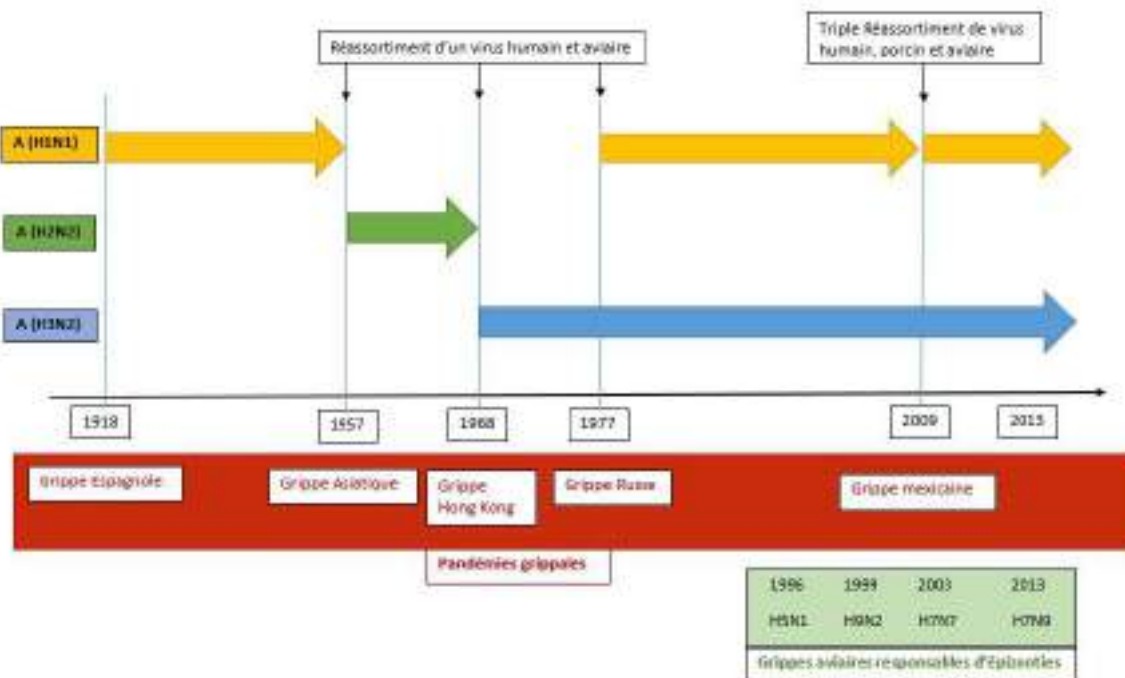
La grippe, connue pour son mode de circulation épidémique, peut aussi être à l'origine de pandémie (épidémie qui frappe rapidement un grand nombre de sujets dans un grand nombre de pays). Les pandémies grippales proviennent toujours d'un virus de type A, en raison de sa capacité de variabilité par cassure 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 XXIe siècle, et actuellement dernière en date. Elle a causé entre 2009 et 2010 environ 20.000 morts dans le monde. [1][2][3]



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 observée (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 **réplication** 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 leurs 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 % d'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 gripes 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 acquiert 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
2. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
3. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/index.html>
4. *ecn-2018-ue6-162-nb.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-162-nb.pdf>

5. *Huit choses à connaître sur la grippe pandémique [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:*
<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/8-things-to-know-about-pandemic-influenza>
6. *Point sur les connaissances / Pandémie A(H1N1)2009 : archives / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:*
[file:///D:/Users/legra/Downloads/82746_9719-ps%20\(2\).pdf](file:///D:/Users/legra/Downloads/82746_9719-ps%20(2).pdf)
7. *beh_24_25_26_2010.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:*
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2010/24_25_26/beh_24_25_26_2010.pdf
8. *Grippe [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:*
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
9. *Grippe aviaire [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:*
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire>
10. *Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2021, 15 April 2021 [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:*
[https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who-2003-2021-15-april-2021](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who-2003-2021-15-april-2021)
11. *Grippe aviaire et autres gripes zoonotiques [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:*
[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))

GRIPPE : EFFICACITÉ DES VACCINS

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 homologués, 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 circulants, 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, à la suite d'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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
2. OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>

3. Grippe [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
4. Vaccines [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines>
5. Vaccination contre la grippe : recommandations de l’OMS/Europe pour la saison hivernale 2010/2011. :3.
6. interim-sage-influenza-vaccination-recommendations-frd734c0fae06d4d83bea432bb135c48cc_5065791d-07f0-4879-b2f8-d577a06042a7.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/covid/interim-sage-influenza-vaccination-recommendations-frd734c0fae06d4d83bea432bb135c48cc_5065791d-07f0-4879-b2f8-d577a06042a7.pdf?sfvrsn=784e2740_39&download=true

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

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 Demurtas et al., publiée en juin 2020 a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées vivant en communauté. 6 méta-analyses sont incluses dans cette revue. Les principaux résultats sont : [31]

- Dans les études de cohorte, la vaccination antigrippale est associée à un risque plus faible d'hospitalisation pour maladie cardiaque (OR= 0,728 ; [IC95% : 0,658-0,806]) et pour grippe/pneumonie (OR = 0,729 ; [IC95% : 0,670 - 0,790]).
- Dans les études cas-témoins, les résultats n'apportent pas la preuve d'une réduction du risque de mortalité, de tous les décès ou de toutes maladies respiratoires dans les suites de la vaccination antigrippale. Les résultats sont similaires concernant le risque d'hospitalisation pour grippe/pneumonie.
- Dans les essais contrôlés randomisés, la vaccination contre la grippe par rapport au placebo/à l'absence d'intervention, est associée à une réduction du risque de syndrome grippal (RR = 0,576 [IC95% : 0,418 - 0,796]). Cependant, on retrouve un risque plus élevé de sensibilité locale/de bras douloureux (RR = 3,6 [IC95% : 2,6 - 4,9]) chez les vaccinés.

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 conclut, 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 en 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 - 45.5%]) mais **non significative après 75 ans** (EV= 16.3% [IC95%: -8.2 - +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 - +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 types 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 - +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 gripes confondus.
- L'efficacité vaccinale sur les hospitalisations 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), quel que soit l'appariement, mais non significatif lors des saisons aux souches mal appariées ;
 - 31% [IC95% : 11-51] pour les gripes 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 - +45], mais les résultats sont variables d'une saison à l'autre.
- de 62% [IC95% : 36 - 78] pour H1N1pdm09
- de 63% [IC95% : 33 - 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 PROFESSIONNELLS 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 égale à 0 [IC95% : -0.03 - +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 - +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 - +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 grippal 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 inexpliqué.

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 Lu et al., publiée en avril 2021 dans le BMC Journal, cherche à démontrer l'innocuité de la vaccination contre la grippe A pendant la grossesse afin d'améliorer la couverture vaccinale antigrippale chez les femmes enceintes. 18 études ont été incluses. Au total, 679 992 femmes enceintes ont participé à cette analyse (181 479 vaccinées versus 498 513 non vaccinées). Voici les principaux résultats : [32]

- Les naissances prématurées (< 37 semaines) étaient significativement réduites chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe A (RR = 0,80, [IC95% : 0,69-0,92] ; p = 0,002) par rapport aux femmes non vaccinées. De même, la vaccination contre la grippe A a réduit significativement le risque de naissance très prématurée (< 32 semaines) (RR = 0,70, [IC95% : 0,58-0,84] ; p = 0,0001).
- Les risques pour les nourrissons de faible poids de naissance (RR = 0,71, [IC95% : 0,49-1,04] ; p = 0,08), de très faible poids de naissance (RR = 0,69, [IC95% : 0,23-2,11] ; p = 0,52) et les nourrissons de petite taille pour l'âge gestationnel (RR : 0,93, [IC95% : 0,83-1,05] ; p = 0,26) n'ont pas été augmentés par le vaccin.
- La vaccination contre la grippe A n'a pas été associée à une augmentation du risque de mortinatalité (RR = 0,63, [IC95% : 0,38-1,03] ; p = 0,07), de malformations congénitales (RR : 0,67, [IC95% : 0,26-1,72 ; p = 0,41]), d'admission dans une unité de soins intensifs néonataux ou de score d'Apgar < 7 à 5 minutes.

Les auteurs concluent que le vaccin contre la grippe est totalement sûr pendant la grossesse. Il réduit de manière significative le nombre de naissances prématurées et n'est pas associé à une quelconque issue néonatale indésirable grave.

La revue systématique et méta-analyse de Quach et al., publiée en février 2020, a pour but d'évaluer l'efficacité des vaccins antigrippaux (saisonnier et pandémique H1N1) chez les femmes enceintes en matière de protection contre la grippe confirmée en laboratoire (LCI), le syndrome grippal (ILI) et les maladies respiratoires (RI). 19 études réalisées à travers le monde (Asie, États-Unis, Europe, Océanie et Afrique) dont 5 essais randomisés ont été incluses. Les principaux résultats sont : [33]

- Chez les femmes enceintes, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier réduit de façon significative l'incidence de la LCI de 53 % ([IC95% : 29-69 %]) dans les essais cliniques randomisés (RR = 0,47, [IC95% : 0,31-0,71]) et de 63 % ([IC95% : 39-77 %]) dans les études cas-témoins (OR = 0,37, [IC95% : 0,23-0,61]).
- En revanche, le vaccin saisonnier n'a pas prouvé son efficacité de manière significative contre le syndrome grippal (RR = 0,95, [IC95% : 0,88-1,03]) et contre les maladies respiratoires (RR = 0,81, [IC95% : 0,55-1,20]).

La revue systématique et méta-analyse de Jarvis et al., publiée en février 2020, a pour objectif principal d'évaluer l'effet de la vaccination antigrippale maternelle sur le nombre de grippe confirmée au laboratoire (LCI) chez les nourrissons. Les objectifs secondaires sont d'estimer l'impact de cette vaccination sur le nombre de syndrome grippal, d'hospitalisation et de maladies respiratoires chez les nourrissons. 19 études ont été incluses dont 15 études observationnelles et 4 essais cliniques randomisés. Les résultats principaux sont les suivants : [34]

- Une méta-analyse basée sur 2 essais cliniques randomisés de grand envergure (5 742 participants) retrouve une réduction de 34% ([IC95% : 15-50 %]) de la LCI chez les nourrissons de moins de 6 mois en cas de vaccination maternelle contre la grippe. Cependant, aucun effet de la vaccination antigrippale maternelle n'a été retrouvé sur le syndrome pseudo-grippal des nourrissons n'a été retrouvé.

Dans l'ensemble, les études observationnelles retrouvaient un impact positif de la vaccination antigrippale maternelle chez les nourrissons de moins de 6 mois avec une diminution des LCI du nourrisson, des hospitalisations causées par une LCI ou de toutes autres pathologies respiratoires.

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** issus 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 cohorte 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 (première 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 base 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 gripes 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) A la suite de 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 Pérez et al., publiée en juillet 2021 cherche à évaluer l'effet de la vaccination contre la grippe sur les maladies cardiovasculaires dans la population sans et avec une maladie cardiovasculaire sous-jacente diagnostiquée. 30 études ont été incluses. [35]

- Une étude de grande envergure (78 706 patients) a montré une réduction de 19 % du taux d'infarctus du myocarde chez les personnes vaccinées (OR : 0,81 ; IC à 95 % : 0,77-0,85).
- Une grande étude cas-témoin rétrospective menée au Royaume-Uni retrouve que la vaccination antigrippale est associée à une réduction de 24 % (IC à 95 % : 20-28 %) de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux. On peut également citer une grande étude de cohorte danoise ayant mis en évidence, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et ayant reçu le vaccin antigrippal, une réduction de 18 % du risque de décès de toutes causes et de causes cardiovasculaires.
- Ces études vont toutes dans le même sens et montrent un effet protecteur du vaccin antigrippal sur le développement d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque) et sur l'aggravation de ces pathologies.

La revue systématique de Rodrigues et al., publiée en juin 2020 évalue les effets de la vaccination contre la grippe dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Les résultats principaux étaient :

- Chez les patients atteints de coronaropathie, la vaccination contre la grippe est associée à une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues (RR 0,39 IC95%), de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,44 95%) et des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) (RR 0,50 95%CI).
- Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, la vaccination antigrippale est associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues (HR 0,83 95%CI).
- Chez les patients ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral, on retrouve une tendance non significative à la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (RR 0,75 95%CI).

Les résultats mentionnés n'ont pas été considérés comme robustes en raison des faiblesses méthodologiques des études incluses.

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 25 mai 2022]. (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 25 mai 2022]. (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 ●●●)
31. L'efficacité et l'innocuité de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées : une revue générale des preuves issues de méta-analyses d'études observationnelles et contrôlées randomisées - PubMed [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/32565328/> (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
32. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33836695/> (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
33. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J.* févr 2020;24(2):229-40. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
34. Jarvis JR, Dorey RB, Warricker FDM, Alwan NA, Jones CE. The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 11 févr 2020;38(7):1601-13. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
35. The impact of influenza vaccination on cardiovascular disease - PubMed [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33832764/> (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
36. Rodrigues BS, Alves M, Duarte GS, Costa J, Pinto FJ, Caldeira D. The impact of influenza vaccination in patients with cardiovascular disease: An overview of systematic reviews. *Trends Cardiovasc Med.* juill 2021;31(5):315-20. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)

Avis des autorités

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 bénéfico-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

Au cours de la saison grippale 2019-2020 aux États-Unis, la couverture vaccinale antigrippale a connu une augmentation par rapport aux années précédentes avec un taux de 63,8 % chez les enfants de 6 mois à 17 ans et de 48,4 % chez les adultes. [12]

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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
2. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

3. Grippe [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
4. Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
5. interim-sage-influenza-vaccination-recommendations-frd734c0fae06d4d83bea432bb135c48cc_5065791d-07f0-4879-b2f8-d577a06042a7.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/covid/interim-sage-influenza-vaccination-recommendations-frd734c0fae06d4d83bea432bb135c48cc_5065791d-07f0-4879-b2f8-d577a06042a7.pdf?sfvrsn=784e2740_39&download=true
6. qr_professionnels_de_sante_grippe_2015-2016-2.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
9. Vaccination contre la grippe : recommandations de l'OMS/Europe pour la saison hivernale 2010/2011. :3.
10. Grippe saisonnière Malgré l'efficacité limitée des vaccins, la balance bénéfice/risque reste en faveur d'une vaccination ciblée - Novembre 2012 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/2016-vaccin-anti-grippe-femme-enceinte-compresse.pdf>
12. Couverture vaccinale contre la grippe, États-Unis, saison grippale 2019-2020 | FluVaxVoir | Grippe saisonnière (grippe) | CDC [Internet]. 2022 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1920estimates.htm>

GRIPPE : COMPOSITION DES VACCINS

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 différents : 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]

L'OMS recommande que les vaccins quadrivalents destinés à être utilisés pendant la saison grippale 2021-2022 dans l'hémisphère Nord contiennent les virus suivants : [2]

> Vaccins contenant des virus propagés sur œufs

- Un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09
- Un virus de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
- Un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria)
- Un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)

> Vaccins contenant des virus propagés en culture cellulaire ou recombinants

- Un virus de type A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09
- Un virus de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
- Un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria)
- Un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)

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]

Pour la saison 2021-2022, les 3 vaccins antigrippaux tétravalents inactivés pris en charge par l'Assurance maladie sont : [2]

- Vaxigrip Tetra et Efluelda (Sanofi Pasteur)
- Influvac Tetra (Mylan)

Avant l'âge de 3 ans, seul le vaccin Vaxigrip Tetra peut être utilisé. À partir de 3 ans, les vaccins Vaxigrip Tetra et Influvac Tetra peuvent être utilisés indifféremment selon les recommandations de la HAS. Pour les 65 ans et plus, les vaccins Vaxigrip Tetra, Efluelda et Influvac Tetra peuvent être utilisés indifféremment selon les recommandations de la HAS.

Depuis le 2 mars 2021, extension de l'indication du vaccin EFLUELDA à partir de l'âge de 60 ans au lieu de 65 ans. Toutefois, le coût du vaccin n'est pris en charge par l'assurance maladie qu'à partir de l'âge de 65 ans [4].

Les vaccins disponibles pour la saison 2021-2022 en France sont présentés ici : [2]

Vaccin	Composés antigéniques	Excipients	Adjuvant
Vaccin inactivés			

<p>EFLUELDA®</p> <p>2021-2022</p>	<p>Pour une dose de 0,7 mL Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes * :</p> <ul style="list-style-type: none"> . A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) : 60 microgrammes d'hémagglutinine . A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) - souche analogue (A/Tasmania/503/2020, IVR-221) : 60 microgrammes d'hémagglutinine . B/Washington/02/2019 - souche analogue (B/Washington/02/2019, type sauvage) : 60 microgrammes d'hémagglutinine . B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) : 60 microgrammes d'hémagglutinine <p>* : cultivées sur œufs embryonnés de poules.</p>	<p>Solution de chlorure de sodium isotonique tamponnée au phosphate de sodium</p> <p>Chlorure de sodium : moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire que ce produit est essentiellement « sans sodium »</p> <p>Phosphate de sodium monobasique</p> <p>Phosphate de sodium dibasique</p> <p>Octoxinol-9</p> <p>Eau pour préparations injectables</p> <p>Traces d'œuf comme l'ovalbumine</p> <p>Traces de formaldéhyde</p>	<p>AUCUN</p>
-----------------------------------	--	--	--------------

<p>INFLUVACTE TRA®</p> <p>2021-2022</p> <p>Vaccin quadrivalent à antigènes de surface</p>	<p>Pour une dose de 0,5 mL Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase)* de virus de la grippe inactivé des souches suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Victoria/1/2020 MEDI 340505) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● A/Cambodia/e0826 360/2020 - souche analogue (A/Tasmania/503/2020, MEDI 339018) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● B/Washington/02/2019 - souche analogue (B/Washington/02/2019, type sauvage) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, souche sauvage) : 15 microgrammes d'hémagglutinine <p>* : cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.</p>	<p>Chlorure de potassium</p> <p>Phosphate monopotassique</p> <p>Phosphate disodique dihydraté</p> <p>Chlorure de sodium</p> <p>Chlorure de calcium dihydraté</p> <p>Chlorure de magnésium hexahydraté</p> <p>Eau pour préparations injectables.</p> <p>INFLUVAC TETRA peut contenir des traces d'œufs (telles que ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de bromure de cetyltriméthylammonium, de polysorbate 80 ou de gentamicine qui sont utilisés lors du procédé de fabrication</p>	<p>AUCUN</p>
--	---	---	--------------

<p>VAXIGRIPE TRA® 2021-2022</p> <p>Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté).</p>	<p>Pour une dose de 0,5 mL</p> <p>Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes * :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Victoria/1/2020, MEDI 340505) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● A/Cambodia/e0826360/2020 - souche analogue (A/Tasmania/503/2020, MEDI 339018) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● B/Washington/02/2019 - souche analogue (B/Washington/02/2019, type sauvage) : 15 microgrammes d'hémagglutinine ● B/Phuket/3073/2013 - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) : 15 microgrammes d'hémagglutinine <p>* : culture sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.</p>	<p>Chlorure de sodium</p> <p>Chlorure de potassium</p> <p>Phosphate disodique dihydraté</p> <p>Phosphate monopotassique</p> <p>Eau pour préparations injectables</p> <p>VaxigripTetra 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</p>	<p>AUCUN</p>
--	---	--	--------------

SOURCES

Littérature grise

1. *Relevé épidémiologique hebdomadaire 19 MARCH 2021*, Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340238/WER9611-eng-fre.pdf>
2. *Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>*
4. *Vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/vaccination-grippe-saisonniere#:~:text=Les%20vaccins%20utilis%C3%A9s%20en%20France,un%20vaccin%20du%20laboratoire%20Mylan.>*

ZONA

ZONA : MALADIE

AGENT PATHOGÈNE

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

Symptômes

La réactivation du VZV 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. Une fébricule peut accompagner la dermatose.

Près de 90% des zones 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 1ère 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 zones.
- 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]

EPIDÉMIOLOGIE

Une surveillance en France a été mise en place depuis **2004** par le réseau Sentinelle de l'Inserm. [2]

En France

En 2020, le taux d'incidence des cas de zona vu en consultation de médecine générale était de 369 cas pour 1000 habitants, soit environ 242 871 cas annuels en France. L'âge médian est de 63 ans. [9]

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

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

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.

SOURCES

Littérature grise

1. *Varicelle : Santé publique France publie un point d'actualité au 27 mars 2017* [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/varicelle-sante-publique-france-publie-un-point-d-actualite-au-27-mars-2017>
2. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf* [Internet]. [cité 13 avril 2022]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
3. *zona* [Internet]. [cité 13 avril 2022]. 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 13 avril 2022]. 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 13 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
6. *wer8925.pdf* [Internet]. [cité 13 avril 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>

7. *ecn-2018-ue6-164-nb.pdf* [Internet]. [cité 13 avril 2022] . 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 13 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/zona/reconnaitre-zona>
9. *Catu E. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). In: Cardoso LC, Martinière G, éditeurs. France-Brésil : vingt ans de coopération* [Internet]. Éditions de l'IHEAL; 1989 [cité 13 avr 2022]. p. 162-6. Disponible sur:<https://www.sentiweb.fr/document/5361>

ZONA : EFFICACITÉ DES VACCINS

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. [4]

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. [3]

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. [3]

Le vaccin anti-zona est entré dans le calendrier des **recommandations vaccinales en 2016**. [6]

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. [5]

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. [4] 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]

SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.geriatrie-albi.com/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
3. *Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
4. *La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>
5. *wer8925.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>
6. *Calendrier_vaccinal_2016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://pro.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf

Effacité du vaccin

LES ESSAIS RANDOMISÉS DE RÉFÉRENCE : 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) 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		Score SDZ [IC 95%]	Efficacité*	
			ZOSTAVAX	Placebo		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	59 % [14 ; 71]	60 % [-10 ; 87]	40 % [18 ; 56]
LTPS (suivi)	(74,5 ans)	4,7 ans (7 à 10 ans)	5 867	-	37 % [27 ; 46]	36 % [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).

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%

L'évaluation de l'efficacité provient de l'étude **SPS (Shingles Prevention Study)** réalisée aux États-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 LIÉ À 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-delà 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 de suivi)	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

- 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** à la suite du 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(6,0-36,6)	42,5 (27,5-54,4)	49,7 (15,6-72,5)

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 Épidémiologique 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 SYSTÉMATIQUES

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 Gagliardi et al., publiée en novembre 2019, qui met à jour la précédente revue datant de 2016, évalue l'efficacité et la sécurité de la vaccination pour prévenir le zona chez les personnes âgées de plus de 60 ans. 24 études impliquant 88 531 participants, ont été incluses, dont 15 portant sur le vaccin vivant atténué.[15]

Les principaux résultats, concernant le vaccin vivant atténué contrôlé contre placebo, sont les suivants :

- Dans une étude sur plus de 38 000 participants, l'incidence du zona était plus faible chez les participants vaccinés, sur une période de suivi de trois ans après la vaccination RR = 0,49, intervalle de confiance [IC95% : 0,43 - 0,56] ; nombre nécessaire à traiter pour un résultat bénéfique supplémentaire (NNTB) 50 ; preuves de qualité modérée.
- Pas de différence significative sur la survenue d'effets indésirables graves (RR 1,08, [IC95% : 0,95 à 1,21]) ou les décès (RR 1,01, [IC95% : 0,92 à 1,11]) ; preuves de qualité modérée).
- Dans 4 études portant sur 6980 participants de plus de 60 ans, l'incidence d'événements indésirables systémiques était significativement plus élevée chez les participants vaccinés (RR 1,71, [IC95% : 1,38 - 2,11]). De même pour les événements indésirables au site d'injection (RR 3,73, [IC95% : 1,93 - 7,21]).

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** à la suite de 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 LTPS 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.geriatrie-albi.com/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf

2. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
3. Zona [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
6. varicella.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
7. wer8925.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>
8. CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 ●●●)
15. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 7. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

ZONA : COMPOSITION DES VACCINS

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 n'est toujours pas disponible en France.

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

<p>SHINGRIX</p> <p>Vaccin inerte protéine recombinante</p>	<p>Antigène glycoprotéine E (1) du Virus Varicelle-Zona - 50 µg</p> <p>(1) glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.</p>	<p><u>Poudre (antigène gE) :</u></p> <p>Saccharose</p> <p>Polysorbate 80</p> <p>Phosphate monosodique dihydraté</p> <p>Phosphate dipotassique</p> <p><u>Suspension (adjuvant AS01B) :</u></p> <p>Dioléoyl phosphatidylcholine</p> <p>Cholestérol</p> <p>Chlorure de sodium</p> <p>Phosphate disodique anhydre</p> <p>Phosphate monopotassique</p> <p>Eau Ppi</p>	<p>Adjuvant AS01B contenant :</p> <p>extrait de plante Quillaja saponaria Molina, fraction 21 (QS-21) - 50 µg</p> <p>3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de Salmonella minnesota 50µg</p>
--	--	--	---

SOURCES

Littérature grise

1. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.geriatrie-albi.com/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
2. *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
3. *La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>

LES BARRIÈRES RELIGIEUSES

Introduction

DES ÉPIDÉMIES AU SEIN DE POPULATIONS RELIGIEUSES

La religion peut être un des facteurs de l'hésitation vaccinale, soit par la composition des vaccins, soit par 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 États-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 éclo. 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 fœtales

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 fœtus 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 répllication 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 **certain 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 porcin 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 narratives

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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
5. *Vaccines and porcine gelatine* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.lifeissues.net/writers/doc/doc_40vaccinesfoetuses.html
7. *Judicially Prohibited and Impure Substances in Foodstuff and Drugs* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_20081208_dignitas-personae_en.html

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 Donken et al., publiée en juillet 2018, cherche à savoir si la vaccination contre le VPH influence les comportements sexuels des jeunes femmes vaccinées. La vaccination contre le VPH ne semble pas être associée à des comportements sexuels plus à risque chez les jeunes femmes. En effet, on ne retrouve pas d'augmentation du nombre IST ni de grossesse involontaire chez les patientes vaccinées. Afin de limiter les biais, il serait préférable pour étudier cette relation entre vaccination contre le HPV et le comportement sexuel d'utiliser un modèle longitudinal ajusté aux facteurs de confusion tel que le comportement sexuel avant vaccination. [6]

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 rencontrant 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 exercent 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. [7]

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 inclus 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], [8]

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], [7]

SOURCES

Revue systématique

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 ●●○)

Revue narrative

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.
6. Donken R, Ogilvie GS, Bettinger JA, Sadarangani M, Goldman RD. Effect of human papillomavirus vaccination on sexual behaviour among young females. *Can Fam Physician.* 2018 Jul;64(7):509-513.

Littérature grise

6. *Position Paper on HPV Immunization.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.cathmed.org/assets/files/Position%20Paper%20on%20HPV%20Immunization.pdf>
7. *infections à Papillomavirus humains (HPV)* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/infections-a-Papillomavirus-humains-HPV?gclid=CjwKEAjwvMnJBRCO2NSu-Puc6AUSJAAf-OSUZy3HZW9NapOOCyTjjaUbx1IFU6QZ2zgLq_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 davantage 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 Jéhovah

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.

L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

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 2018, 8,9 millions d'animaux ont été utilisés en Europe dont **1.7 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. Le secteur de la recherche en France se félicite de la publication des statistiques à l'échelle de l'UE sur le nombre d'animaux utilisés à des fins scientifique [Internet]. *Recherche animale*. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.recherche-animale.org/le-secteur-de-la-recherche-en-france-se-felicite-de-la-publication-des-statistiques-lechelle-de-lue>
5. Le développement de vaccin | ari.info [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/avancees-medicales/medecine-veterinaire/le-developpement-de-vaccin/>

6. *fabrew.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/DossiersThematiques/BienEtreAnimal/BullAVF_ReglementationAnimaleries_Mourey_Fabre2016pdf.pdf
7. *40 raisons en faveur de l'utilisation d'animaux dans la recherche* [Internet]. EARA. 2014 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.eara.eu/40-raisons-en-faveur-de-lutilisation>

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

Revues 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 25 mai 2022].
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 doive 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'éthique, 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, anti-poliomyélitiques et contre l'hépatite B; pour les autres vaccins inactivés (diphtérie, 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 (diphtérie, tétanos, coqueluche).

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. 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):223-9.
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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.recherche-animale.org/sites/default/files/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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-de-lots-de-vaccins>
7. GuideVaccinations2012_Mise_au_point_des_vaccins_mise_sur_le_marche_et_surveillance_des_effets_indesirables.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
8. francopa.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.recherche-animale.org/sites/default/files/rapportfrancopa_maj_07112016.pdf
9. Respecter les animaux pour la science de demain [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027037840/>
11. Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_experimentation_animale_243579.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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.*
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027038013/>
13. *Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022].*
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 25 mai 2022]. Disponible sur:*
<https://www.eara.eu/40-raisons-en-faveur-de-lutilisatio>

LES MÉTHODES ALTERNATIVES À LA VACCINATION

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 Oscillococcinum* 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'Oscillococcinum* est produit à partir de coeur 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'Oscillococcinum* 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, recommande, pour la prévention de la grippe, uniquement 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) - États-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

Le 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-analyses

1. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2002;54(6):577-82. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
2. 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 ●●●
3. 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 ●●●
4. Ernst E. Homeopathy: what does the « best » evidence tell us? *Med J Aust.* 19 avr 2010;192(8):458-60. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
5. 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 ●●●
6. 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

7. *cam02a_information_paper.pdf [Internet].* [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-information-paper-effectiveness-of-homeopathy.pdf>
8. *cam02_nhmrc_statement_homeopathy.pdf [Internet].* [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-statement-on-homeopathy.pdf> mars 2015
9. Code de la santé publique - Article R5133. Code de la santé publique.
10. Homeopathy [Internet]. NCCIH. 2012 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/homeopathy> => Ok avril 2021,
11. 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: [file:///home/chronos/u-b8ecc2d44dc822d8c68b83a69d26d4be4d68e337/MyFiles/Downloads/a_061124_grippehomeopathie_def%20\(1\).pdf](file:///home/chronos/u-b8ecc2d44dc822d8c68b83a69d26d4be4d68e337/MyFiles/Downloads/a_061124_grippehomeopathie_def%20(1).pdf)

12. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
13. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
14. Les « nosodes » ne remplacent pas les vaccins | Documents de principes et points de pratique | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://canvax.ca/fr/les-nosodes-ne-remplacent-pas-les-vaccins>
15. ANSM. PI-131009-5_Questions_Grippe.pdf [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/54365/699845/version/2/file/PI-131009-5_Questions_Grippe.pdf

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, il est retrouvé :

- 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 pas permis de retrouver de 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](#)
- 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 [l'article "Je ne vois pas l'utilité de me faire vacciner"](#) et les articles sur la [Diphthérie-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 ●○○*

JE NE VOIS PAS L'UTILITÉ DE ME FAIRE VACCINER

Les maladies ont disparu

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 PRÉSENTES 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 2019) : [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 maladies 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 GRAVITÉ ACTUELLES DES INFECTIONS À PRÉVENTION VACCINALE

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
Diphtérie	<i>France</i> : rares cas isolés / an depuis 1990 (69 cas entre 2011 et 2020) <i>Monde</i> : 22 986 cas rapportés en 2019 et 1400 décès en 2011	- Paralysies voire asphyxie - Myocardites - Mortalité de 5-10%, jusqu'à 20% chez l'enfant < 5 ans

<p>Tétanos</p>	<p><i>France</i> : 4 cas en 2017 dont un décès</p> <p><i>Monde</i> : 73.000 décès estimés en 2011, 14 745 cas rapportés en 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité de 30% - Atteinte neuromusculaire avec contractures parfois généralisées et convulsion.
<p>Poliomyélite</p>	<p><i>France</i> : Élimination de la maladie</p> <p><i>Monde</i> : 375 cas déclarés en 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
<p>Coqueluche</p>	<p><i>France</i> : 128 cas déclarés chez les < 17 ans en 2015 (38% hospitalisés en réanimation)</p> <p><i>Monde</i> : 40 à 60 millions cas estimés (143 963 déclarés) et 300.000 décès estimés en 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1ère cause de mortalité bactérienne chez les enfants < 3 mois en France - Pneumopathies - Affections neurologiques (encéphalites) - Coqueluche maligne (1/3 mortelle, 1/3 séquelles)
<p>Infections invasives à Hib (chez les <5 ans)</p>	<p><i>France</i> : 116 cas en 2019</p> <p><i>Monde</i> : 200 000 décès en 2008 (soit 2% de la mortalité toute cause confondue chez les enfants < 5 ans)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites purulentes (létalité de 3%, 10 à 15% des séquelles neurologiques) - Épiglottites - Bactériémies - Pneumopathies, arthrites, ostéomyélites, péricardites purulentes, cellulites...
<p>Hépatite B</p>	<p><i>France</i> : 0.30% hépatites aiguës (soit 135 706 personnes) - 280 000 porteurs chroniques - 1500 décès / an</p> <p><i>Monde</i> : 250 millions de porteurs chroniques - 887 220 décès en 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite fulminante (<1%, mais létalité > 80% en l'absence de greffe) - Hépatite B chronique (1 cas / 10) avec un risque de cirrhose 10 à 20% des cas et de carcinome hépatocellulaire (risque de 3 à 5% par an)

<p>Infections invasives à pneumocoque</p>	<p><i>France</i> : 24,3/100 000 enfants < 2 ans en 2019</p> <p><i>Monde</i> : 300 000 décès /an chez les enfants < 2 ans</p>	<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)
<p>Infections invasives à méningo C</p>	<p><i>France</i> : 459 cas d'IIM en 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites (létalité de 16% en France pour le sérogroupe C, séquelles neurologiques dans 10-20% des cas) - Méningococcémie (létalité de 20 à 30%)
<p>Rougeole</p>	<p><i>France</i> : 2636 cas déclarés en 201. Épidémies successives depuis 2008.</p> <p><i>Monde</i> : 173 330 cas déclarés, 110 000 décès estimés en 2017</p>	<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
<p>Oreillons</p>	<p><i>France</i> : 6 / 100 000 en 2017</p> <p><i>Monde</i> : 169 799 cas déclarés en 2019</p>	<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)
<p>Rubéole</p>	<p><i>France</i> : < 2 cas de rubéole pdt la grossesse / 100 000 hab depuis 2006 (<3 cas de SRC/an). Depuis 2016, 7 cas déclarés</p> <p><i>Monde</i> : 49 136 cas rapportés en 2019 et 423 cas de SRC déclarés en 2019</p>	<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

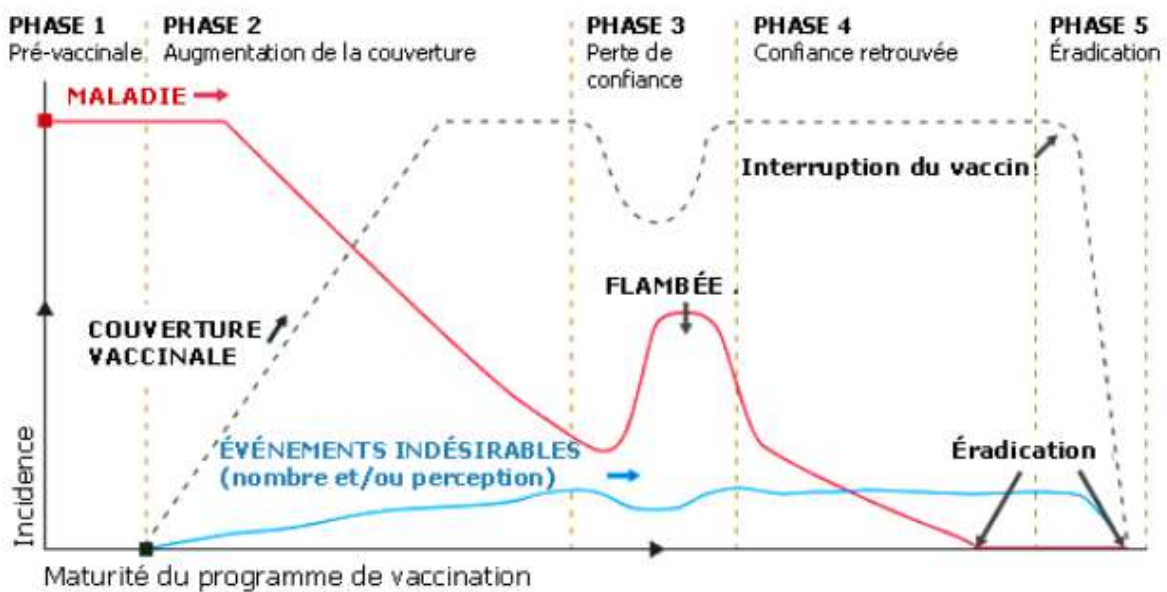
<p>Papillomavirus</p>	<p><i>France :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 70 à 80% des hommes et femmes sexuellement actifs seront infectés par le HPV. - 3000 cas de cancer du col de l'utérus / an dont 1100 décès / an <p><i>Monde :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence du portage 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
<p>Zona</p>	<p><i>France :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 369 / 1000 habitants en 2020 soit 242 871 cas en 2020 - 20% feront au moins un épisode de zona au cours de leur vie. 	<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

<p>Grippe</p>	<p><i>France</i> : pour la saison 2017-2018 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><i>Monde</i> : 3 à 5 millions de cas de maladies graves, 290 000 à 650 000 décès / an</p> <p><i>France</i> : pour la saison 2019-2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.4 millions de consultations pour syndrome grippal - 5034 passages aux urgences pour grippe - 490 hospitalisations et aucun cas hospitalisé en réanimation 	<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 CONSÉQUENCES 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 bénéfico-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]



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 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018-10/Fr%20bloc1%20Module1-le07Septembre.pdf>
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 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>

6. *Pourquoi se faire vacciner contre des maladies qui ont presque disparu de France?* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-vaccine-safety>

L'amélioration des conditions d'hygiène

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 PROGRÈS EN MESURE D'HYGIÈNE

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 XVIIIe 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%).

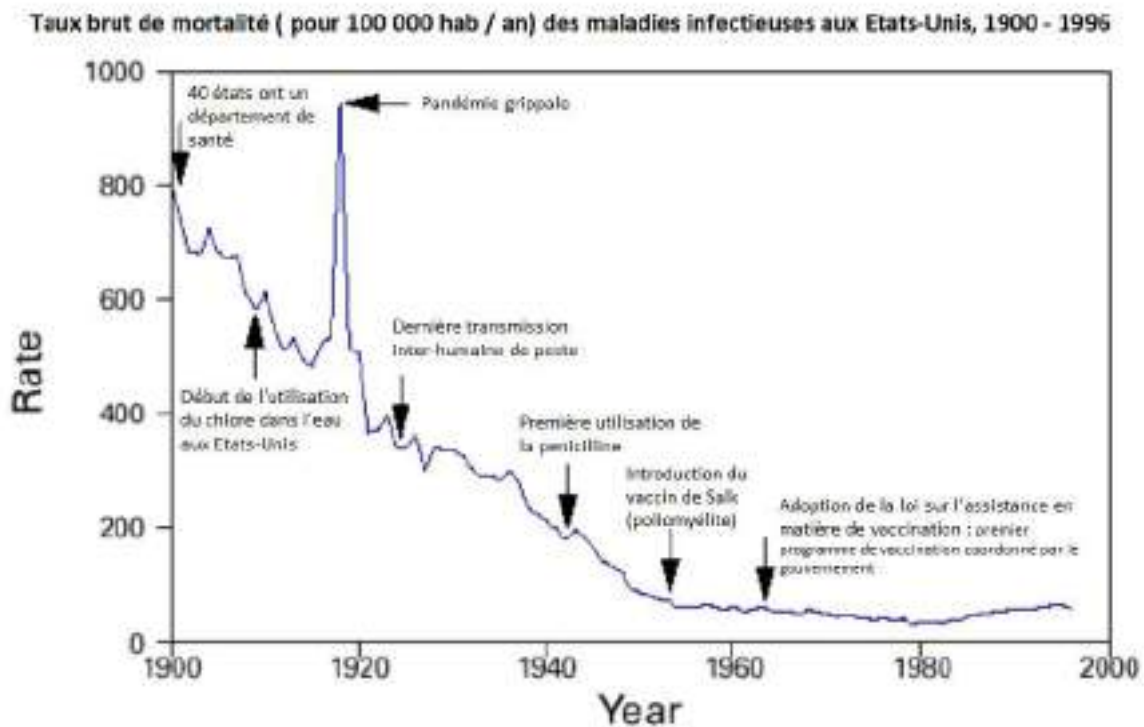
D'autres mesures ont également eu un impact significatif, comme les programmes de vaccination des animaux et la lutte contre les moustiques et les rongeurs qui ont contribué à réduire les maladies d'origine animale et notamment la peste associée aux rats.

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.

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]

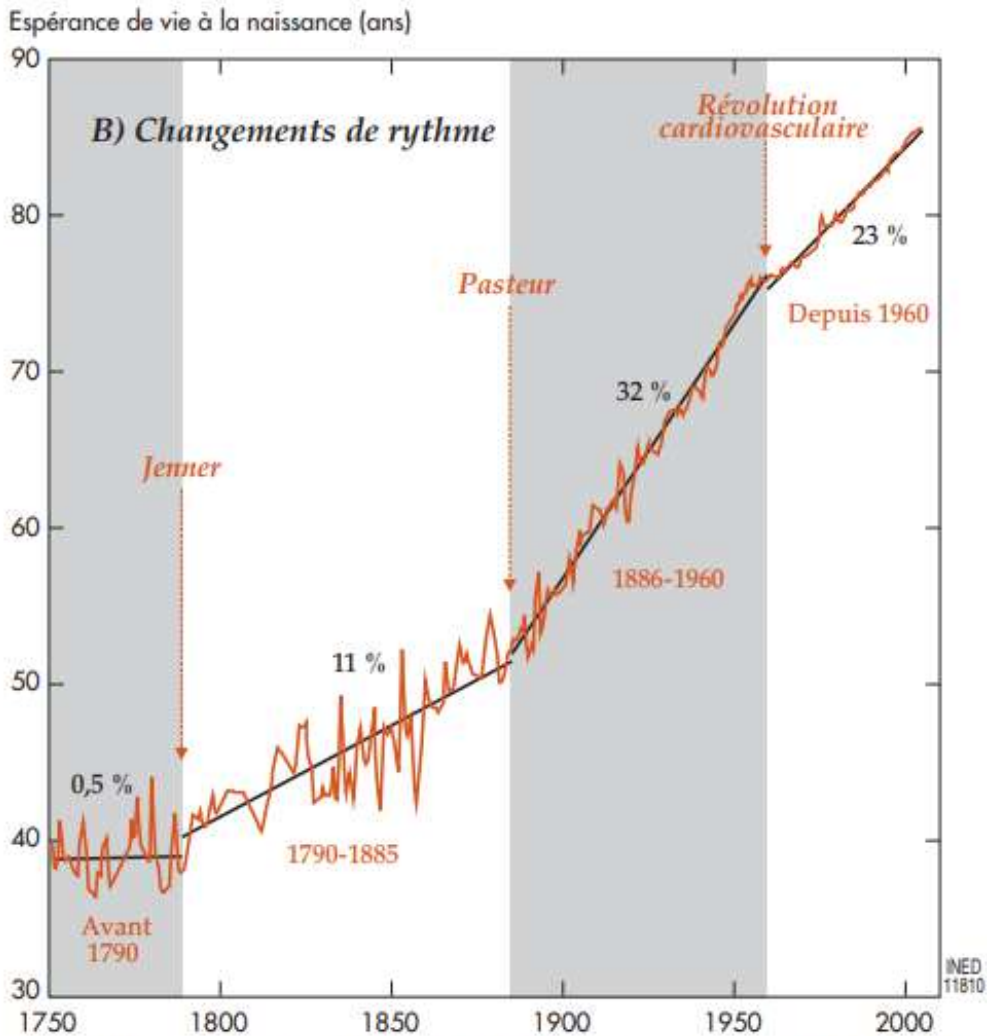
Plusieurs arguments ci-dessous permettent d'affirmer que l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène ne peuvent expliquer à elles seules la diminution d'incidence des maladies à prévention vaccinale.

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]

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]



Evolution de l'espérance de vie féminine la plus élevée observée à un moment donné dans le monde (1750-2005). Les changements de rythme sont mesurés par la pente des droites d'ajustement en %. Une pente de 10% signifie que l'espérance de vie augmente d'un dixième d'année chaque année ; 20% un cinquième d'année ; 33% un tiers d'année.

(J. Vallin et F. Meslé, *Population & Sociétés*, n° 473, Ined, décembre 2010)

Une diminution des infections à prévention vaccinale sans progrès sanitaire

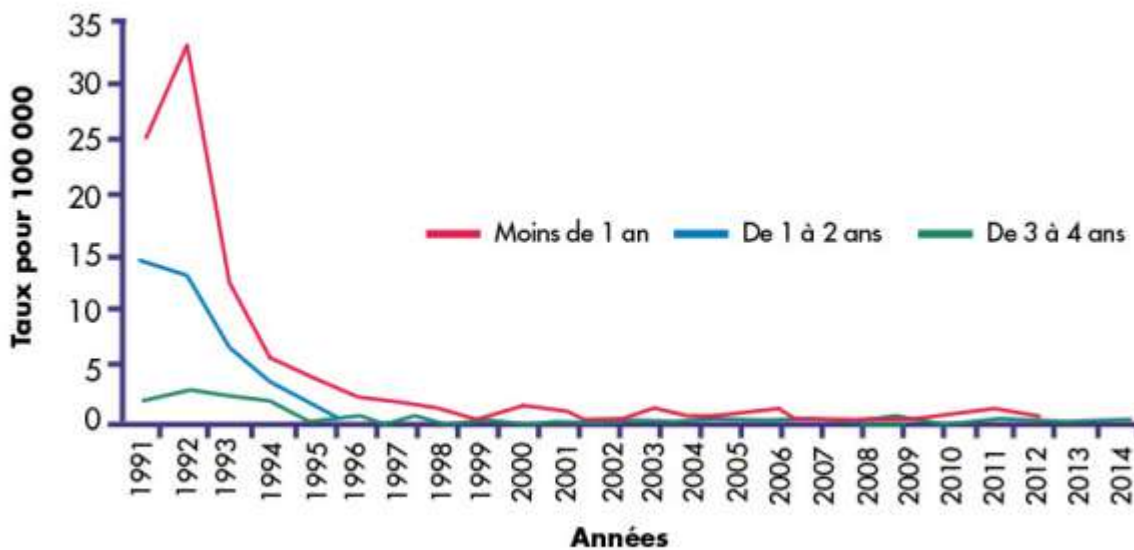
Prenons l'exemple du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b* (Hib), agent responsable d'infections invasives dont les méningites, particulièrement fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants (5% de létalité, 15% de séquelles neurologiques). Le vaccin a fait son apparition en France 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]

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.

Méningites à haemophilus influenzae b chez les enfants de moins de 5 ans, en France, de 1991 à 2014



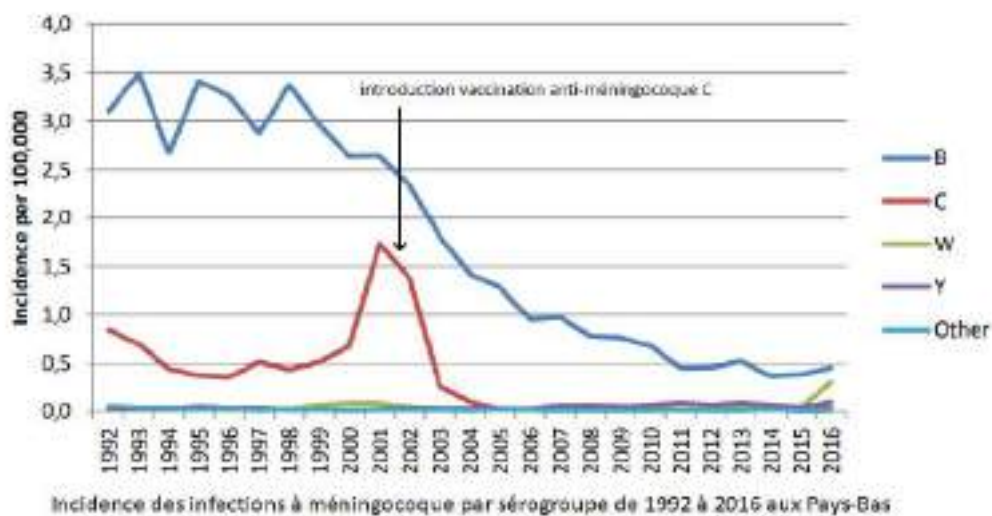
Sources : Réseau Epibac, Santé publique France

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]

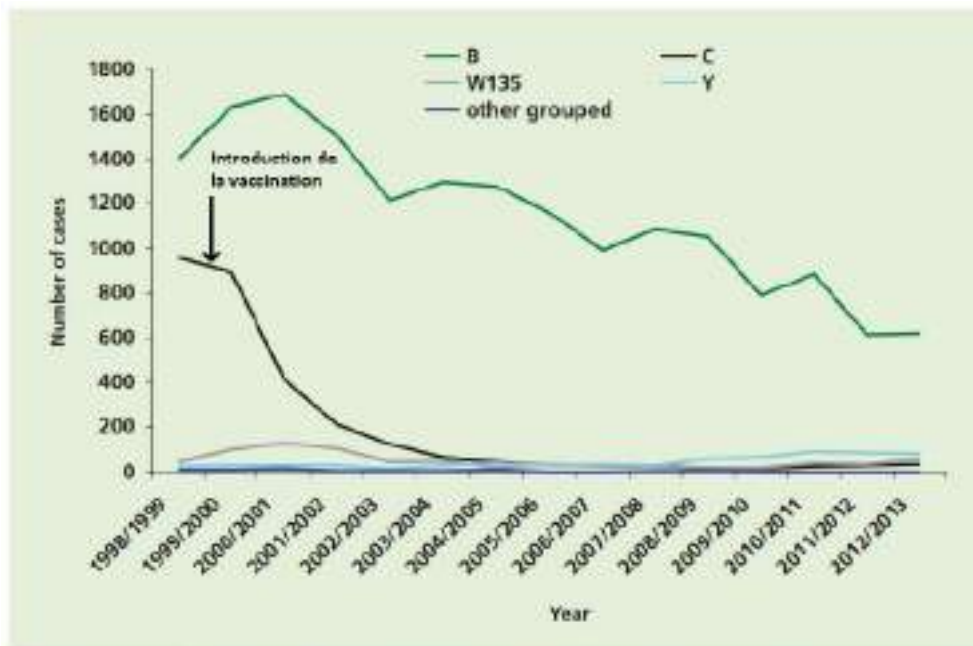
L'impact des différents taux de couverture vaccinale entre pays comparables

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]



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]



Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par an en Angleterre et aux Pays de Galles : 1998 - 2013. Source PHE Meningococcal Reference Unit Manchester.

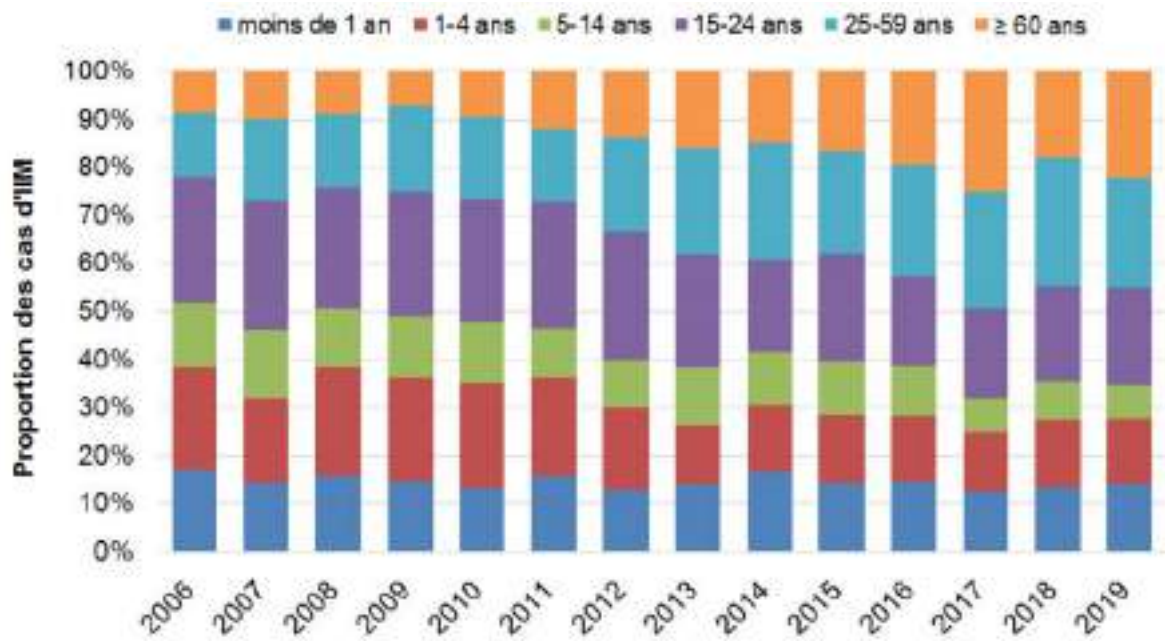
En France, fort des données d'efficacité des pays voisins, le HCSP a recommandé en 2009 l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois, associée à une campagne de vaccination de rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. L'objectif était d'atteindre rapidement une immunité de groupe 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]



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.

De plus, l'obligation vaccinale contre le méningocoque C pour tous les enfants nés après 2018, a permis une nette progression de la couverture vaccinale : 85% chez les enfants âgés de 2 ans (contre 69% en 2015), 78% chez les enfants de 2-4 ans (contre 66% en 2015) et 73% chez les 5-9 ans (contre 52% en 2015). Elle s'est également améliorée dans une moindre mesure chez les adolescents avec 53% chez les 10- 14 ans (contre 31% en 2015) et 35% chez les 15-19 ans (contre 22% en 2015). Bien que l'incidence des infections invasives à méningocoques reste stable (autour de 0,76 pour 100 000 habitants entre 2015 et 2019), on constate une modification de la distribution des cas par âge avec la part des plus de 25 ans, non concernés par la vaccination et sans modification de la couverture vaccinale, devenant quasi majoritaires. [17]



Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2006-2019

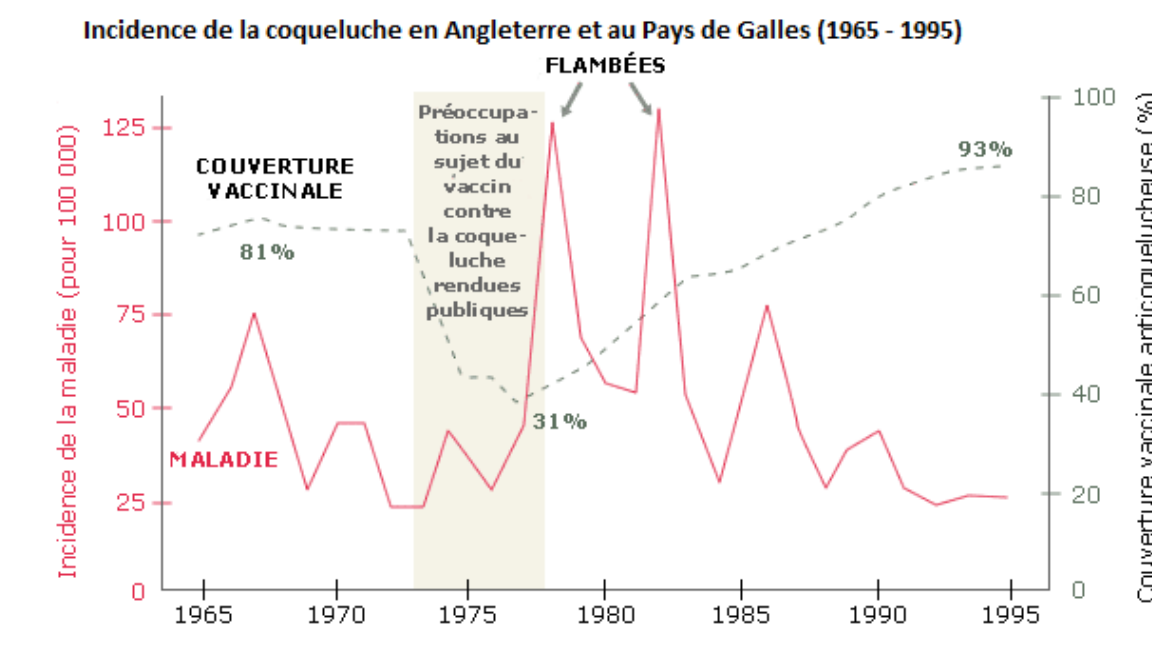
La survenue d'épidémies lors de baisses de couverture vaccinale

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.



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'HYGIÈNE, EST-CE RÉELLEMENT 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 (plus de 30 000 cas de rougeoles déclarés, 1700 complications graves et 26 décès entre 2008 et 2020).[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 À L'INTERPRÉTATION DES COURBES DE MORTALITÉ

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 décliné 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 États-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.

Exemple de la rougeole

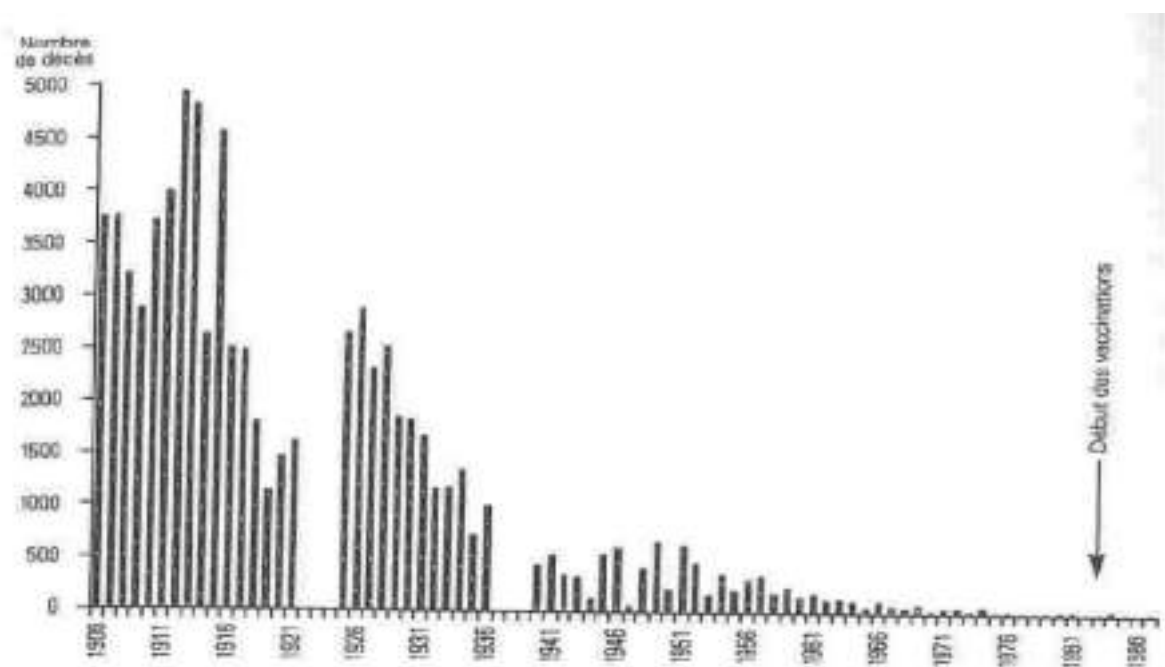
En France (pays développé) :

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 : **Nombre de décès = nombre de cas (incidence) x 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'empressent de présenter les courbes de mortalité, estimant ainsi que les maladies ont disparu avant l'introduction de la vaccination. Par exemple : ^[29]



Décès dus à la rougeole en France. (Absence de données pour les années 1922-1924 et 1957-1959.) (Annuaire statistique de la France.)

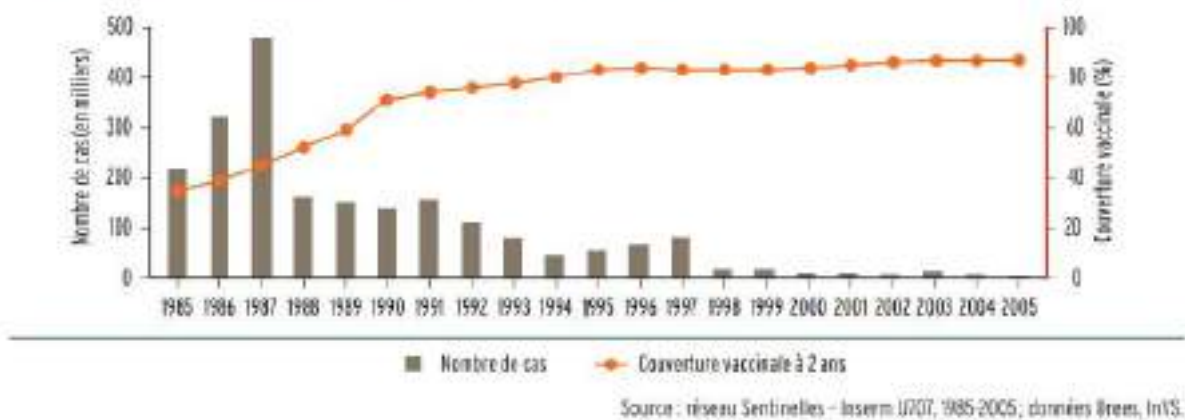
Mais le critère "mortalité" de la rougeole en France n'est devenu qu'un paramètre secondaire grâce à la baisse de la létalité, et il n'est donc pas pertinent pour évaluer l'efficacité du vaccin. Il faut s'intéresser plutôt à l'**incidence des cas de rougeole et la**

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.

Évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la couverture vaccinale 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](#))

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 congénitales (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 systématique

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 narrative
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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur :<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018-10/Fr%20bloc1%20Module1-le07Septembre.pdf>
7. *pes473.fr.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur :
https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19141/pes473.fr.pdf
8. OMS | Vaccination et sécurité des vaccins [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022].
Disponible sur:<https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-vaccine-safety>
9. *08_VACCINATION_ET_MALADIES_EVITABLES(1).pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
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* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
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 25 mai 2022]. 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-protger-contre-les-maladies>
12. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
13. *Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
Disponible sur :
<https://vaccination-info-service.fr/layout/set/print/Media/Files/Dossier-pedagogique-sur-l-elargissement-de-l-obligation-vaccinale-a-11-maladies-juillet-2017>
14. *wer8839.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur :
https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/regional-committee/session-71/rc71-6-vaccine-preventable-diseases-and-immunization-fr-annex.pdf?sfvrsn=6e4c571c_2
15. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf* [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
16. HCSP. *Vaccination antiméningococcique C* [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-haemophilus-influenzae-b-par-groupe-d-age>
18. *Bilan_IIM_2017 (1).pdf*. Disponible sur :
https://urps-infirmiers-normandie.fr/page/URPS_PDF.aspx?OID=402&ID=604
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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-haemophilus-influenzae-b-par-groupe-d-age>
26. *Journal officiel de la République française. Lois et décrets* [Internet]. Gallica. 1912 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k64757944>
27. *wer7914measles_April2004_position_paper.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70222/WHO_HSE_GAR_DCE_2010.1_fre.pdf;jsessionid=771A5AD570179076B62D4C3E514803AF?sequence=1
28. *Rougeole* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
Référence non fiables utilisées pour exemple :
29. *autreversion.info* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 PRÉVENTIVE 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 SANTÉ ?

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
Diphtérie	<ul style="list-style-type: none">- Paralysies voire asphyxie- Myocardites- Mortalité de 5-10%, jusqu'à 20% chez l'enfant < 5 ans	<ul style="list-style-type: none">- Anaphylaxie pour la valence tétanique (très rare : 1.6 / 1 000 000 de doses)- Aucun EI grave en dehors de l'anaphylaxie
Tétanos	<ul style="list-style-type: none">- Mortalité de 30%- Atteinte neuromusculaire avec contractures parfois généralisées et convulsions.	

<p>Poliomyélite <i>(Vaccin anti-poliomyélite inactivé)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune réaction grave associée
<p>Coqueluche</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>Infections invasives à Hib (chez les <5 ans)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méningites purulentes (léthalité de 3%, 10 à 15% des séquelles neurologiques) - Épiglottites - Bactériémies- Pneumopathies, arthrites, ostéomyélites, péricardites purulentes, cellulites... 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de manifestations graves post-vaccinales (Vaccin monovalent)
<p>Hépatite B</p>	<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.

<p>Infections invasives à pneumocoque</p>	<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)
<p>Infections invasives à méningo C</p>	<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)
<p>Rougeole</p>	<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.
<p>Oreillons</p>	<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).

<p>Rubéole</p>	<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.
<p>Papillomavirus</p>	<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 	<p>Pour le vaccin quadrivalent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxies (1,7 à 2,6 cas /million de doses). - Pas de lien prouvé avec le SGB.
<p>Zona</p>	<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
<p>Grippe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonies virales - Pneumopathies bactériennes - Encéphalites, myocardites, péricardites - Décompensation pathologie chronique - Décès (excès de mortalité attribuable à la grippe : 14 400 décès pour la saison 2016-2017 en France) 	<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. - 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 25 mai 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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.

ÉVITER 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 telles 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 insuffisante, 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 interhumaine. 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 : des 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 SYSTÈME 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 PRÉFÉRENCE DE MÉTHODES 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 25 mai 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf*
4. *2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.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>

L'immunité de groupe suffit

L'IMMUNITÉ DE GROUPE EST-ELLE SUFFISANTE ?

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 vaccinés 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 [11] : 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.[12][16]

Certains parents estiment que l'immunité transmise par la mère, et notamment l'allaitement, suffit à protéger les nourrissons.

LE TRANSFERT PASSIF DE L'IMMUNITÉ 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][11]

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.[11] 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 IMMUNITÉ 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][12]}

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.^{[11][12]} Elle est d'autant plus partielle chez les prématurés qui ont bénéficié d'un transfert moindre d'anticorps au cours du 3e trimestre.^[11]

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 **coinfections** (VIH, paludisme).

LA VACCINATION : COMPLÉMENT 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 préétablie. 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.[13] La vaccination va également prendre le relai de la protection transmise par la mère qui est limitée dans le temps.[15]

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.[11][14]

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]

Les cas de tétanos néonatal ont chuté drastiquement depuis la campagne mondiale de vaccination des femmes enceintes de 2000 : 18000 cas en 2000, contre 2226 en 2020. [16]

=> 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]

Dans la revue narrative de Maertens et al. publiée en 2020, il est indiqué que la vaccination contre le tétanos par 2 doses chez les femmes enceintes, dont la deuxième au moins 2 semaines avant l'accouchement, avait permis une diminution de 96% de la charge de mortalité liée au tétanos néonatal dans les pays concernés entre 1980 et 2014. Plusieurs des études incluses ont également rapporté l'innocuité de la vaccination maternelle contre la diphtérie, tétanos, polio et coqueluche, concluant que la stratégie de vaccination maternelle contre la coqueluche est une stratégie sûre pour la mère, le fœtus

et le nourrisson. Elles ont également montré que la vaccination maternelle contre la coqueluche, administrée au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse, prévient la coqueluche chez au moins 9 nourrissons sur 10 âgés de moins de 6 mois. En ce qui concerne la grippe, cette même revue retrouve qu'après une vaccination antigrippale pendant la grossesse, un transfert transplacentaire efficace des anticorps est observé avec une corrélation entre les titres d'anticorps maternels et ceux du sang du cordon à l'accouchement. La vaccination anti grippale maternelle permet que les nourrissons de moins de 6 mois, qui sont exposés à un risque particulièrement élevé de grippe sévère et de complications associées, aient des anticorps dès leur naissance. [8]

La revue narrative de Gilles et al., publiée en 2018, étudie l'efficacité et les lacunes en matière de vaccination maternelle.[9] En 2012, en réponse à des taux élevés de maladie chez les nourrissons de moins de trois mois et à une augmentation des décès liés à la coqueluche, le ministère de la Santé du Royaume-Uni a recommandé un programme de vaccination comprenant un vaccin contre la coqueluche pour toutes les femmes au troisième trimestre de la grossesse. L'évaluation de l'efficacité de ce programme a montré qu'il réduisait de 90 % l'infection par la coqueluche chez les nourrissons âgés de moins de huit semaines. Diverses études menées au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Espagne ont maintenant confirmé une efficacité de plus de 90 % de la vaccination maternelle contre la coqueluche pour prévenir la coqueluche confirmée en laboratoire chez les nourrissons âgés de moins de deux à trois mois 18- 21. L'efficacité du vaccin contre les décès liés à la coqueluche chez les nourrissons est estimée à 95 %.

Cependant, certaines données montrent que l'immunité transmise par la mère à la suite d'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*").

La piste de la vaccination maternelle pour protéger les nourrissons est prometteuse. Actuellement, plusieurs vaccins sont en cours d'expérimentation. Par exemple, un candidat vaccin contre le VRS destiné aux femmes enceintes fait l'objet d'un essai clinique de phase III. Les investigateurs de l'essai visent à recruter 8 618 femmes et à leur administrer le vaccin ou un placebo au cours du troisième trimestre de la grossesse. Le critère de jugement principal est une infection des voies respiratoires inférieures prouvée par le VRS et accompagnée d'une hypoxémie chez l'enfant. L'efficacité et la sécurité doivent encore être établies. [8]

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 à la suite de 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 antigrippale) 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-NÉ

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.[11]
- 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.[12] 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.
8. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, Leuridan E. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *Eur J Pediatr.* 2020;179(2):235-42.
9. Giles ML, Krishnaswamy S, Wallace EM. Maternal immunisation: What have been the gains? Where are the gaps? What does the future hold? *F1000Res.* 1 nov 2018;7:F1000 Faculty Rev-1733.

Littérature grise

10. Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevailler A, Crétel E, Sterkers G. Développement du système immunitaire à la naissance. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.9a.de0301veloppement-du-syste0300me-immunitaire-a0300-la-naissance.pdf>
11. L'avancée des connaissances en immunologie pourrai... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>

12. *Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>*
13. *GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf*
14. *INPES - La vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/index.asp#servent>*
15. *global_immunization_data.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.pdf*
16. *Burton A, Kowalski R, Gacic-Dobo M, Karimov R, Brown D. A Formal Representation of the WHO and UNICEF Estimates of National Immunization Coverage: A Computational Logic Approach. Eisele T, éditeur. PLoS ONE. 25 oct 2012;7(10):e47806.*

L'immunité chez la personne âgée

LES MODIFICATIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Le déclin progressif des réponses immunitaires avec le vieillissement, appelé immunosénescence, est observée tant dans l'immunité innée que dans l'immunité adaptative. Il en résulte une susceptibilité accrue aux infections et une réponse immunitaire réduite à la vaccination. [2][3][4][5]

Des réponses modifiées liées au vieillissement ont été observées dans presque toutes les cellules immunitaires et ces changements se traduisent également par une augmentation des marqueurs inflammatoires. Les réponses à médiation cellulaire et humorale présentent des déficits liés à l'âge, notamment une diminution de la lymphopoïèse et une involution thymique. Des déficits fonctionnels se produisent dans les cellules T CD4 et CD8, notamment une diminution de la réponse antigénique, de la prolifération, de la fonction effectrice, de la sécrétion de cytokines et de la cytotoxicité. La fonctionnalité

des lymphocytes B est diminuée ainsi que la maturation de l'affinité des anticorps, qui contribuent ensemble à la diminution de la quantité et de la qualité des anticorps.[2][3]

Ces mêmes modifications des réponses immunitaires liées à l'âge entraînent également une réduction des réponses immunitaires induites par les vaccins et une réduction de la protection vaccinale après la vaccination chez les personnes âgées. Ces résultats ont été particulièrement mis en évidence dans de nombreuses études sur le vaccin contre la grippe, qui montrent une réduction de l'immunité à médiation cellulaire et des anticorps après la vaccination. [3][5]

LA VACCINATION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Les vaccins efficaces pour protéger les personnes âgées

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 antigrippale

La revue narrative de Coll et al. (2020) reprend les études récentes publiées sur la vaccination chez le sujet âgé. Elle retrouve notamment que : [1]

- Les taux de mortalité chez les patients âgés de 75 ans et plus sont 4 à 8 fois plus élevés que ceux des patients âgés de 65 à 74 ans et 50 fois plus élevés que celui des patients de moins de 65 ans.
- Un total de 90 % des décès attribuables à la grippe surviennent chez les personnes âgées de 60 ans et plus.
- En outre, les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir d'une infection sévère, de développer une pneumonie ou d'être hospitalisées ou de mourir de la grippe.
- À la suite d'une hospitalisation en soins aigus, de nombreuses personnes âgées ne parviennent pas à retrouver leur autonomie antérieure : près de 40 % des personnes âgées en relativement bonne santé vivant dans la communauté et ayant signalé la présence de la grippe ou d'une maladie apparentée ont eu besoin de plus de deux semaines pour se rétablir, 20 % ont eu besoin d'une nouvelle aide pour accomplir les tâches fonctionnelles quotidiennes.

Le choix du moment de la vaccination contre la grippe chez les adultes plus âgés est compliqué par le fait que l'efficacité du vaccin peut diminuer au cours de la saison grippale, de sorte qu'un vaccin administré tôt dans la saison peut ne pas être efficace plus tard dans la saison. Cependant, la vaccination à tout moment pendant la saison grippale, que ce soit avant ou après octobre, est préférable à l'absence de vaccination.

La vaccination contre le pneumocoque

La revue narrative de Coll et al. (2020) retrouve que : [1]

- Parmi les infections respiratoires basses, le pneumocoque est le pathogène bactérien le plus fréquemment identifié : *Streptococcus pneumoniae* est le plus souvent à l'origine des infections des muqueuses, telles que la pneumonie ou l'otite. Il peut également causer des infections invasives à pneumocoques (IIP), comme la méningite, la bactériémie, l'arthrite septique et l'endocardite. Bien que l'incidence des infections invasives à pneumocoques soit plus faible que celle de la pneumonie, la morbidité et la mortalité associées sont plus importantes.
- Les adultes plus âgés présentent une morbidité et une mortalité plus importantes que les adultes plus jeunes pour toutes les infections causées par *S. pneumoniae*, y compris une incidence plus élevée de pneumonie communautaire (PAC), d'hospitalisation due à la PAC, d'incidence d'IIP et de mortalité liée.

La vaccination contre le zona

La revue narrative de Coll et al. (2020) retrouve que : [1]

- L'incidence augmente avec l'âge, passant de 0,86 pour 1000 chez les personnes âgées de 19 ans ou moins à 12,78 pour 1000 chez les personnes âgées de 80 ans ou plus.
- Le zona peut entraîner une névralgie post-herpétique (NPH), où une douleur neuropathique sévère qui peut persister pendant des mois ou des années après la disparition de l'éruption. Le risque de NPH augmente également avec l'âge.

La vaccination contre le tétanos

La revue narrative de Coll et al. (2020) retrouve que : [1]

- En raison de la vaccination généralisée, l'infection par le tétanos est rare dans les pays à revenu élevé. Cependant, les adultes plus âgés ont une incidence

relativement plus élevée du tétanos et ont également un taux de mortalité élevé s'ils ont la malchance d'être infectés.

- Entre 2001 et 2008 aux États-Unis, seulement 56,9 % des personnes âgées de 65 ans ou plus avaient reçu un vaccin contenant le tétanos dans l'intervalle de 10 ans recommandé pour la vaccination.
- Dans une enquête sérologique menée entre 1988 et 1994, des niveaux décroissants d'anticorps antitétaniques, indicatifs d'immunité, ont été trouvés avec l'âge. À l'âge de 70 ans, seulement 45% des hommes et 21% des femmes avaient un niveau d'anticorps protecteur contre le tétanos.

SOURCES

Revue narratives

1. Coll PP, Costello VW, Kuchel GA, Bartley J, McElhaney JE. The Prevention of Infections in Older Adults: Vaccination. *J Am Geriatr Soc.* janv 2020;68(1):207-

Littérature grise

2. Kogut I, Scholz JL, Cancro MP, Cambier JC. B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol.* 2012;24(5):342-349.
3. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* 2013;14(5):428-436.
4. Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:38-42.
5. Sasaki S, Sullivan M, Narvaez CF, et al. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J Clin Invest.* 2011;121(8):3109-3119.

LA COMMUNICATION AVEC UN PATIENT HÉSITANT

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. [8]

La revue systématique et méta analyse de Kaufmann et al. publiée en 2018, évalue les effets des interventions en face à face pour informer ou éduquer les parents sur la vaccination de la petite enfance.[7] 10 études ont été incluses impliquant un total de 4 527 participants. La plupart des études ont évalué l'efficacité d'une seule séance d'intervention dispensée à des parents individuels. Les interventions consistaient en un mélange équilibré de séances courtes (dix minutes ou moins) et plus longues (15 minutes à plusieurs heures). Des données probantes de faible certitude issues de sept études (3004 participants) ont suggéré que les interventions en face à face pour informer ou éduquer les parents pourraient améliorer le statut vaccinal (RR = 1,20, [IC 95 % : 1,04 à 1,37]). Des données probantes de certitude modérée issues de quatre études (657 participants) ont révélé que les interventions en face à face amélioreraient probablement légèrement les connaissances des parents (différence moyenne standardisée (DMS) 0,19, [IC 95 % : 0,00 à 0,38] et des données probantes de faible certitude issues de deux études (179 participants) ont suggéré qu'ils pourraient légèrement améliorer l'intention de vacciner (DMS 0,55, [IC 95 % : 0,24 à 0,85]). Des données probantes de faible certitude ont révélé que les interventions pouvaient entraîner peu ou pas de changement dans les attitudes ou les croyances des parents à propos de la vaccination (DMS 0,03, [IC 95% : -0,20 à 0,27] ; trois études, 292 participants) ou dans l'anxiété des parents (différence moyenne (DM) -1,93, [IC 95 %: -7.27 à 3,41] ; une étude, 90 participants). Les auteurs concluent que les messages éducatifs axés sur la vaccination peuvent être suffisants pour améliorer la couverture vaccinale.

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 ($p < 0.03$). [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 ait la 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. [9]

Ainsi, la recommandation vaccinale par le professionnel de santé influe 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. [11]

L'impact de la confiance du professionnel de santé sur le taux de vaccination

La revue narrative de Tokis et al., publiée en 2020, montre que les parents citent une relation de confiance avec leur pédiatre comme le facteur le plus important influençant leur décision de vacciner. [10]

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 davantage 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. [8] La revue

systematique 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'interventions 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

Revue systématique

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 ●○
7. Kaufman J, Synnot A, Ryan R, Hill S, Horey D, Willis N, et al. Face to face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mai 2013;(5):CD010038. Prisma ●●○ ; Amstar ●●○

Revue narrative

8. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother*. août 2013;9(8):1755-62.
9. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.
10. Tokish, Hannah; Solanto, Mary V. (2020). The problem of vaccination refusal: a review with guidance for pediatricians. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(5), 683-693.

Littérature grise

11. *References for Provider Resources for Vaccine Conversations | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:*

L'attente des patients

L'ATTENTE DES PATIENTS SUR LA COMMUNICATION A PROPOS DES VACCINS

La synthèse de revue de Cooper et al., publiée en octobre 2021, explore les points de vue et les pratiques des parents et des prestataires de soins informels concernant la vaccination systématique des enfants, ainsi que les facteurs influençant l'acceptation, l'hésitation ou la non-acceptation de la vaccination systématique des enfants.[2] Les auteurs ont dégagé 17 facteurs complexes qui influencent les opinions et les pratiques de vaccination des parents, répartis en quatre thèmes :

- Thème n°1 : idées et pratiques concernant la santé et la maladie de l'enfant. Les idées et pratiques des parents concernant la vaccination systématique des enfants peuvent être influencées par leurs idées et pratiques plus générales concernant la santé et la maladie en général, et plus particulièrement en ce qui concerne leurs enfants.
 - Facteur 1 : les croyances religieuses. Certains parents acceptaient moins bien la vaccination des enfants en raison de leurs croyances religieuses et de l'idée que la maladie, y compris chez les enfants, ne peut être évitée que par la providence divine. Ces parents ont exprimé des objections religieuses à la vaccination (confiance faible).
 - Facteur 2 : le nourrisson " fragile ". La compréhension des nourrissons et de leur système immunitaire comme étant fragiles et encore en phase de développement était commune aux parents dans divers milieux, contextes et groupes de population. De nombreux parents ont décrit les nourrissons et les jeunes enfants comme étant faibles et vulnérables, et ayant besoin d'être protégés contre de multiples menaces sociales, biologiques ou spirituelles. Cette perception était associée à une acceptation à la fois réduite et accrue de la vaccination des enfants (confiance élevée).
 - Facteur 3 : primauté de la " nature " et du " naturel ". Certains parents, principalement ceux des pays à haut revenus, acceptent moins la vaccination des enfants en raison de leur conception holistique de la santé et de la maladie. Cette conception considère de nombreuses interventions biomédicales, dont la vaccination,

- comme des intrusions contre nature, inutiles ou nuisibles (confiance élevée).
- Facteur 4 : santé, immunité et trajectoires de réponse aux vaccins individualisées. De nombreux parents, principalement dans les pays à haut revenus, considèrent que les enfants ont un corps et un système immunitaire uniques, et donc des besoins et des vulnérabilités individuels en matière de vaccination. Ainsi, ces parents évaluent fréquemment les risques et les avantages des vaccins en fonction de leur propre enfant, plutôt qu'en considérant les risques pour la communauté. S'ils considéraient que les risques étaient supérieurs aux avantages pour leur enfant en particulier, ils avaient tendance à moins accepter la vaccination des enfants (confiance élevée).
 - Facteur 5 : revendication de l'expertise parentale. De nombreux parents des pays à haut revenus se considèrent comme des experts de leur enfant, possédant la meilleure compréhension des forces et des vulnérabilités de leur enfant en matière de santé. Ils se considéraient comme les mieux placés pour juger des besoins et des risques de vaccination de leur enfant (confiance modérée).
 - Facteur 6 : choix et responsabilité personnels. De nombreux parents, principalement ceux des pays à haut revenus, considèrent que la prise de décision en matière de soins de santé, y compris la vaccination, est une question de responsabilité et de choix personnels. Dans les cas où les risques d'un vaccin ou de la vaccination en général étaient considérés comme supérieurs aux avantages pour leur enfant, ces valeurs de responsabilité et de choix personnels étaient souvent privilégiées par rapport à la responsabilité collective. Ces parents ont donc tendance à moins accepter la vaccination de leurs enfants (confiance élevée).
 - Thème n°2 : communautés et réseaux sociaux
 - Facteur 7 : les réseaux sociaux façonnent les idées et les pratiques en matière de vaccination. Les opinions et les pratiques des parents en matière de vaccination, dans divers milieux, contextes et groupes de population, ont été influencées par les opinions et les expériences de vaccination de leurs réseaux sociaux. Les opinions et les pratiques des autres parents, et en particulier des autres mères, ont été particulièrement influentes (confiance élevée).
 - Facteur 8 : les idées et les pratiques en matière de vaccination façonnent les réseaux sociaux. Les idées et pratiques des parents en

matière de vaccination ont également façonné leurs réseaux sociaux. Le partage d'idées et de pratiques en matière de vaccination a constitué une force puissante dans la création de relations et de liens sociaux. Si ce phénomène s'est produit chez tous les parents, quelle que soit leur attitude vis-à-vis de la vaccination, il peut être particulièrement significatif pour les parents qui acceptent moins la vaccination.

- Thème n°3 : événements, relations et processus politiques
 - Facteur 9 : méfiance à l'égard des institutions ou des systèmes impliqués dans la vaccination. Certains parents acceptaient moins la vaccination en raison d'un manque de confiance ou d'une perte de confiance dans les institutions ou les systèmes impliqués dans la vaccination - plus particulièrement le gouvernement, l'industrie pharmaceutique et la science. Les raisons de cette méfiance étaient complexes et contextuelles, ancrées dans des événements, des relations et des processus politiques à des moments et des endroits spécifiques (confiance modérée).
 - Facteur 10 : baisse généralisée de la confiance dans l'autorité et les systèmes experts. Pour certains parents, la méfiance à l'égard des institutions ou des systèmes impliqués dans la vaccination peut s'inscrire dans une tendance contemporaine plus généralisée de diminution de la confiance dans les autorités et les systèmes experts (faible confiance).
 - Facteur 11 : agendas et intérêts sous-jacents aux systèmes experts impliqués dans la vaccination. Pour certains parents, la méfiance à l'égard des institutions ou des systèmes impliqués dans la vaccination était liée à leurs préoccupations concernant les programmes ou les intérêts sous-jacents à ces systèmes. Nombre de ces parents étaient particulièrement préoccupés par les intérêts économiques de ces systèmes, et notamment ceux de l'industrie pharmaceutique, qu'ils percevaient comme influençant négativement les programmes de vaccination (confiance modérée).
 - Facteur 12 : controverses actuelles et passées. La méfiance de certains parents à l'égard des institutions ou des systèmes impliqués dans la vaccination est liée à des " scandales " ou à des " controverses " particuliers liés à la vaccination ou, plus largement, à des questions de santé. La survenue de tels scandales, et la manière dont ils ont été perçus comme ayant été gérés, ont amené certains parents à se sentir trompés par les autorités et à remettre en question leur légitimité à protéger la santé du public (faible confiance).
 - Facteur 13 : marginalisation, services publics inadéquats et décalage des priorités. La méfiance de certains parents à l'égard des

institutions ou des systèmes impliqués dans la vaccination était liée à leurs expériences de marginalisation, de services publics inadéquats ou de décalage entre leurs propres priorités et celles de l'État. Ces expériences ont sapé les relations de confiance entre l'État et les citoyens, conduisant de nombreux parents à se méfier du gouvernement et des programmes parrainés par le gouvernement, y compris la vaccination (confiance modérée).

- Thème 4 : interactions entre l'accès, l'offre et la demande.
 - Facteur 14 : difficultés socio-économiques pour accéder aux services de vaccination. Les parents vivant dans des environnements à ressources limitées sont souvent confrontés à de nombreux défis socio-économiques pour accéder aux services de vaccination, notamment des questions pratiques liées à la géographie et au transport, aux contraintes liées à la garde des enfants, à l'économie familiale et aux pressions du travail domestique. En raison de ces difficultés, certains de ces parents acceptent moins la vaccination en raison du temps, des efforts et des coûts d'opportunité qu'implique l'accès à la vaccination (confiance élevée).

 - Facteur 15 : caractéristiques indésirables des services de vaccination et de la logistique de livraison. Certains parents acceptaient moins bien la vaccination en raison des caractéristiques indésirables des services de vaccination et de la logistique d'administration. Ces caractéristiques, communes aux services de vaccination dans des contextes à ressources limitées, comprennent les contraintes de ressources qui affectent l'approvisionnement en vaccins et les coûts, les temps d'attente dans les établissements de santé et les procédures organisationnelles contraignantes (confiance modérée).
 - Facteur 16 : la vaccination en tant qu'événement social. La vaccination peut être un événement social où les gens se rassemblent et interagissent les uns avec les autres. Ceci a pu être perçu de manière positive et inciter certains parents à participer aux services de vaccination. Aux contraire, certains ont vécu une expérience négative qui a pu diminuer leur adhésion.
 - Facteur 17 : interactions avec les agents de santé de première ligne. Les opinions et les pratiques des parents en matière de vaccination, ont été influencées par les interactions en face à face ou les relations personnelles qu'ils ont avec les agents de santé de première ligne. Certains parents acceptaient moins la vaccination

en raison de mauvais traitements de la part du personnel de santé, et lorsqu'ils estimaient que les informations sur la vaccination qui leur étaient fournies étaient simplistes et déséquilibrées. À l'inverse, certains parents acceptaient mieux la vaccination en raison d'interactions positives avec le personnel de santé, où ils se sentaient soutenus, écoutés et respectés, et où le personnel de santé partageait des informations équilibrées et des histoires personnelles sur eux-mêmes en tant que parents (confiance élevée).

Le deuxième objectif des auteurs était de développer une compréhension conceptuelle de la nature et de la manière dont les différents facteurs réduisent l'acceptation par les parents de la vaccination systématique des enfants.

- Le premier concept, la " logique néolibérale ", suggère que de nombreux parents, en particulier dans les pays à revenu élevé, considèrent que les décisions en matière de santé et de soins relèvent du risque, du choix et de la responsabilité individuels. Pour certains parents, cette conception est en contradiction avec les programmes de vaccination, qui mettent l'accent sur le risque généralisé et la santé de la population. Ce conflit perçu a conduit certains parents à moins accepter la vaccination de leurs enfants.
- Le deuxième concept, "l'exclusion sociale", suggère que certains parents, en particulier dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, acceptaient moins la vaccination des enfants en raison de leur expérience de l'exclusion sociale. L'exclusion sociale peut nuire aux relations de confiance entre le gouvernement et le public, générer des sentiments d'isolement et de ressentiment, et donner lieu à une démotivation face à des services publics de mauvaise qualité et difficiles d'accès. Ces facteurs ont à leur tour conduit certains parents socialement exclus à se méfier de la vaccination, à refuser la vaccination comme une forme de résistance ou un moyen de provoquer le changement, ou à éviter la vaccination en raison du temps, des coûts et de la détresse qu'elle engendre.

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 ●●●

Revue narrative

2. Cooper S, Schmidt BM, Sambala EZ, Swartz A, Colvin CJ, Leon N, Wiysonge CS. Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 27;10(10):CD013265.

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**. [14], [17]

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. [13]

Comment aborder la discussion sur la vaccination ?

La revue narrative de Shenet al., publiée en 2019 prodigue des conseils pratiques pour répondre à l'hésitation des parents face à la vaccination dans les soins de première ligne.[15] Ils consistent à commencer tôt, à présenter la vaccination comme l'approche par défaut, à établir une relation de confiance, à être honnête quant aux effets secondaires, à rassurer les parents en leur disant que le système d'innocuité vaccinale est solide, à s'attarder sur la protection de l'enfant et de la collectivité, à raconter des histoires et à parler de la douleur.

Selon la revue systématique de Leask et al., publiée en 2012, la discussion autour de la vaccination doit respecter certaines conditions : [1]

- **Bâtir 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**. [14], [17]

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], [8], [10]

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, lui laisser du temps.
- refus des vaccinations	Lui demander son accord pour discuter 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. Questionnez le sujet : est-ce important pour vous de vous 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.[8], [14]

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], [8], [11], [14]

- **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 parties 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 d'effectuer 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 Tokis et al, ainsi que celle de Hagood et al. et dans le rapport de l'INPES. [8]

La revue narrative de Gaillat et al., publiée en 2019 a pour objectif d'étudier comment lever les freins à l'hésitation vaccinale.[16] L'écoute est la clé indispensable à toute communication. Le rôle du médecin est de percevoir les motivations des parents opposés à la vaccination afin de permettre une relation de confiance, levier indispensable pour toute prise en charge diagnostique, thérapeutique ou de prévention. L'entretien motivationnel, initialement utilisé pour lutter contre les addictions, peut être appliqué à toutes sortes de situations de refus marquées par l'ambivalence face aux choix de changement. Cette méthode de communication a donné des résultats positifs évalués sur le taux de vaccination avant-après en maternité au Canada chez les nouveau-nés. Elle renforce le lien patient médecin indispensable à une relation de confiance pour accepter la vaccination. Identifier le niveau d'ambiguïté de la personne en est le 1er stade. Il repose sur l'empathie, l'absence d'argumentation, l'exploration de l'ambivalence et le respect de l'autonomie. Son but est de permettre à la personne d'établir la balance des risques potentiels qui guidera sa démarche. Apporter des réponses sur les risques de la maladie et son niveau de prévalence, la réalité des effets associés à la vaccination sont considérés comme prépondérants.

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], [9], [10], [12], [17]

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 revue systématique de Singh et al., publiée en avril 2022 évalue les interventions testées au niveau mondial pour améliorer l'adhésion à la vaccination.[7] Les catégories d'interventions testées étaient : formation en santé communautaire, approche incitative, culture sanitaire basée sur la technologie et l'implication des médias.

- Formations en santé communautaire :

Les visites à domicile et les campagnes d'information étaient les types de modalités de formation communautaire les plus courants. L'activité communautaire pour l'engagement systématique des parents et les visites à domicile par les agents de santé communautaires et les internes en médecine ont considérablement amélioré l'acceptation du programme et l'utilisation des services de vaccination.

- Approche incitative

L'approche fondée sur l'incitation concernait principalement les zones rurales et des catégories socio-économiques les plus défavorisées. La plupart de ces études proposaient des incitations monétaires et leurs résultats suggèrent un impact élevé sur l'adoption des services de vaccination. Les incitations non monétaires avaient des effets plus modérés.

- Connaissances sanitaires basées sur la technologie

Ces études suggèrent qu'une intervention éducative utilisant des vidéos, des affiches et des conférences a permis d'améliorer l'acceptation du vaccin.

- Utilisation des médias

Le résultat global de l'étude avec cette stratégie d'intervention a révélé que les messages de rappel simples par SMS et par courrier électronique étaient préférés ; cependant, ils n'ont pas réellement diminué l'hésitation à se faire vacciner.

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'opinion 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 États-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 États-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 États-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.* \[9\]](#). 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

Revue systématique

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 ●●○
7. Singh P, Dhalaria P, Kashyap S, Soni GK, Nandi P, Ghosh S, Mohapatra MK, Rastogi A, Prakash D. *Strategies to overcome vaccine hesitancy: a systematic review*. *Syst Rev*. 2022 Apr 26;11(1):78. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●●

Revue narrative

8. 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.
9. 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.
10. Kestenbaum LA, Feemster KA. *Identifying and addressing vaccine hesitancy*. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.

11. Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. *Hum Vaccin Immunother.* Déc 2013;9(12):2654-7.
12. 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.
13. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother.* Août 2013;9(8):1755-62.
14. Jacobson RM, St Sauver JL, Finney Rutten LJ. Vaccine Hesitancy. *Mayo Clin Proc.* Nov 2015;90(11):1562-8.
15. Shen S (Cindy), Dubey V. Répondre à l'hésitation face à la vaccination. *Can Fam Physician.* mars 2019;65(3):e91-8.
16. Gaillat J, Groupe de prévention SPILF. [Vaccine hesitancy: How to lift the brake?]. *Rev Mal Respir.* oct 2019;36(8):962-70.

Littérature grise

17. *References for Provider Resources for Vaccine Conversations | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html>*

LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS

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 publiques.[2] Cependant, selon le calendrier vaccinal de 2021, la présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report d'une vaccination. [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 2021 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients, à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou un vaccin DTCaP - Encéphalopathie d'étiologie inconnue, dans les 7 jours suivant une précédente vaccination coquelucheuse - Encéphalopathies évolutives (pour Tetravac-acellulaire®)
Repevax® BoostrixTetra® (dTP-ca)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)

<p>InfanrixHexa® Hexyon® Vaxelis® (DTP-Ca-Hib Hep B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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®).
<p>Prevenar 13® (Pn conjugué 13 valences)</p>	<p>Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.</p>
<p>Menjugate® Neisvac® (Meningocoque C conjugué)</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, y compris l'anatoxine diphtérique (pour Menjugate®) ou tétanique (pour Neisvac®) ou à un vaccin contenant des composants similaires</p>

<p>M-M-RVaxPro® Priorix® (ROR)</p>	<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'immunodéficiences congénitales ou héréditaires (sauf si immunocompétence du sujet démontrée) - Grossesse (et une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination).
<p>Zostavax ® (Zona)</p>	<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. - Immunodéficiences primaires ou acquises (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.
<p>Vaxigrip tetra® Influvac Tetra® (Grippe)</p>	<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 cétylméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine (pour Influvac).

	- Maladie fébrile ou infection aiguë : différer le vaccin (Influvac Tetra)
Gardasil 9 ® Cervarix® (Papillomavirus)	- 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. pdf [Internet]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
2. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2022].
 Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
3. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
4. ecn-2018-ue6-143-nb.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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. [21]

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. [15]

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 : [21]

- 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.[22] Ainsi, "la présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination." [17]

Selon le calendrier de vaccination 2021 émis par le ministère de la Santé, la **présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre au moment de la vaccination ne doit pas entraîner le report d'une vaccination.** [15]

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.

LA FEMME ENCEINTE

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
Grippe	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
Rubéole	Idem que chez tout adulte	Avortement spontané Syndrome de rubéole congénital	
Rougeole	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

Oreillons	Idem que chez tout adulte	Augmentation du risque d'avortement spontané durant le 1er trimestre et de mort fœtale	
Infections invasives à méningocoque	Idem que chez tout adulte (grave)	Inconnu	Augmentation de la morbi-mortalité
Coqueluche	Idem que chez tout adulte	Inconnu	Augmentation de la sévérité de la maladie et des complications
Tétanos	Idem que chez tout adulte (grave)	Inconnu	Risque de tétanos néonatal avec fort taux de mortalité (60%)
Varicelle [23]	Risque majoré de formes sévères (viscérales)	Risque de varicelle congénitale	Infection néonatale sévère (mortalité jusqu'à 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. [15]

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. [18][24] (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.[20][26]

En France : [3][15][20][23]

- **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 antigrippal 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 antigrippal n'étant homologué chez le nourrisson de moins de 6 mois). **Depuis avril 2022, la HAS recommande la vaccination contre la coqueluche des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse**, en privilégiant si possible la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée. Le nouveau-né sera ainsi protégé grâce au passage transplacentaire des anticorps anticoquelucheux de la mère. Cette vaccination peut se faire avec les vaccins non-vivants tétravalents disponibles à ce jour en France.

- **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 (peu importe 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.[18]

- L'OMS a réalisé une revue systématique de la littérature (voir ci-dessous la [revue systématique de Keller-Stanislowski 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.[24]

- 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.[19]

- **En cas de voyage** en zone endémique, les vaccins suivants semblent pouvoir être réalisés sans danger pendant la grossesse si nécessaire : [12][23]

- 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. [23]

- Il est préférable de prescrire les formes monovalentes des vaccins quand elles existent.[21]

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.[23]

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 vivants 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 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 antigrippaux

La revue systématique et méta-analyse de Lu et al., publiée en avril 2021, cherche à démontrer l'innocuité de la vaccination contre la grippe A pendant la grossesse afin d'améliorer la couverture vaccinale antigrippale chez les femmes enceintes. 18 études ont été incluses. Au total, 679 992 femmes enceintes ont participé à cette analyse (181 479 vaccinées versus 498 513 non vaccinées). Voici les principaux résultats : [13]

- Les naissances prématurées (< 37 semaines) étaient significativement réduites chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe A (RR = 0,80, [IC 95% : 0,69-0,92] ; p = 0,002) par rapport aux femmes non vaccinées. De même, la vaccination contre la grippe A a réduit significativement le risque de naissance très prématurée (< 32 semaines) (RR = 0,70, [IC à 95% : 0,58-0,84] ; p = 0,0001).
- Les risques pour les nourrissons de faible poids de naissance (RR = 0,71, [IC 95% : 0,49-1,04] ; p = 0,08), de très faible poids de naissance (RR = 0,69, [IC 95 % : 0,23-2,11] ; p = 0,52) et les nourrissons de petite taille pour l'âge gestationnel (RR = 0,93, [IC 95 % : 0,83-1,05] ; p = 0,26) n'ont pas été augmentés par le vaccin.
- La vaccination contre la grippe A n'a pas été associée à une augmentation du risque de mortinatalité (RR = 0,63, [IC 95 % : 0,38-1,03] ; P : 0,07), de malformations congénitales (RR = 0,67, [IC 95 % : 0,26-1,72] ; p = 0,41), d'admission dans une unité de soins intensifs néonataux ou de score d'Apgar < 7 à 5 minutes.

Les auteurs concluent que le vaccin contre la grippe est totalement sûr pendant la grossesse. Il réduit de manière significative le nombre de naissances prématurées et n'est pas associé à une quelconque issue néonatale indésirable grave.

La revue systématique et méta-analyse de Giles et al., publiée en novembre 2018, évalue la sécurité du vaccin antigrippal inactivé pendant la grossesse. Sur les 40 études incluses, 25 étaient des études de cohorte rétrospectives, 9 des études de cohorte prospectives et 3 des études cas-témoins. Les principaux résultats sont les suivants : [1]

- La vaccination antigrippale est associée à une réduction significative du nombre de PTB (naissance prématurée) avec un OR ajusté de 0,87 (0,78-0,96) et du nombre de LBW (insuffisance pondérale à la naissance) avec un OR ajusté de 0,82 (0,76-0,89). La force de ces études a été évaluée comme étant élevée.
- Une réduction non significative du nombre d'anomalie congénitale avec un OR ajusté de 1,03 (0,99-1,07), du nombre de SGA (petite taille pour âge gestationnel) avec un OR ajusté de 0,99 (0,94-1,04) et du nombre de mortalité à la naissance avec un OR ajusté de 0,84 (0,65-1,08).

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve d'un risque accru d'issue défavorable de la grossesse après la vaccination contre la grippe. Au contraire, le vaccin semble avoir un effet protecteur avec une diminution significative du nombre de naissances prématurées ainsi que de faible poids à la naissance.

La revue systématique de Demicheli et al., publiée en 2018, évalue l'impact et la tolérance des vaccins antigrippaux 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 antigrippal, 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 antigrippal 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 antigrippale par un vaccin 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 majeures, 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 fœtale > 20 à 22 SA) et les avortements spontanés (perte fœtale 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 antigrippale 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 antigrippale 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 à la suite de 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 cohorte (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 fœtale (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 et méta-analyse de Mangtani et al., publiée en janvier 2020 étudie le profil de sécurité des vaccins monovalents et combinés contre la rubéole chez les femmes vaccinées par inadvertance quelques semaines avant la conception et au cours des trois premiers mois de la grossesse. [14]

La méta analyse portant sur 4 études de cohortes avec témoins non vaccinés, incluant 1340 patientes dont 666 exposées retrouve un risque combiné de syndrome de rubéole congénital (SRC) dont la limite supérieure théorique est estimée à 1/1008, soit un risque théorique maximum de développer un SRC de 0,099% chez les femmes vaccinées répondantes au vaccin, quel que soit le vaccin contre la rubéole. Il n'y avait pas de cas de SRC dans les études de cohorte non contrôlée et dans les autres types d'études observationnelles incluses.

Les auteurs concluent que, du fait de l'absence de cas de SRC retrouvé dans les études, la limite supérieure estimée est plutôt conservatrice. De plus, l'absence de rapports spontanés de SRC dans le cadre de la surveillance passive des situations où une vaccination anti rubéoleuse par inadvertance a eu lieu pendant la grossesse fournit des informations complémentaires sur la sécurité de la vaccination anti rubéoleuse peu avant ou pendant le début de la grossesse.

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-fœtus 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 antipolio 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 : [19]

- 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 fœtale 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 fœtale 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 antigrippaux et vivants atténués) étudiés dans la revue sont : [11]

- 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 antitétaniques (monovalent ou combiné dT, dTca et DTP-ca) : l'utilisation généralisée des vaccins antitétaniques 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.

La vaccination pendant la grossesse contre la coqueluche est recommandée depuis avril 2022, soit après la fin de la mise à jour de la revue de littérature. De fait, les études portant sur la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte ont été exclues.

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.[22]

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) : [21]

- 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 ●○○)
13. Lu QC, Zhang TY, Bundhun PK, Chen C. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 9 avr 2021;21(1):703. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
14. Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine.* 29 janv 2020;38(5):963-78. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
Littérature grise
15. calendrier vaccinal 2021.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
16. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
17. Précautions avant vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Precautions-avant-vaccination>
18. Contre-indications à la vaccination [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination>
19. GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
20. MODULE 2 - Contre-indications - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/contre-indications.html>
21. ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization | Recommendations | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
22. GuideVaccinations2012_Aspects_pratiques_des_vaccinations.pdf. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

23. Encéphalite à tiques [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:<https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>
24. OMS | Vaccination pendant la grossesse [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Pregnancy_web_FR.pdf
25. 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
26. [wer9035.pdf](https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>

Annexe 9 : Synthèses narratives - Partie 2

SOMMAIRE

Titre de la synthèse narrative	N° de page
Politique vaccinale	3
Difficulté à avoir un RDV	25
Le problème de rupture de stock	36
Conflits d'intérêt et lobbying	46
Le coût des vaccins et de la politique vaccinale	73
Adjuvants - Aluminium - Narcolepsie	88
Diabète de type 1	107
Sclérose en Plaques	112
Syndrome de Guillain Barré	126
Autisme	154
Mort subite du nourrisson	172
Surcharge du système immunitaire	179
Peur de la piqûre	187
Peur des effets secondaires	205

Peur des composants du vaccin	243
Doutes sur la sécurité des vaccins	259
Le risque d'anaphylaxie	280
Les informations contradictoires	287
A propos	317

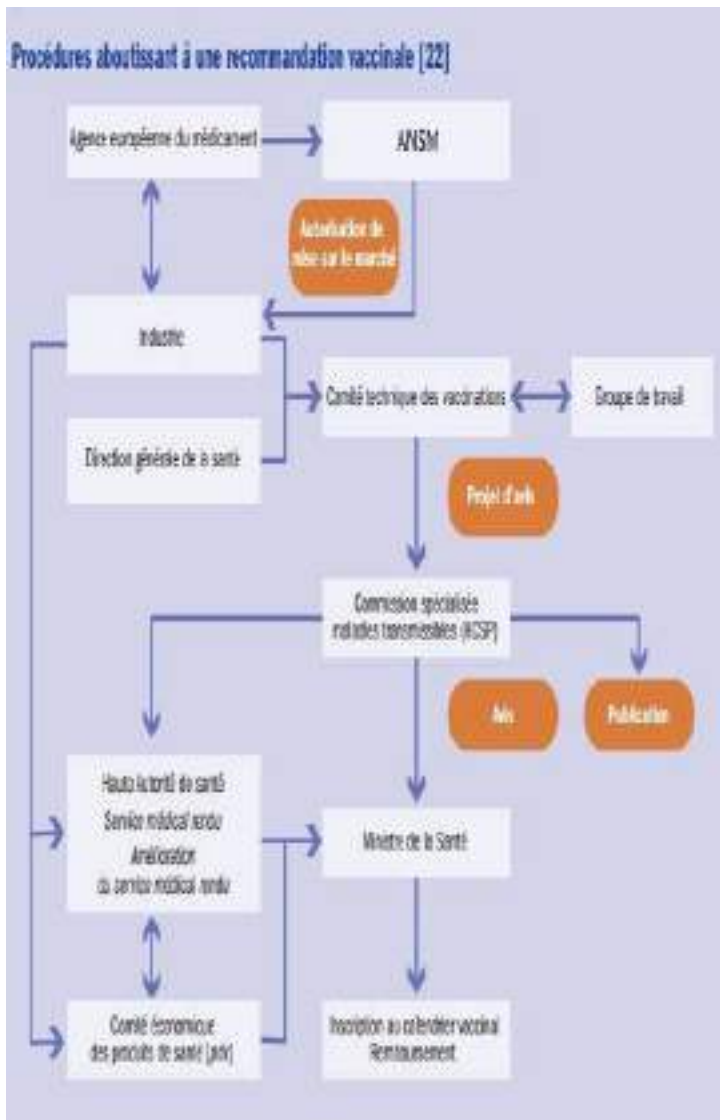
LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE

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).

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 ÉLABORE LE CALENDRIER VACCINAL ?

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 la 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](#)

LES FACTEURS DÉCISIONNELS DANS LA POLITIQUE VACCINALE

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,..) 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'injections ; 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 consultations (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 justifient 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.

Cf. la page sur le coût des vaccins et de la politique vaccinale.

SOURCES

Revue systématique

1. 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 ●●○
2. Piso B, Wild C. Decision support in vaccination policies. *Vaccine*. 9 oct 2009;27(43):5923-8. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
3. 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 ●○○
4. 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

5. 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.
6. 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.
7. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2001;20(11 Suppl):S40-44.
8. Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine*. 9 déc 2013;31(51):6046-9.

Littérature grise

9. Accueil - Sénat [En ligne]. [cité le 28 mai 2022]. Disponible sur : https://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/opepst/quatre_pages/OPECST_2019_0072_note_politique_vaccinale.pdf
10. Calendrier des vaccinations | service-public.fr [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F724>
11. Accueil - Sénat [En ligne]. Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger ; [cité le 28 mai 2022]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-47617.html>
12. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00436994/document>
13. L'élaboration des recommandations vaccinales [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Elaboration-des-recommandations-vaccinales>
14. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>

15. *La politique vaccinale de la France / Archives / Actualités / Accueil / Cour des Comptes - Cour des comptes [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf*
16. *Le point sur Les vaccinations [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=1>*
17. *Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>*
18. *LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004.*
19. *programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf*
20. *pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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],

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 recommandé 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., les autorités sont légitimes d'imposer un acte contre la volonté d'un sujet si il permet 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

1. 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]
2. Deux **jurys** (un de citoyens et un de professionnels de santé) ont débattu en bénéficiant de séquences de formations adaptées. [9], [10]
3. Un **espace participatif** a été créé sur internet, pour que chacun puisse exprimer son opinion sur la vaccination [17]
4. **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 oeuvre 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. A 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 preuves 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 PDS. Meilleure efficacité de certains vaccins chez les adultes en bonne santé (dont les PDS) que chez les populations à risque (rencontrées dans les systèmes de soins). L'obligation permet parfois d'obtenir une meilleure couverture vaccinale (comme dans les établissements de santé aux Etats-Unis avec l'obligation vaccinale contre la grippe), alors que certaines politiques volontaires (comme pour la grippe avec la gratuité, les campagnes publicitaires, les affiches, etc.) ont échoué.	Absence de preuves solides d'un bénéfice pour le patient par la vaccination des PDS. 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 PDS sont plus à risque d'être atteints et de transmettre les maladies de part leur exposition plus importante. Les établissements de santé augmentent la probabilité du risque d'écllosion de maladies. Les PDS sont dans certaines études la principale source de contamination . Le PDS peut être contagieux et asymptomatique (les mesures d'hygiène en cas de maladie sont parfois insuffisantes)	L'obligation est parfois source d'échec et à risque de conflits. 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 PDS.
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 (pas d'étude sur le sujet).
Coûts	Diminution des coûts en comparaison aux programmes éducatifs promouvant la vaccination volontaire. 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 PDS sur l'importance de la vaccination.
Coercition		Altération de la confiance des PDS. Effets délétères au long terme des mesures punitives. Risque de renforcer les arguments des anti-vaccinaux.
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	« Primum non nocere » : principe moral d'éviter toute perte de chance aux patients ; toute contamination d'un patient par un PDS est inacceptable.	Les bénéfices pour le patients sont discutables et le risque d'exposition persiste même en cas de vaccination des PDS.
Equité et justice	Tous les patients ne peuvent pas bénéficier de la vaccination (nourisson, immunodéprimé, femme enceinte) ou d'une immunogénéricité suffisante (sujet âgé) ou plus à risque (pathologies chroniques). Leur seule protection possible est la stratégie du coconing via la vaccination des PDS.	Principe de subsidiarité : la responsabilité d'une action publique revient aux personnes les plus proches de l'action concernée. Ce principe concorde d'avantage avec la vaccination volontaire que obligatoire.
Ethique / Potentiels effets secondaires	Ethique professionnelle : les PDS doivent faire passer la santé de leurs patients devant leur principe d'autonomie. Les vaccins sont sûrs et la balance bénéfice-risque est favorable.	Caractère immoral des politiques de vaccination de promouvoir la santé des patients en exposant les PDS 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. Maltezou 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 le 28 mai 2022]. Disponible sur : <http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/files/Enquête-sur-les-maladies-émérgentes-INVS-2010.pdf>
8. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
10. avis-professionnels-vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
11. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
18. Etudes-qualitatives.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
19. La réglementation des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:

<http://www.academie-medecine.fr/obligation-vaccinale-protéger-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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
26. Article L1111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne] ; [cité le 28 mai 2022]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721056/
27. Vaccination obligatoire [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20866-vaccin-dtp-le-conseil-d-etat-enjoint-au-ministre-de-la-sante-de-le-rendre-disponible-d-ici-6-mois.html#:~:text=ici%20%20mois-,Vaccin%20DTP%20%3A%20le%20Conseil%20d'Etat%20enjoint%20au%20minist%C3%A8re%20de,disponible%20d'ici%20%20mois&text=En%20France%2C%20seuls%20%20vaccins,a%20%C3%A9t%C3%A9%20retir%C3%A9%20du%20march%C3%A9>

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 25 mai 2022]. 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_lenfant_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. *Ministère des Solidarités et de la Santé* [En ligne]. [cité le 28 mai 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/vaccinations-obligatoires-ce-qui-change-au-1er-juin-2018#:~:text=Si%20l'enfant%20n'est, fonction%20du%20calendrier%20des%20vaccinations>
7. *Vaccins obligatoires - Ministère des Solidarités et de la Santé* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/>

LA DIFFICULTÉ À AVOIR UN RENDEZ-VOUS

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 [12], [14], [20] : 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. [22]

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 1er mars 2022) : la sage-femme peut prescrire et pratiquer les vaccinations de la femme, du nouveau-né et de l'entourage de l'enfant ou de la femme enceinte: [9], [11],[13], [15], [23]

- 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 enceinte 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

Depuis le 1er mars 2019, les pharmaciens peuvent vacciner contre la grippe saisonnière les personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur. Depuis l'arrêt du 23 avril 2019, ils peuvent également vacciner les personnes majeures non ciblées par la recommandation vaccinale. En revanche, ils ne peuvent vacciner les personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.

Cette mission est soumise à déclaration auprès de l'ARS. De plus, les pharmaciens souhaitant pratiquer cette activité doivent avoir validé une formation dédiée et exercer dans une officine répondant à des conditions techniques spécifiques.[24]

La revue systématique et méta-analyse de Murray et al., publiée en mai 2021, a pour objectif d'évaluer si la mise en place d'interventions par les pharmaciens améliore les taux d'acceptation de la vaccination antigrippale. Sur 1221 études, 12 ont été incluses.[8]

La méta-analyse basée sur 6 études retrouve une augmentation significative de 24% du taux de vaccination chez les personnes ayant bénéficié de l'intervention en pharmacie comparé à celles ayant reçu des soins standard (RR = 1,24 avec [IC95 % : 1,05, 1,47]) avec une forte hétérogénéité ($I^2 = 84,2\%$). Dans les analyses de sensibilité, on retrouve de façon non significative, une augmentation du taux de vaccination de 3% chez les participants âgés de ≥ 65 ans ayant bénéficié de l'intervention en pharmacie (RR 1,03 à [IC95% : 0,86, 1,24]) en comparaison à celles ayant reçu les soins standard.

Les auteurs concluent que les pharmaciens peuvent jouer un rôle important pour améliorer l'adhésion au vaccin antigrippal.

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 États-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 Isegor *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 quel que soit le rôle du pharmacien** (éducateur, facilitateur ou vaccinateur) et quel que 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 quel que 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 antigrippale chez des sujets non vaccinés l'année précédente ou qui n'auraient pas été vaccinés par un autre moyen. De plus, pour la vaccination antigrippale 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 : [16]

- 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 conclut 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. [18]

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. [18] 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 conclut 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.

	Infirmiers	Pharmaciens	Sages-femmes
Prescription	Non, sauf Covid-19 par dérogation	Non, sauf Covid-19 par dérogation	Oui, plus Covid-19 par dérogation
Liste de vaccins pouvant être prescrits	Covid-19.	Covid-19.	*Tuberculose, Hépatite B, Grippe, ROR, DTP, Coq, HPV, Men C, Varicelle, Hib, Covid-19.
Administration	Oui, sur prescription médicale ou protocole écrit + Covid-19	Non, sauf Covid-19	Oui, sans prescription médicale + Covid-19
Liste des vaccins injectés	Tous sur prescription médicale, ou protocole Covid-19 : sans prescription	Covid-19	*Tuberculose, Hépatite B, Grippe, ROR, DTP, Coq, HPV, Men C, Varicelle, Hib, Covid-19
Population cible	Sur prescription : pas de restriction Covid-19 : à partir de 5 ans	Covid-19 : à partir de 5 ans	Femmes Nouveau-nés L'entourage de l'enfant et de la femme enceinte Covid-19 : à partir de 5 ans
Formation	Initiale	Base volontariat avant 2018 et formation initiale depuis 2018	Initiale

Tableau : Compétences actuelles (au 27 avril 2022) en matière vaccinale des infirmiers, des pharmaciens et sages-femmes pour les vaccinations à destination des personnes de moins de 16 ans.[25]

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 : meilleure 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 antigrippale 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. [18]

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. [17]

Les fausses contre-indications

Les pathologies bénignes du nourrisson

Cf. page [les fausses contre-indications](#)

La vaccination de la femme enceinte

Cf. page [les fausses contre-indications](#)

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** à la suite de 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-analyses

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 ●●○)
8. Murray E, Bieniek K, Del Aguila M, Egodage S, Litzinger S, Mazouz A, et al. Impact of pharmacy intervention on influenza vaccination acceptance: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. oct 2021;43(5):1163-72. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

Littérature grise

9. 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/AFSP1613264A/jo/texte>
10. 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/loda/id/JORFTEXT000034677446/>
11. Arrêté-du-10-octobre-2016-fixant-la-liste-des-vaccinations-que-les-sages-femmes-sont-autorisées-à-pratiquer.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
12. 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/loda/id/JORFTEXT000024267409/>
13. 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=LEGIARTI000006688928&dateTexte=&categorieLien=cid>
14. 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>
15. 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>

16. 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
17. Informations pour la presse - MesVaccins.net [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/media>
18. 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
19. Expérimentation de la vaccination à l'officine - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine?fbclid=IwAR2NIJjFyP39pdi53WQWz13RMOKVd9RZDBEuFMNFazpH_EayErlWRp3cyZ8#:~:text=L'arr%C3%AAt%C3%A9%20du%2025%20septembre,ou%20%C3%A0%20une%20vaccination%20ant%C3%A9rieure
20. 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.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037432789#:~:text=Dans%20les%20Or%C3%A9sum%C3%A9s-,D%C3%A9cret%20n%C2%B0%202018%2D805%20du%2025%20septembre%202018%20relatif,un%20infirmier%20ou%20une%20infirmi%C3%A8re&text=Notice%20%3A%20le%20d%C3%A9cret%20permet%20aux,%C3%A9t%C3%A9%20vaccin%C3%A9es%20contre%20cette%20maladie.>
21. 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037432811/>
22. Code de la santé publique - Article R4311-7. Code de la santé publique.
23. Arrêté du 1er mars 2022 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à prescrire et à pratiquer.
24. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique.
25. rm. rianasolo@has sante fr. Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans. 2022;40.

INDISPONIBILITÉ DES VACCINS - RUPTURE DE STOCK

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 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.

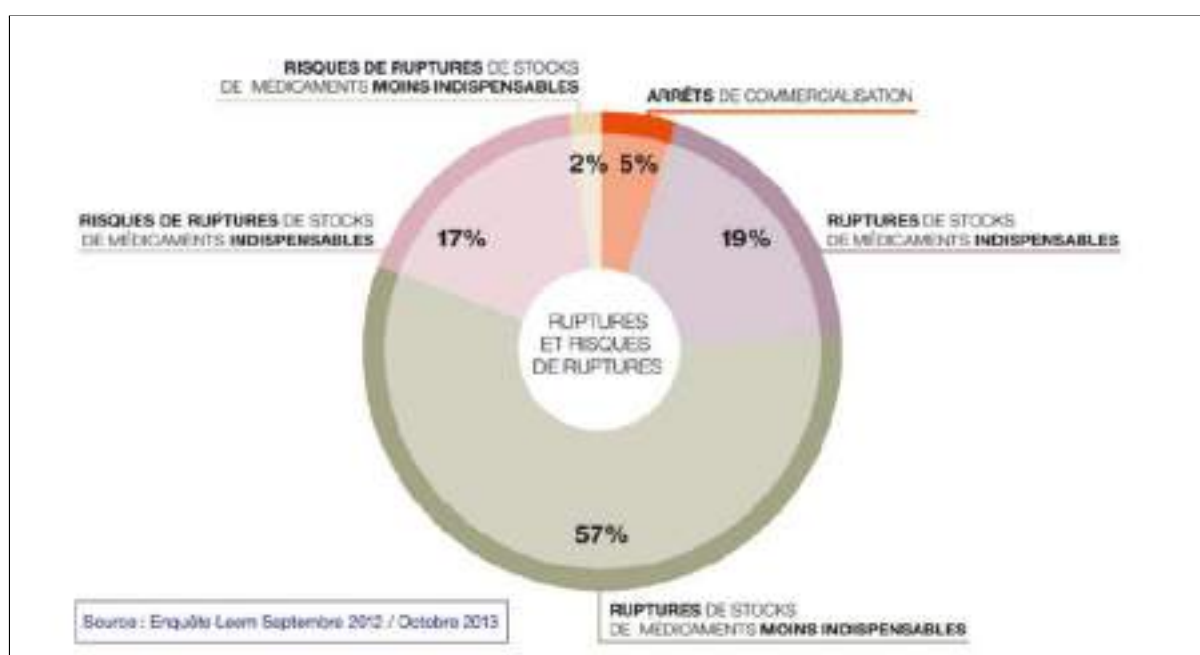
Pour pouvoir respecter la politique vaccinale, le HCSP doit émettre des recommandations pour modifier transitoirement les schémas de vaccination, étant donné les ruptures d'approvisionnement (exemple : cas du Meningitec* en 2014 ou des vaccins contre la coqueluche en 2015).

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. Le nombre de signalements de ruptures et risques de rupture de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a été multiplié par 10 entre 2008 et 2013, s'est stabilisé jusqu'en 2016 (400 par an), puis a augmenté de 30 % en 2017 avec 538 signalements.[17]

En 2020, l'ANSM a enregistré une augmentation des signalements de ruptures de stock et de risque de ruptures de stock : 2 446 signalements en 2020 contre 1 504 signalements en 2019. Un même médicament peut faire l'objet de plusieurs signalements au cours d'une même année.[18]



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]

La durée médiane d'une rupture de stock en 2017 pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) était de 7,5 semaines. Selon l'outil DP-ruptures, la durée médiane des ruptures d'approvisionnement de médicaments à l'officine entre février 2015 et décembre 2018 était de 52 jours.[5]

Ces ruptures d'approvisionnement sont responsables d'inquiétudes pour le patient. En 2015, 29% des français déclaraient craindre de ne pas pouvoir acheter leurs médicaments en raison des ruptures de stock. [8]

31 % des Français ont été confrontés une ou plusieurs fois à l'indisponibilité d'un médicament demandé due à une rupture de stock au cours des six derniers mois, selon une enquête réalisée par Ipsos pour le Leem en 2018 auprès d'un échantillon de 1 250 individus représentatifs de la population française. Parmi eux, les patients chroniques, qui doivent suivre des traitements au long cours, sont plus nombreux à y avoir été confrontés (47 %). Interrogés sur la question : « Et à qui en attribuez-vous la responsabilité ? », les personnes répondent, par ordre décroissant : les entreprises du médicament à 55 %, les entreprises en charge de la distribution des médicaments à 22 %, le pharmacien à 11 %, les autorités de santé à 8%, le médecin à 4 %.[5]

La chaîne de fabrication et de distribution

Les acteurs du circuit de fabrication et de distribution sont : [7]

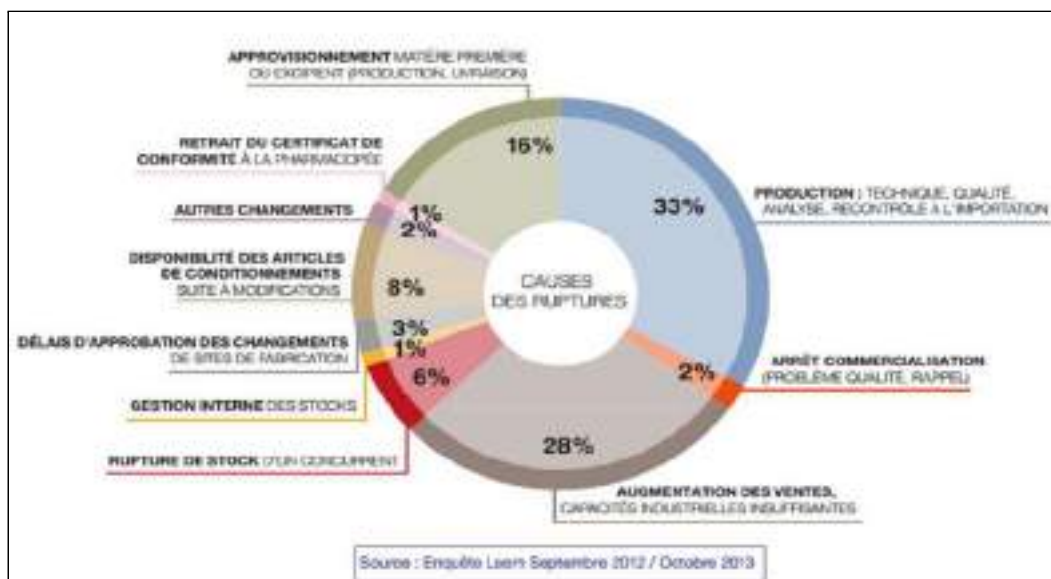
- Les **fabricants** des substances actives ou du produit fini ;
- Les **exploitants** (activités de distribution en gros, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots ; et opérations de stockage) et les **dépositaires** (qui assurent pour le compte d'un exploitant ou d'un fabricant 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]

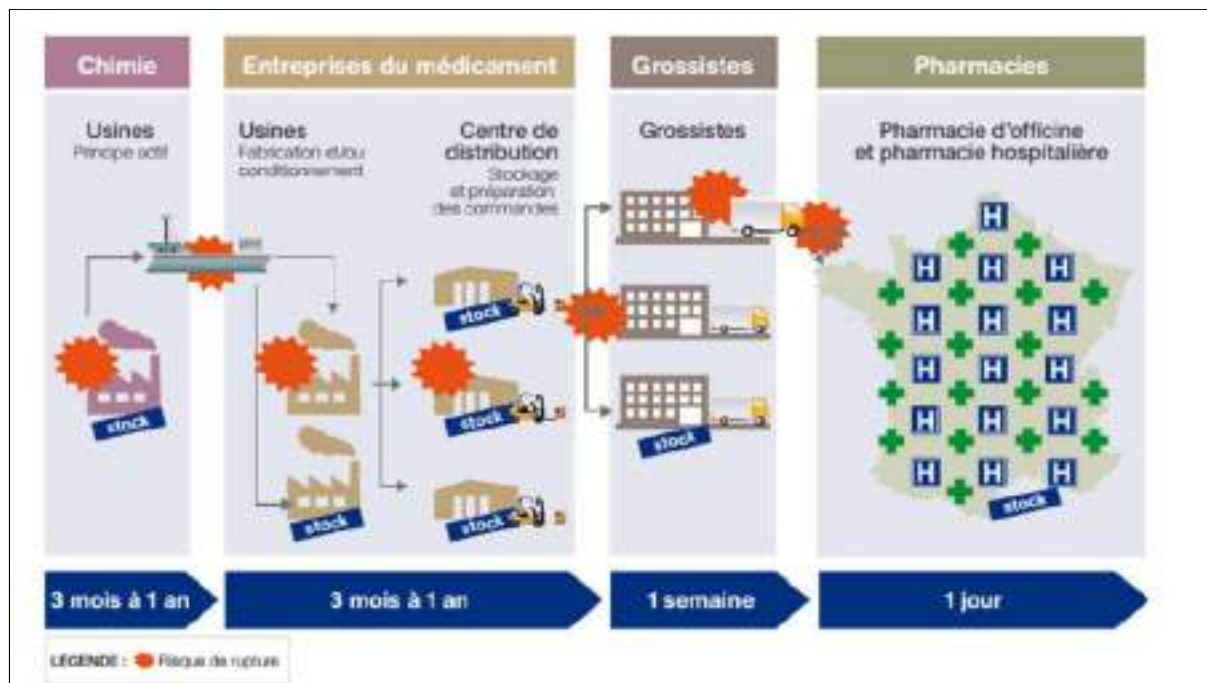
- Un défaut de fabrication lié à l'**outil de production dans 44% des cas** (retard de fabrication, perte de savoir-faire, incident de production, rappel des lots, capacité de production insuffisante avec un nombre restreint d'entreprise fabricant le même médicament, recontrôle à l'importation). [11]
- 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 Leem, réalisée en 2018 a également permis d'identifier les différentes causes industrielles de rupture (hors chaîne de distribution). L'enquête s'est basée sur l'analyse de 400 signalements effectués par Les Entreprises du Médicament auprès de l'ANSM. La 1^{ère} cause de rupture de stock est la tension mondiale entre la demande et la capacité de production (25 %). Interviennent ensuite les fluctuations imprévues du marché (23 %), les problèmes liés à la production en elle-même (20 %), les problèmes d'approvisionnement en principes actif (15 %), les contraintes réglementaires (10 %), et les contraintes économiques (7 %). [5]

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]



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]

De manière générale, la gestion d'une rupture de stock est sous la responsabilité des fabricants. Lorsque les actions mises en place et gérées en premier lieu par les opérateurs n'ont pas permis d'exclure une rupture ou un risque de rupture, l'action de l'ANSM consiste à apporter son expertise et sa connaissance du secteur pour coordonner de nouvelles actions afin de sécuriser la mise à disposition des dispositifs médicaux. En agissant de manière préventive et structurée, l'objectif est d'éviter qu'une indisponibilité ait un impact sur la continuité des soins apportés aux patients.[19]

L'ANSM a mis en place sur son site une rubrique qui recense les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) faisant actuellement l'objet de difficultés d'approvisionnement et pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français.[19]

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]

A partir du 1er septembre 2021, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de constituer un stock de sécurité minimal de deux mois pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) destinés aux patients français.

Cette obligation s'inscrit dans la continuité de l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 et du plan gouvernemental de lutte contre les pénuries de médicaments. L'ANSM est pleinement mobilisée dans la mise en œuvre de ce plan afin de sécuriser l'accès à ces médicaments indispensables pour les patients.[18]

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

La revue narrative de Marguerite Stanley, publiée en 2019, s'intéresse aux schémas posologiques alternatifs en cas de problème d'approvisionnement des vaccins HPV.[20] Des études observationnelles et des analyses post hoc d'essai contrôlé randomisé montrent qu'une dose, bien qu'immunologiquement inférieure à 2 et 3 doses, est tout aussi efficace pour prévenir l'infection persistante par les types de VPH vaccinaux au moins pendant 7 à 10 ans. Pour résoudre le problème des schémas posologiques alternatifs qui incluent 1 dose soit comme une dose unique ou étendue 1 + 1 avec la deuxième dose 3 à 5 ans après la première dose sont à l'étude dans les essais contrôlés randomisés. Étant donné qu'à court terme, les approvisionnements en vaccins sont limités et auront un impact sur la capacité des pays à mettre en œuvre des programmes de vaccination contre le VPH : les défis et les opportunités des approches alternatives dans ce scénario sont discutés.

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 États-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 États-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

1. Code de la santé publique - Article R5124-59. Code de la santé publique.
2. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012.
3. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill 20, 2016.
4. Dossier de presse - RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT - 20-mai-2014.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
5. Pénurie de médicaments | Leem[Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
6. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#vac>
7. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
8. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens - RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MÉDICAMENTS [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/7/27/AFSP1621467A/jo/texte>*
17. *Ruptures de stock de médicaments : conséquence d'une production à flux tendu et délocalisée de part le monde - Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://splf.fr/ruptures-de-stock-de-medicaments/>*
18. *Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>*
19. *Disponibilités des produits de santé de type médicaments - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>*

Revue narrative

20. *Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. Expert Rev Vaccines. déc 2019;18(12):1309-16.*

CONFLITS D'INTÉRÊTS ET LOBBY PHARMACEUTIQUE

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).[8]

Ce sujet d'actualité témoigne d'une **perte de confiance** de la société envers les médecins et en particulier envers les agences sanitaires.[4] 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)[7], 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.[4]

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.[4],[5]

Les différents conflits d'intérêts

Il existe deux principaux types de conflits d'intérêts :[5]

- 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'intérêts ne constituent pas un conflit d'intérêts. [8] 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).[5]

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.[3]

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 systématique de Lundh et al.](#), publiée en 2019 a pour but d'identifier et de résumer les outils d'évaluation et autres guides qui traitent des conflits d'intérêts dans les études de recherche médicale. Elle identifie également les meilleures revues avec des politiques sur la gestion des conflits d'intérêts dans les articles de revues. Dans un petit échantillon de 30 revues médicales de premier plan, plus de la moitié d'entre elles n'avaient pas de politique explicite sur la gestion des conflits d'intérêts dans les articles, au-delà des pratiques de divulgation standard. Les revues ayant des politiques de gestion des conflits d'intérêts imposaient principalement une forme de restriction sur les articles non liés à la recherche, ne publiant que ceux dont les auteurs n'avaient pas de conflits d'intérêts financiers.^[2]

Les auteurs concluent que les outils d'évaluation qui traitent des conflits d'intérêts le font généralement de manière superficielle et traitent rarement de la manière dont les conflits d'intérêts peuvent influencer les études. Moins de la moitié des principales revues médicales ont des politiques explicites sur la gestion des conflits d'intérêts.

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. ^[3]

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 ●●○)*
2. *Lundh A, Rasmussen K, Østengaard L, Boutron I, Stewart LA, Hróbjartsson A. Systematic review finds that appraisal tools for medical research studies address conflicts of interest superficially. J Clin Epidemiol. avr 2020;120:104-15. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)*

Revue narrative

3. *Gasparyan AY, Ayzazyan L, Akazhanov NA, Kitash 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

4. *LCA_Etain.pdf* [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/diupmweb/Docs%20pour%20memoires%202012/MEMOIRES%202012/LCA%20et%20conflits%20dinteret/LCA_Etain.pdf
5. *guide_dpi.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
6. Smadja PF& C. *Les dessous de l'affaire du sang contaminé* [Internet]. *Le Monde diplomatique*. 1999 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/1999/02/FROGUEL/2747>
7. *Médiator® et accompagnement des personnes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/(offset)/0)
8. *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.[16]

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 sponsorisés 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 souvent un plus 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). [18]

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 sponsorisés 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], [17]
- les biais de publication avec la non-publication des études défavorables ou la publication des résultats favorables plusieurs fois (*Cf. ci-dessous*) ; [2], [9], [17]
- le financement sélectif par les industriels avec le financement des études ayant le plus de chance d'obtenir un résultat positif ; [17]
- l'interprétation biaisée des résultats par les investigateurs. [17]

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 présentées 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) conclut 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) conclut 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 [16]. 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.* [16], 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 $\frac{3}{4}$ des dépenses étaient consacrées aux visites médicales (13.4% aux publicités, 8.6% aux congrès, 2.2% aux échantillons, ...).[35]

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.[38]

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.[28]

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%) que les étudiants en formation théorique (29 à 62%), à penser 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.[35] 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.[19]

L'influence de la visite médicale sur la pratique est plus élevée que ce que les médecins estiment.[35] Les études retrouvent globalement une **augmentation des taux de prescription ou une prescription de moins bonne qualité.**

La revue systématique de Hansen Nejtgaard et al., publiée en 2020, étudie dans quelle mesure les conflits d'intérêts financiers et non financiers sont associés à des recommandations favorables dans les lignes directrices cliniques, les rapports de comités consultatifs, les articles d'opinion et les revues narratives. 21 études ont été incluses. Les associations entre les conflits d'intérêts financiers et les recommandations favorables étaient : directives cliniques, RR = 1,26, [IC95 % : 0,93 à 1,69] (quatre études de 86 directives cliniques) ; rapports de comités consultatifs, RR = 1,20, [IC95 % : 0,99 à 1,45] (quatre études de 629 rapports de comités consultatifs) ; articles d'opinion, RR = 2,62, [IC 95 % : 0,91 à 7,55] (quatre études de 284 articles d'opinion) ; et critiques narratives, RR = 1,20, [IC95 % : 0,97 à 1,49] (quatre études de 457 revues narratives). Une analyse combinant les quatre types de documents a confirmé ces résultats (RR = 1,26, [IC 95 % : 1,09 à 1,44]). Une étude examinant les intérêts de la spécialité a révélé que l'association entre l'inclusion des auteurs de lignes directrices pour les radiologues et la recommandation d'un dépistage systématique du cancer du sein était RR = 2,10, [IC 95 % : 0,92 à 4,77] (12 lignes directrices cliniques). Les auteurs concluent que les conflits d'intérêts financiers sont associés à des recommandations favorables de médicaments et d'appareils dans les directives cliniques, les rapports de comités consultatifs, les articles d'opinion et les revues narratives. Cependant, les auteurs concluent que le risque de confusion dans les études incluses et l'imprécision statistique des analyses individuelles de chaque type de document. Il n'est pas certain que les conflits d'intérêts non financiers aient un impact sur les recommandations. [14]

La revue systématique de Mitchell et al., publiée en 2020, évalue si la réception de paiements de l'industrie pharmaceutique est associée aux pratiques de prescription des médecins. Trente-six études comprenant 101 analyses ont été incluses. La plupart des études (n = 30) ont identifié une association positive entre les paiements et la prescription dans toutes les analyses ; le reste (n = 6) avait un mélange de résultats positifs et nuls. Aucune étude n'avait que des résultats nuls. Sur 101 analyses individuelles, 89 ont identifié une association positive. Les paiements étaient associés à une augmentation de la prescription du médicament de l'entreprise payante, à une augmentation des coûts de prescription et à une augmentation de la prescription de médicaments de marque. Neuf études ont évalué et trouvé des preuves d'une association temporelle ; 25 ont évalué et trouvé des preuves d'une relation dose-réponse. Les auteurs concluent que l'association entre les paiements de l'industrie et la prescription médicale était constante dans toutes les études ayant évalué cette association. Les résultats concernant une association temporelle et la dose-réponse suggèrent une relation causale. [15]

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] publiées 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 diners 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. [16]

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 [26] : « 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 compte des avantages, des inconvénients [...] des différentes investigations et thérapeutiques possibles », article R4127-8. [27]

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**) [20], [36] : 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. [41]

Deux arrêtés du 7 août 2020 complètent le dispositif anti-cadeau. Ces "avantages de valeur négligeable" sont les suivants : [48]

- Les repas et collations à caractère impromptu et ayant trait à la profession du bénéficiaire, dans la limite de 30 euros, deux fois par an ;
- Les livres, ouvrages ou revues relatifs à l'exercice de la profession du bénéficiaire, dans la limite de 30 euros par exemplaire et pour un montant maximum de 150 euros par an ;
- Un échantillon de produits de santé à finalité sanitaire ou exemplaire de démonstration, dans la limite de 20 euros par échantillon et ne pouvant dépasser le nombre de 3 par an, ces seuils pouvant toutefois être dépassés notamment lorsque les échantillons et exemplaires de démonstration sont fournis dans un but pédagogique ou de formation à destination du professionnel de santé ou du patient ;
- Les fournitures de bureaux ou les autres produits ou services qui ont trait à l'exercice de la profession du bénéficiaire dans la limite de 20 euros par an.

L'arrêté précise également les montants au-delà desquels les conventions doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation, les autres étant seulement soumises à une procédure de déclaration (CSP, art. L.1453-10 et s.). Les montants sont différents selon les types d'avantages concernés (hospitalité, rémunération d'activités, dons, etc.) mais aussi selon les catégories de bénéficiaires (professionnels, étudiants ou associations).

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. [23]

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) [24] : «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. [45]

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 pénale. 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. [43], [44]

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 [...]. [45], [46] 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**. [32]

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. [47]

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**. [20] La loi du 29 décembre 2011 [36], 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). [20]

Elle est devenue obligatoire pour les personnels de la HAS [32] 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 : [34]

- 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.[29]

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. [28]

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. [37], [40], [42]

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. [33]

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](https://clinicaltrials.gov)" depuis l'an 2000 [22] et en Europe sur [EudraCT](https://eudract.europa.eu) mis en place par l'agence européenne du médicament en 2004. [21], [30]

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. [38] Le 21 juillet 2014, l'EMA a rendu obligatoire pour les sponsors d'essais cliniques de publier les résultats sur la plateforme [EudraCT](https://eudract.europa.eu). [31] 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.). [34]

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

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, Busuioac 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, 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. 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 ●○○

14. Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Le M, et al. *Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations. Cochrane Database Syst Rev.* 8 déc 2020;2020(12):MR000040. Prisma ●●●○; Amstar ●●●
15. Mitchell AP, Trivedi NU, Gennarelli RL, Chimonas S, Tabatabai SM, Goldberg J, et al. *Are Financial Payments From the Pharmaceutical Industry Associated With Physician Prescribing?: A Systematic Review. Ann Intern Med.* mars 2021;174(3):353-61. Prisma ●●○; Amstar ●●●
Revue narratives
16. 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.
17. Okike K, Kocher MS, Mehlman CT, Bhandari M. *Industry-sponsored research. Injury.* Juin 2008;39(6):666-80.
18. 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.
19. *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

20. *Base de données publique Transparence Santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e2s1>*
21. *Clinical Trials Register [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=yrk2SqRD0G5KTGNnsgFz0Ln8JkHXf2KN5TBW2926HXtJ33h2hjJn%21-272075171>*
22. *gov Background - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>*
23. *Code de la santé publique - Article L1453-1. Code de la santé publique.*
24. *Code de la santé publique - Article L4113-13. Code de la santé publique.*
25. *Code de la santé publique - Article L4163-2. Code de la santé publique.*
26. *Code de la santé publique - Article R4127-5. Code de la santé publique.*
27. *Code de la santé publique - Article R4127-8. Code de la santé publique.*
28. *Code on Interactions With Health Care Professionals [Internet]. Phrma. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.phrma.org/codes-and-guidelines/code-on-interactions-with-health-care-professionals>*
29. *Declaration of competing interests | The BMJ [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/forms-policies-and-checklists/declaration-competing-interests>*
30. *EudraCT Public website - Home page [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>*
31. *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: <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory>*

32. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
33. Haute Autorité de Santé - Certification de l'activité d'information promotionnelle [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1099663/fr/certification-de-l-activite-d-information-promotionnelle
34. 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>
35. L'information des médecins généralistes sur le médicament [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf>
36. 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.
37. Nos interactions avec les professionnels de santé | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://fr.gsk.com/fr-fr/professionnels-de-santé/nos-interactions-avec-les-professionnels-de-santé/>
38. Obtenir le numéro EudraCT - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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)
39. Persuading the Prescribers: Pharmaceutical Industry Marketing and its Influence on Physicians and Patients - Pew Charitable Trusts [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://bit.ly/1v9dZzG>
40. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/Pfizer_FR_Code1.pdf
41. Anne-Sophie G. Haute Autorité de santé. 2017;99.
42. Sanofi en France - Notre engagement pour les professionnels de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître/notre-engagement-societal/notre-contribution-societale>
43. Martin D. Charte de déontologie. :12. disponible sur :
file:///D:/Users/legra/Downloads/20200529_chartedeontoVR_v5_bd_1.pdf
44. Code de la santé publique - Article L5323-4. Code de la santé publique.
45. LCA_Etain.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.chups.jussieu.fr/diupmweb/Docs%20pour%20memoires%202012/MEMOIRES%202012/LCA%20et%20conflits%20dinteret/LCA_Etain.pdf
46. Code de la sécurité sociale - Article R161-85. Code de la sécurité sociale.
47. Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur:
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>
48. Dispositif anti-cadeaux : quels sont les seuils? [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur:
<https://cms.law/fr/fra/publication/publication-de-certains-seuils-relatifs-a-l-application-du-dispositif-anti-cadeaux>

L'économie 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, 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]

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui l'un des secteurs clés de l'économie française avec un chiffre d'affaires de 62,1 milliards d'euros, dont 50% à l'exportation, et près de 100.000 salariés. [12]

Si l'on prend l'exemple du groupe pharmaceutique français Sanofi en 2020

- Le chiffre d'affaires total du marché mondial pour l'ensemble des médicaments (hors santé animale) est de **65 milliards d'euros**. [2], [8]
- Le chiffre d'affaires pour le marché mondial des vaccins est de **5.97 milliards d'euros**, dont 2.47 milliards pour le vaccin anti-grippal et 1.749 milliards pour le vaccin pentavalent. [2], [7]

La part de marché des produits de vaccination

En 2017, les vaccins les plus vendus dans le monde sont : Prevenar-13 (20.6% des parts de marché mondial) ; Gardasil (8.6% des parts de marché mondial) ; Pentacel (7.5% des parts de marché mondial) ; Fluzone (6.5% 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. *ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître>
3. *ENQUÊTE DE LA COUR DES COMPTES SUR LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 2021* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf>
5. *Principaux vaccins par parts de marché 2016-2022 | Statistique* [Internet]. Statista. [cité 25 mai 2022]. 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:
https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-77.pdf
7. *Sanofi SA : chiffre d'affaires en vaccins 2016 | Statistique* [Internet]. Statista. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://fr.statista.com/statistiques/506904/chiffre-d-affaires-sanofi/>
9. *session_10_kaddar.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://who.int/influenza_vaccines_plan/resources/session_10_kaddar.pdf

10. *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-476_mono.html#toc93
11. *06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
12. *BilanEco2021.pdf* [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf>

COÛT DES VACCINS ET DE LA POLITIQUE VACCINALE

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 ce travail de recherche, aucune de celles réalisées en France n'a évoqué cette limite. Le principal pays cité sur ce sujet sont les États-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	9.17€
DTP-Ca	INFANRIX TETRA	13.39€
dTP-ca	TETRAVAC	13.39€
	ACELLULAIRE	24.87€
	BOOSTRIXTETRA	22.06€
	REPEVAX	22.06€
DTP-Ca- haemophilus influenzae b - hépatite B	INFANRIX HEXA	35.87€
	HEXYON	35.29€
	VAXELIS	33.61€

Grippe saisonnière	INFLUVAC TETRA	12.13€
	VAXIGRIP TETRA	12.13€
	EFLUELDA	31.27€
Hépatite B	ENGERIX B20 / B10	16.17€ / 9.56€
	HBVAXPRO 10 / 5	15.41€ / 9.13€
Méningocoque C	NEISVAC / MENJUGATE	20.85€
Méningocoque B	BEXSERO	84.08€
Rougeole-oreillons-Rubéole	M-M-RVAXPRO	13.27€
	PRIORIX	13.27€
Papillomavirus	CERVARIX	94.41€
	GARDASIL 9	116.22€
Pneumocoque 13 valent	PREVENAR 13	50.60€
Zona	ZOSTAVAX	104.74€

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? méningocoque B 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 2019, 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'État) 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 (adolescents filles et garçons âgés 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]

Depuis le 1er juin 2020, les vaccins remboursables du calendrier des vaccinations administrés dans les centres de vaccination anti-infectieuse, à l'occasion de la vaccination du voyageur par les professionnels de santé de ces centres, sont pris en charge par l'assurance maladie obligatoire, pour la part obligatoire. [17]

Le remboursement de l'injection

Le système libéral effectue 85% de toutes les vaccinations.[7] L'administration du vaccin est **pris 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 pour 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 prise 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 une 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 publics 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'État) 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 mises 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 Économique 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Remboursement-des-vaccins>
3. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
4. Prise en charge financière des vaccinations [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Prise-en-charge-financiere-des-vaccinations>
5. oc2016.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
8. Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022] 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 25 mai 2022].
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:
<file:///D:/Users/legra/Downloads/ad711416.pdf>
12. *CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
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 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
14. *Prise en charge de la vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/vaccination>
15. *cns 18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
16. *calendrier vaccinal 2018.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2018>
17. *Remboursement des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://vaccination-info-service.fr/index.php/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Remboursement-des-vaccins>

Coût de la politique vaccinale

COÛT DE LA VACCINATION POUR LA SOCIÉTÉ

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 antigrippal 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 indemnisations à la suite d'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 professionnelle 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 coûtent 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 pur, 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 est 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”, a été publié en 2014 par le CDC.^[12] Celui-ci évalue **l’impact de la vaccination systématique des cohortes de naissances aux États-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 coûts 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, réalisé 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. Dans l'ensemble, il ressort 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'École 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]

- **Éviction 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 traitements 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
2. 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
3. *06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-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 25 mai 2022] Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79315/9789242504989_fre.pdf;jsessionid=259DA8EF548245384898C9BB6D3F402B?sequence=1
6. *WHO_IVB_09.10_fre.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70115/WHO_IVB_09.10_fre.pdf?sequence=1
7. *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-476_mono.html#toc171
8. *20121016_Politique_vaccinale.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
9. *cns18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022] Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/pubs/methods/index.html>
12. *Avantages de la vaccination pendant l'ère du programme de vaccins pour les enfants - États-Unis, 1994-2013* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6316a4.htm>
13. *expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/197/expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf?sequence=13
14. *2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf

ADJUVANTS - ALUMINIUM - NARCOLEPSIE

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 préclinique : 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 adjuvantivité 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>
3. *adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <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: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
5. *Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 diffère 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]

Selon l'étude EAT datant de 2011, la consommation moyenne en France via l'alimentation chez les adultes est de 0,28 mg/kg de poids corporel (pc)/semaine. Par exemple, pour un adulte de 80 kg, la dose hebdomadaire d'aluminium ingéré est de 22 mg d'aluminium environ. [17]

La consommation moyenne via l'alimentation chez les enfants entre 3 et 17 ans est de 0,42 mg/kg pc/semaine. Par exemple, pour un enfant de 9 ans pesant 30 kg, la dose hebdomadaire d'aluminium ingéré est de 13 mg d'aluminium environ.

Cette consommation est plus faible chez les nourrissons et dépend du mode d'allaitement : [18]

- En allaitement maternel, la consommation moyenne d'aluminium pour un nourrisson est de 0,07 mg/kg pc/semaine, soit sur les 6 premiers mois de vie, environ 10 milligrammes d'aluminium pour un nourrisson de 6 kg.
- En allaitement artificiel, la consommation moyenne par le lait en poudre pour un nourrisson est d'environ :
 - 0,10 mg/kg pc/semaine entre 0 et 3 mois.
 - 0,20 mg/kg pc/semaine entre 4 et 6 mois.
 - 0,43 mg/kg pc/semaine entre 7 et 9 mois.
 - 0,78 mg/kg pc/semaine entre 10 et 12 mois.

Ce qui équivaut à environ 23 milligrammes d'aluminium en 6 mois pour un nourrisson de 6kg.

Les études rapportent des disparités importantes entre les quantités d'aluminium selon le type de lait (lait de soja bien plus pollué que le lait de vache) et la marque de lait artificiel.

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 antiacides 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]

- Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta a établi en 2010 un MRL pour l'aluminium, qui tient compte essentiellement du risque de neurotoxicité, était fixé à 1 mg/kg/jour.
- 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. [13]
- L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a retenu une Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de 1 mg/kg de poids corporel (pc)/semaine (diminution par 7 de la précédente DHTP) en 2008. [19]
- Le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), en 2011, a revu à la hausse la valeur précédemment établie en fixant la DHTP à 2 mg/kg pc/semaine. [19]
- 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 13^{ème} jour. Les données extrapolées de l'expérimentation animale indiquent que l'aluminium non excrété est essentiellement rétentionné 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/523/1/2014TOU31031.pdf>

4. *Adjuvants | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>*
5. *adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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_aluminiumetvaccins.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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/AFSSAPS/2011-%20eval%20risque%20Al.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 25 mai 2022]. 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://reporterre.net/IMG/pdf/conseil.pdf>*
11. *OMS | Adjuvants à base d'aluminium [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>*
12. *OMS | Myofasciite à macrophages et vaccins contenant de l'aluminium [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>*
13. *Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-sûrs-Communiqué>*
17. *Exposition à l'aluminium par l'alimentation [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2014 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation>*
18. *Authority (EFSA) EFS. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). EFSA Journal. 2008;6(7):754.*
19. *Exposition à l'aluminium par l'alimentation [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2014 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation>*

Les adjuvants lipidiques

LES DIFFÉRENTS ADJUVANTS LIPIDIQUES

Il y a 3 principaux adjuvants lipidiques (aussi appelés émulsions huile-dans-l'eau) : [9]

- 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. [9]

LA SÉCURITÉ DES SQUALÈNES

La méta-analyse de Yang et al., publiée en 2020, examine l'efficacité des vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant MF59 et des vaccins antigrippaux inactivés sans adjuvant. 31 études ont été incluses avec 8932 sujets. Les vaccins antigrippaux avec adjuvant MF59 ont démontré une meilleure immunogénicité contre les souches virales spécifiques du vaccin par rapport au vaccin antigrippal sans adjuvant, à la fois dans le groupe des adultes en bonne santé (RR = 2,10 ; [IC95 % : 1,28-3,44]) et chez les personnes âgées en bonne santé (RR = 1,26 ; [IC95 % : 1,10-1,44]). [8]

La méta-analyse de Hauser et al., publiée en 2019, compare l'immunogénicité et de l'innocuité à court terme des vaccins avec adjuvant AS03 et MF59. 22 études ont été incluses avec 10 734 sujets. [9]

- Chez les adultes, les vaccins avec adjuvant AS03 (3,75 µg d'hémagglutinine) ont obtenu un GMTR (moyenne géométrique des titres d'inhibition de l'hémagglutinine) supérieur à celui des vaccins sans adjuvant (pour les quatre comparaisons) ; MD = 0,56 ([IC 95% : 0,33 à 0,80], p < 0,001) à 1,18 ([IC95% : 0,72 à 1,65], p < 0,001).
- Les vaccins MF59 (dose complète) avec adjuvant (7,5 µg d'hémagglutinine) étaient supérieurs aux vaccins sans adjuvant (trois comparaisons sur quatre) ; MD = 0,47 ([IC95% : 0,19 à 0,75], p = 0,001) à 0,80 ([IC95% : 0,44 à 1,16], p < 0,001).
- Les comparaisons indirectes chez les adultes ont favorisé l'AS03 par rapport au MF59 (six comparaisons sur huit ; p < 0,001 à p = 0,088).
- Les comparaisons indirectes en pédiatrie ont favorisé les vaccins avec adjuvant MF59 (deux comparaisons sur sept ; p = 0,011, 0,079). Cependant, le taux de séroconversion du groupe témoin sans adjuvant était plus faible dans les études portant sur le MF59 que dans celles portant sur l'AS03 (p < 0,001 à p = 0,097).

Malgré le nombre limité d'études, les auteurs concluent que chez les adultes, les vaccins avec adjuvant AS03 permettent une épargne antigénique par rapport aux vaccins avec adjuvant MF59 et aux vaccins sans adjuvant, avec une immunogénicité similaire, mais un risque plus élevé de douleur et de fatigue (résultats secondaires) que les vaccins sans adjuvant. Chez les enfants, les vaccins avec adjuvant sont également supérieurs, mais le meilleur adjuvant est incertain.

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 cependant 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) :[8]

- 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 : [11]

- Le profil de sécurité de cet adjuvant est rassurant car les réactions rapportées à la suite de 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 (à la suite de 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 particulier 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) à la suite 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 à la suite de 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 :[10]

- 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 termes 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 ●●○)
6. Yang J, Zhang J, Han T, Liu C, Li X, Yan L, Yang B, Yang X. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19095. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
7. Hauser MI, Muscatello DJ, Soh ACY, Dwyer DE, Turner RM. An indirect comparison meta-analysis of AS03 and MF59 adjuvants in pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccines. *Vaccine*. 18 juill 2019;37(31):4246-55. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)

Littérature grise

8. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/523/1/2014TOU31031.pdf>
9. adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>
10. OMS | Vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) de 2009 et narcolepsie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/Dec_2015/fr/
11. WHO | Safety of squalene [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/Jun_2006/en/

DIABÈTE DE TYPE 1 ET VACCINATION

Un lien a été suspecté entre la vaccination et le diabète de type 1, à la suite de 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 Pietrantonj et al., publiée en 2020, évalue l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires des vaccins ROR. Concernant le lien entre l'apparition d'un diabète de type 1 et vaccination ROR, 2 études de cohorte ont été incluses soit plus de 1 670 000 sujets, pour un degré de preuve faible. Le résultat global de la méta-analyse n'a pas fourni de preuves à l'appui d'une association entre la vaccination ROR et le diabète de type 1 (RR = 1,09, [IC95% : 0,98 à 1,21]). En outre, le fait de limiter l'analyse aux enfants dont au moins un frère ou une sœur est atteint(e) de diabète de type 1 n'a pas permis de mettre en évidence une association (RR = 0,86, [IC95% : 0,34 à 2,16]). [7]

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 immunization 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 AUTORITÉS

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 ●○○)
7. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 22;11(11):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub5. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

Littérature grise

7. July_2014_HepB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220490/>

VACCINATION ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Origine de la polémique

ORIGINE DE LA POLÉMIQUE : SEP ET VACCIN CONTRE L'HÉPATITE 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. Fin 1994 débute une campagne nationale vaccinale. [3] Cette dernière est un succès : environ 20 millions de français ont été vaccinés au cours de cette période. Cependant deux tiers des personnes vaccinées ne faisaient pas partie de la population cible. La vaccination a ainsi concerné des tranches d'âge où la fréquence de la sclérose en plaques est la plus élevée. [2]

Suspicion d'un lien à la suite de 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 recoupent 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 suite de la vaccination peut s'expliquer de trois façons : [2]

1. 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](#)
2. Un risque accru de démyélinisation après administration du vaccin anti-hépatite B qui agirait comme un déclencheur chez les sujets prédisposés à la SEP ;
3. 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 maladies sont rares, leur pathogénèse 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/Jun_2002/fr/
3. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_3.html

Les données scientifiques

DONNÉES ISSUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La méta-analyse de Pietrantonj et al., publiée en 2020, évalue l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires des vaccins ROR.[15] Concernant le lien entre maladies démyélinisantes et vaccination ROR, 3 études ont été incluses soit 734 124 sujets :

- La cohorte de plus de 730 000 sujets ne retrouvait pas de différence significative entre l'incidence de la sclérose en plaques selon l'âge et le sexe dans les cohortes sélectionnées par rapport à l'incidence dans les cohortes de naissance sélectionnées précédentes.
- Les études cas témoins n'ont pas montré d'association entre la vaccination ROR et la sclérose en plaques (RC = 1,13, [IC95% 0,62 à 2,05]) et entre la vaccination ROR et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (RC = 1,03, [IC95% : 0,44 à 2,42]).

La revue systématique conduite par l'Académie Américaine de Neurologie, publiée en 2019 et incluant 52 articles, conclut que les données étaient insuffisantes pour soutenir ou réfuter une association entre le développement de la sclérose en plaque et les antécédents de vaccination, bien qu' un lien ne puisse être totalement exclu, étant donné le manque de données pertinentes.[16]

De même, la revue systématique conduite par la Société Francophone de la Sclérose En Plaques, publiée en 2019, ne retrouve pas d'association entre la vaccination, en général, et l'apparition d'une SEP, notamment à la suite du vaccin contre VHB et HPV.[17]

La méta-analyse de Sestili et al., publiée dans la revue médicale Human Vaccines & Immunotherapeutics en juillet 2021, cherche à évaluer la relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. 7 études cas-témoins de très bonne qualité selon l'échelle d'Ottawa de Newcastle à l'exception d'une seule ont été incluses. La méta-analyse retrouve l'absence d'association statistiquement significative avec un OR groupé de 1,19 [IC95% : 0,96-1,49] et un OR groupé après ajustement de 0,965 [IC95% : 0,886 - 1,051]. Les auteurs concluent que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas associée à un risque accru de développer une SEP mais évoquent la possibilité d'un biais de publication.[18]

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 à la suite de 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 à la suite de 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 non significatif de déclencher une SEP ou une maladie démyélinisante centrale dans les 3 mois suivant la vaccination, 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 à la suite de 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 à la suite de 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 à la suite de 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 antigrippale 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 maladie. 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 antigrippale 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'a étudié 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 recherche 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 recherche 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 recherchés 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 États-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 antigrippal : 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 : antigrippale (niveau de preuve élevé), antitétanique 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 antigrippal. 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. » [22]

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 à la suite de 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. » [20], [21]

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)." [23]

Le Comité Technique des Vaccinations (CTV), 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 Martinez-Senandez 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. [19]

SOURCES

Revue systématique

1. 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 ●○○)
2. 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 ●●○)
3. 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 ●●○)
4. 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 ●○○)
5. 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 ●○○)
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>(Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
7. 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 ●●○)
8. 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 ●○○)
9. Sievers EJ, Heyneman CA. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*. Janv 2002;36(1):160-2. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
10. 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 ●●○)
11. Frederiksen JL, Topsøe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. nov 2017;136 Suppl 201:49-51. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

12. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. Juin 2017;264(6):1035-50. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)
13. 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;132:108-18. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
15. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 20;4(4):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 22;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
16. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 24 sept 2019;93(13):584-94. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
17. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. juin 2019;31:173-88. (Prisma ●○○○ Amstar ●●○)
18. Sestili C, Grazina I, La Torre G. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 3 juill 2021;17(7):2273-8. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Littérature grise

19. 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
20. Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B [Internet]. Disponible sur: <http://www.sentinelles971.com/wp-content/uploads/2012/12/HASBilan-de-pharmacovigilance-vaccins-contre-lh%C3%A9patite-B.pdf>
21. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf
22. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1
23. VHB_audition publique.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.PDF

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET VACCINATION

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]

Depuis 2013, plusieurs pays, notamment la Polynésie française et le Brésil ont connu des épidémies dues au virus Zika. Sur ces mêmes périodes, une forte augmentation de l'incidence de syndrome de Guillain-Barré, jusqu'à 20% de plus que les années sans pic épidémique a été retrouvée. [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. A la suite de 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 réanalyses 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 surrisque. [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 à la suite de l'événement de 1976. Les données varient d'une saison à l'autre. [7] Un surrisque très faible, de 1 cas par million de vaccinés, a 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 surrisque 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 à la suite d'une augmentation de SGB concomitante à un programme national de vaccination en Finlande. [10]
- **Le vaccin anti méningococcique conjugué tétravalent**, à la suite de 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 par suite d'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

PROPOSÉS

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 antigrippaux).

Sources

Littérature grise

1. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_GB.pdf
2. NoteGuillainBarre.pdf. disponible sur : <http://www.grog.org/documents.html>
3. wer8304.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241089?locale-attribute=ar&locale=fr>
4. OMS | Vaccin antiméningococcique conjugué et syndrome de Guillain-Barré [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/meningococcal-vaccines>
5. OMS | Innocuité des vaccins contre le PVH [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>

6. OMS | Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009 [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241993/WER8747_461-476.PDF?sequence=1&isAllowed=y
7. Préoccupations liées au syndrome de Guillain-Barré | Sécurité des vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. 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 : etude pharmacoepidemiologique. 2015;92. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/15/ansm-gardasil-hpv-rapport-septembre-2015-version-2-2-2.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 antigrippaux

SGB ET VACCIN CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

La revue de littérature et méta analyse de Wang et al., publiée en 2022, avait pour objectif d'identifier le taux d'incidence du SGB dans les populations ayant reçu des vaccins viraux lors de campagnes de vaccination de masse. Parmi les 58 études incluses, 45 ont rapporté l'incidence du SGB pour les vaccins contre la grippe. [6]

- Le taux d'incidence tous vaccin confondu était de 3,09 par million de personnes [IC95% : 2,67 - 3,51 par million] pour la fenêtre de 42 jours, soit 2,47 pour 100 000 personnes-année [IC95% : 2,14 - 2,81 pour 100 000 personnes-année]. En comparaison, les études antérieures qui ont estimé les taux d'incidence des SGB dans la population générale, en dehors des campagnes de vaccination, retrouvaient une incidence comprise entre 0,42 à 2,42 pour 100 000 personnes-années. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative des SGB dans la population ayant reçu des vaccins viraux.
- Le taux d'incidence de SGB pour les personnes ayant reçu le vaccin contre la grippe était de 2,77 par million [IC95% : 2,47 à 3,07 par million].

- Des analyses en sous groupe ont été conduites afin d'analyser les taux d'incidence de SGB en fonction du type de vaccin contre la grippe :
 - pour les vaccins monovalents contre la grippe, le taux d'incidence groupé était de 3,98 par million [IC95% : 2,65 à 5,32 par million] ;
 - pour les vaccins trivalents contre la grippe, le taux d'incidence groupé était de 1,94 par million [IC95% : 1,46 à 2,41 par million] ;
 - pour les vaccins quadrivalents contre la grippe, le taux d'incidence groupé était de 0,18 par million [IC95% : 0,09 à 0,27 par million].

La revue de littérature de Goedee et al., [15] publiée en fin 2021, étudie les articles décrivant des cas de SGB suspects d'être iatrogènes, en examinant dans chaque cas, les caractéristiques et les contextes décrits dans le but d'évaluer le niveau de preuve existant pour la causalité, l'existence éventuelle de facteurs de risque et le risque de rechute en cas de réexposition. Sur plus de 50 études de population menées sur plusieurs continents qui traitent du risque de SGB dans la population, principalement lors de la vaccination contre la grippe, n'ont fait état d'aucun changement ou d'une légère augmentation du risque au niveau de la population (c'est-à-dire 1 à 2/1 000 000 de sujets vaccinés. Le risque estimé dans les méta-analyses semble être faible pour le développement ultérieur de SGB après une vaccination : les OR et le risque relatif pour le vaccin antigrippal varient entre 0,16 et 3,8, avec des IC larges dans plusieurs études, présentant à la fois un risque accru ou réduit. Les auteurs soulignent que certaines des estimations de risque rapportées dans les études sur la grippe sont clairement regroupées au sein de l'activité saisonnière principale de ce virus. Par conséquent, certaines des associations suggérées pourraient également s'expliquer par un échec partiel du vaccin (par exemple, arrivée trop précoce dans la fenêtre d'effet réelle, différentes souches virales actives, efficacité et couverture sous-optimales) ou par des infections fortuites.

La méta-analyse de Martin Arias et al., [7] 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 mise à jour de cette méta analyse, en août 2019, incluant une seule étude supplémentaire étudiant l'association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et le vaccin contre la grippe saisonnière, ne retrouvait pas de sur-risque significatif.

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.[14]

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.[8] 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.[9] 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.[11] 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.[12] 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.[13] 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 mise à jour de la méta analyse de Martin et al, publiée en août 2019, inclut deux études portant sur l'association entre SGB et les vaccins contre la grippe pandémique : l'une retrouvait une augmentation du risque relatif de 1.84 [IC95% : 1.36- 2.50] et l'autre ne retrouvait pas d'association. [7]

La revue systématique de Wachira et al., publiée en février 2019, décrivant les facteurs associés au développement du SGB, retrouvait : [16]

- Une association statistique entre le vaccin contre la grippe pandémique et le développement du SGB dans 3 articles sur les 15 inclus
- Une association statistique entre le vaccin contre la grippe saisonnière et le développement du SGB dans 1 article sur les 8 inclus
- Pas d'association entre le vaccin contre HPV chez les femmes et le développement du SGB dans les deux études incluses.
- Pas d'association **entre les vaccinations contre le pneumocoque, la fièvre jaune, la polio** et le développement du SGB.

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 pandémique A H1N1pdm09, une étude cas-témoins a été incluse regroupant 6 ensembles de données. Avant ajustement, le vaccin pandémique 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.[14]

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.[8] 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 **doublément 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.[9] 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 États-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 États-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.[10] 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.[11] 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.[12] 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.[13]

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 SGB 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. [15]
- 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**. [19]
- 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**. [15]

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. [16]

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: [20]

- **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) [17][18][19] :

- 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. [23][21]
- 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. [20] 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. [22][23]
- 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. [21]

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

1. 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 ●●●)*
2. 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 ●●●)*

3. 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 ●●○)
4. 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 ●●○)
5. 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 ●●○)
6. Wang F, Wang D, Wang Y, Li C, Zheng Y, Guo Z, Liu P, Zhang Y, Wang W, Wang Y, Hou H. Population-Based Incidence of Guillain-Barré Syndrome During Mass Immunization With Viral Vaccines: A Pooled Analysis. *Front Immunol*. 2022 Feb 3;13:782198. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
7. Sanz Fadrique R, Martín Arias L, Molina-Guarneros JA, Jimeno Bulnes N, García Ortega P. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: current evidence. *Rev Esp Quimioter*. août 2019;32(4):288-95. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)

Revue systématique

8. 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 ●●●)
9. 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 ●●○)
10. 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 ●●○)
11. 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 ●○●)
12. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf*. 2009;32(4):309-23. (Prisma ●●○ ; Amstar ●○●)
13. 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 ●○●)
14. 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 ●○●)
15. Neuropathies iatrogènes à médiation immunitaire : incertitudes diagnostiques, épidémiologiques et mécanistes de causalité et implications pour la pratique clinique | *Journal de neurologie, neurochirurgie et psychiatrie [Internet]*. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://jnnp-bmj-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/92/9/975.long#D C1> (Prisma ●●○ ; Amstar ●●○)
16. Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Tropical Medicine & International Health*. 2019;24(2):132-42. (Prisma ●●○ ; Amstar ●●●)

17. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_GB.pdf
18. NoteGuillainBarre.pdf. disponible sur : <http://www.grog.org/documents.html>
19. wer8304.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/241089?locale-attribute=ar&locale=fr>
20. July_2014_Influenza_final_FR.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
21. OMS | Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009 [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241993/WER8747_461-476.PDF?sequence=1&isAllowed=y
22. 1133.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<http://web.archive.org/web/20180202161518/http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
23. Pinkbook | Influenza | Épidémiologie des maladies évitables par la vaccination | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
24. Vaccines: Vac-Gen/Side Effects [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>
25. Préoccupations liées au syndrome de Guillain-Barré | Sécurité des vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
26. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

SGB et vaccins anti HPV

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La revue de littérature et méta analyse de Wang et al., publiée en 2022, avait pour objectif d'identifier le taux d'incidence du SGB dans les populations ayant reçu des vaccins viraux lors de campagnes de vaccination de masse. Parmi les 58 études incluses, 7 ont rapporté l'incidence du SGB pour les vaccins contre le VPH. [8]

- Le taux d'incidence de SGB pour les personnes ayant reçu le vaccin contre les HPV était de 2,44 par million [IC95% : 0,97 à 3,91 par million].
- Le taux d'incidence tous vaccin confondu était de 3,09 par million de personnes [IC95% : 2,67 - 3,51 par million] pour la fenêtre de 42 jours, soit 2,47 pour 100 000 personnes-année [IC95% : 2,14 - 2,81 pour 100 000 personnes-année].

En comparaison, les études antérieures qui ont estimé les taux d'incidence des SGB dans la population générale, en dehors des campagnes de vaccination, retrouvaient une incidence comprise entre 0,42 à 2,42 pour 100 000 personnes-années. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative des SGB dans la population ayant reçu des vaccins viraux.

La revue de littérature et méta analyse de Boender et al., publiée en 2022, évalue le risque de SGB après la vaccination contre le VPH, chez les individus âgés de 9 ans ou plus. Sur les 25 études incluses, 14 portaient exclusivement sur la vaccination avec le vaccin recombinant quadrivalent, 5 sur le vaccin bivalent, 3 à la fois sur le vaccin recombinant quadrivalent et sur le bivalent. Une seule étude portait uniquement sur le vaccin 9-valent. [9]

- 25 études ont été incluses dont une seule portant sur le vaccin 9-valent. Sur la base de plus de 10 millions de rapports, les cas de SGB étaient rares. Dans 22 études, aucune augmentation du risque n'a été observée, tandis que dans trois études, un signal d'augmentation du risque de SGB après la vaccination contre le VPH a été identifié.
- La méta-analyse a donné un rapport d'effets aléatoires groupés de 1,21 [IC 95 % : 0,60-2,43] ; I² = 72 % [IC 95 % : 36-88]. En traduisant ce rapport en nombre nécessaire pour nuire (NNH), cela signifie qu'il faut vacciner un million de personnes pour générer 1 cas de SGB.
- En revanche, 324 personnes (intervalle de crédibilité de 80 % : 195-757) doivent être vaccinées pour prévenir 1 cas de cancer du col de l'utérus.
- Les auteurs notent que la qualité des preuves était très faible.

La méta-analyse de Rossillon et al., publiée en 2020, évalue le risque d'apparition de trois maladies auto-immunes, à savoir la thyroïdite auto-immune, le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et les maladies inflammatoires intestinales, chez les femmes après la vaccination AS04-HPV-16/18, soit le vaccin commercialisé en France sous le nom Cervarix. 22 études ont été incluses, dont 18 essais contrôlés randomisés et deux grandes études observationnelles de cohorte rétrospective qui, ensemble, représentaient 78,1% des sujets exposés et 98,1% des sujets non exposés. [10]

Sur 154 398 sujets exposés et 1 504 322 sujets non exposés inclus, seuls 2 cas de SGB ont été rapportés dans l'étude de cohorte française, qui ne précisait pas le délai d'apparition du SGB suivant la vaccination. Les auteurs retrouvaient des odds ratios différents en fonction de la méthode d'analyse utilisée : OR = 28,84 [IC 95 % : 3,91-218,62] et OR = 11,14 [IC 95 % : 2,00-61,92] I² 0,0% ; p=0,39.

Par le faible nombre de cas de SGB et de l'imprécision du délai d'apparition, les auteurs de la méta analyse ne retrouvait pas les mêmes estimations du risque que les auteurs de l'étude de cohorte française (HR ajusté de 8,14 [IC 95 % : 1,70-38,92]. Dans l'analyse de sensibilité réalisée dans la méta analyse, lorsque les cas de SGB jusqu'à 2 ans ont été pris en compte, l'OR était beaucoup plus conforme à celui rapporté dans l'étude de cohorte française (OR 3,83 [IC 95 % : 1,08-13,57]. Les auteurs concluent que, compte tenu du faible nombre de cas de SGB (2/154398 sujets exposés) et de l'intervalle de confiance très large, le risque de SGB après la vaccination par l'AS04-HPV-16/18 ne peut être quantifié de manière fiable.

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**. [13][14] 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]). [14]

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 bénéfico-risque** pour ces vaccins. [13]

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. [11]

En 2017, le GACVS s'est à nouveau réuni afin d'examiner les dernières données : [12]

- 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 substantivées pouvant avoir un impact négatif sur la couverture vaccinale. [13]

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**. [15]

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. [15] 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

1. 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 ●○○)
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. 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 ●○○)
4. 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 ●●○)
5. 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 ●○○)
6. 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 ●○○)
7. 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 ●●●)
8. Wang F, Wang D, Wang Y, Li C, Zheng Y, Guo Z, Liu P, Zhang Y, Wang W, Wang Y, Hou H. Population-Based Incidence of Guillain-Barré Syndrome During Mass Immunization With Viral Vaccines: A Pooled Analysis. *Front Immunol*. 2022 Feb 3;13:782198. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
9. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill*. 2022 Jan;27(4):2001619. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
10. Rosillon D, Willame C, Tavares Da Silva F, Guignard A, Caterina S, Welby S, et al. Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2020;29(9):1159-1168. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

Littérature grise

11. OMS | Innocuité des vaccins contre le PVH [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>
12. OMS | Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250280/WHO-IVB-16.02-fre.pdf>

13. *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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Les-Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>*
14. *Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : etude pharmacoepidemiologique. 2015;92. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/15/ansm-gardasil-hpv-rapport-septembre-2015-version-2-2-2.pdf>*
15. *FAQs about HPV Safety | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>*
16. *Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>*

SGB et autres vaccins

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La revue de littérature et méta analyse de Wang et al., publiée en 2022, avait pour objectif d'identifier le taux d'incidence du SGB dans les populations ayant reçu des vaccins viraux lors de campagnes de vaccination de masse. Parmi les 58 études incluses, 1 a rapporté l'incidence du SGB pour les vaccins contre la polio, 1 pour le vaccin contre l'hépatite, 2 pour les vaccins contre la rougeole et la rubéole, 1 pour le vaccin contre la rubéole, 1 pour le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). [4]

Le taux d'incidence tous vaccin confondu était de 3,09 par million de personnes [IC95% : 2,67 - 3,51 par million] pour la fenêtre de 42 jours, soit 2,47 pour 100 000 personnes-année [IC95% : 2,14 - 2,81 pour 100 000 personnes-année]. En comparaison, les études antérieures qui ont estimé les taux d'incidence des SGB dans la population générale, en dehors des campagnes de vaccination, retrouvaient une incidence comprise entre 0,42 à 2,42 pour 100 000 personnes-années. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative des SGB dans la population ayant reçu des vaccins viraux.

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 Etats-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:[6]

- **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 antiamarile**, évènement qualifié de très rare

Institutions internationales

Selon l'OMS et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) [5] : d'autres cas ont été notifiés concernant les vaccins contre le vaccin antitétanique, les vaccins conjugués anti-méningococciques et le vaccin DTC (Diphtérie-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. [7] 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, 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. 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 ●○○)*

4. Wang F, Wang D, Wang Y, Li C, Zheng Y, Guo Z, Liu P, Zhang Y, Wang W, Wang Y, Hou H. Population-Based Incidence of Guillain-Barré Syndrome During Mass Immunization With Viral Vaccines: A Pooled Analysis. *Front Immunol.* 2022 Feb 3;13:782198. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
Littérature grise
5. wer8304.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241089?locale-attribute=ar&locale=fr>
6. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20180202161518/http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
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>

AUTISME ET VACCINATION

Origine de la polémique

Les **troubles du neurodéveloppement** (TND) sont définis par des affections caractérisées par une perturbation du développement cognitif ou affectif de l'enfant qui entraîne un retentissement important sur le fonctionnement adaptatif scolaire, social et familial.

Parmi les TND, on distingue les troubles du spectre de l'autisme (TSA), les troubles du développement intellectuel, les troubles dys (dyslexie, dyspraxie, dysphasie, dyscalculie, dysorthographe) et les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

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]

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 digestif.

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 exclut 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/>

4. *fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/fr/>
6. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 Di Pietrantonj et al., publiée en avril 2020, analyse l'efficacité, la sécurité et les effets secondaires à court et long terme des différents vaccins ROR, notamment leurs liens avec l'autisme, sur un total de plus d'un million d'enfants.[11]

Les cohortes sans stratification du risque d'autisme, ne retrouvent pas de lien entre :

- La vaccination ROR et les troubles du spectre autistiques (TSA) : RR = 0,93 [IC95% : 0,85 à 1,01] avec un niveau de preuve modéré (1 194 164 enfants) ;
- La vaccination ROR et le retard de développement cognitif : OR = 1,35 [CI 95% : 0,15 à 12,07] avec un niveau de preuve bas, sur de plus faibles effectifs (339 enfants).

Les cohortes avec stratification du risque d'autisme retrouvaient des résultats comparables :

- Pas de lien entre vaccination ROR et autisme chez des enfants à faible risque d'autisme : RR = 1,0 [CI95% 0,89 à 1,14] avec un niveau de preuve modéré (93 071 enfants).
- Pas de lien entre vaccination ROR et autisme chez des enfants à haut risque d'autisme : RR = 0,80 [CI95% 0,64 à 0,98] avec un niveau de preuve bas (1914 enfants). L'apparent effet protecteur est dû à un biais d'indication. En effet, au cours des années précédentes, les enfants qui avaient un frère ou une sœur plus âgé(e) avec un diagnostic de trouble du spectre autistique avaient moins de chances d'être vaccinés contre le ROR.

Les études cas-témoins ne retrouvent également pas de lien entre :

- La vaccination ROR et la survenue d'un TSA : OR = 0,62 [IC95% : 0,36 à 1,09] ;
- L'âge lors de la vaccination et la survenue d'un TSA :
 - vaccination avant 18 mois : OR = 0,91 [IC95% : 0,75 à 1,11] ;
 - vaccination après 18 mois : OR = 0,80 [IC95% : 0,61 à 1,05] ;
 - vaccination avant 36 mois : OR = 0,94 [IC95% : 0,74 à 1,18] ;
 - vaccination après 36 mois : OR = 0,77 [IC95% : 0,55 à 1,08].

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 « Comittee to Review Adverse Effets 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 conclut 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 à la suite de 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 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 conclut 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 (en lien avec les limites des études épidémiologiques pour des effets rares).

AVIS DES AUTORITÉS

Selon l'OMS, en 2021, une personne sur 160 dans le monde présente un trouble du spectre autistique. D'après les données scientifiques dont on dispose, il y a probablement de nombreux facteurs qui rendent un enfant plus sujet aux troubles du spectre autistique, notamment des facteurs environnementaux et génétiques.

Les données épidémiologiques disponibles montrent de manière irréfutable qu'il n'y a pas de lien de causalité entre le vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux et les troubles du spectre autistique. Les études précédentes qui suggéraient l'existence d'un tel lien présentaient en réalité d'importantes lacunes méthodologiques. Rien ne prouve non plus que l'un ou l'autre des vaccins destinés aux enfants puisse augmenter le risque de troubles du spectre autistique. De plus, l'examen des données disponibles a montré que le thiomersal et l'aluminium contenus dans les vaccins inactivés n'augmentaient pas le risque de troubles du spectre autistique.^[17]

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), via le Groupe Vaccination et Prévention, conclut que les données actuelles permettent d'écartier avec une grande sûreté un lien entre la vaccination ROR et l'autisme ou les troubles de l'attention.[12]

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.[13]

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.[14]

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.[15]

Le CDC (Center of Disease Control) confirme également l'absence de lien entre la vaccination et l'autisme. Depuis 2003, neuf études financées ou menées par le CDC n'ont trouvé aucun lien entre les vaccins contenant du thimérosal et les TSA. Ces études n'ont également trouvé aucun lien entre le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et les TSA chez les enfants. [16]

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 25 mai 2022]. 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, Bigman 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 ●●●
11. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. Prisma ●●●●; Amstar ●●●

Littérature grise

12. *fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf>
13. OMS | ROR et autisme [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/mmr-vaccine-increases.html>
14. Vaccin contre la rougeole, oreillons, rubéole : Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible MIS À JOUR LE 16/03/2021 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-la-rougeole>
15. Vaccine Myths Debunked [Internet]. PublicHealth.org. 2014 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.publichealth.org/public-awareness/understanding-vaccines/vaccine-myths-debunked/>
16. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>
17. Principaux repères sur l'autisme, [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

Autisme et autres vaccins / 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 prénatale 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 2^e 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 3^e 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]

L'AUTISME PAR AFFAIBLISSEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE CAUSÉ PAR L'EXCÈS DE VACCINS

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, Tadrous 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/index.html>*
10. *Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>*

SYNDROME DE MORT SUBITE ET VACCINATION

Introduction

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 inexpliquées 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 inexpliquée 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, à la suite des 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 survenus 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 États-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 confusion 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 vaccinations 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 *Haemophilus influenzae b*, Hépatite B, 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 conclut qu'en l'absence de preuve expérimentale et humaine, le mécanisme reste théorique.
 - Les hypersensibilités 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 à la suite des 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 Medicine* dans les 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.

DONNÉES 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 demeurait 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 subis 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 [cité 25 mai 2022]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/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 [cité 25 mai 2022]. 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 [cité 25 mai 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/sids.html>*
9. *OMS | Vaccination: 10 idées fausses à corriger [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/commentaries/detail/embrace-the-facts-about-vaccines-not-the-myths>*
10. *Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>*

VACCINATIONS MULTIPLES ET SURCHARGE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

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'IMMUNITÉ PASSIVE MATERNELLE

- 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). [2], [3], [4]

LES FAIBLESSES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DU NOUVEAU-NÉ

- 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 intracellulaire chez le nouveau-né (VIH, CMV, HSV2, VRS, mycobactérium tuberculosis). [2], [4]

LES PARTICULARITÉS DE LA VACCINATION CHEZ LES NOUVEAUX-NÉS

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. [3], [4]

- 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. Hulseley 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.

3. *L'avancée des connaissances en immunologie pourrai... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/48196828/l39adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>*

La crainte d'une surcharge du système immunitaire

LES VACCINATIONS MULTIPLES RISQUENT-ELLES DE SURCHARGER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU NOUVEAU-NÉ ?

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 enfant qui reçoit tous les vaccins recommandés dans le calendrier de vaccination infantile de 2018 peut être exposé à jusqu'à 320 antigènes par le biais de la vaccination avant l'âge de 2 ans. [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 États-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 humores quand les vaccins sont administrés ou non au même moment. [3]

Selon la revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, via le « Comittee 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 SYSTÈME 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 surinfections, 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 antigrippale). [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](http://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 SYSTÈME IMMUNITAIRE DÉFICIENT ?

Selon [la revue narrative de Offit *et al.*](#), publiée en 2002, les enfants présentant une immunodéficiences 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

Revue systématique

1. Hulse E, Bland T. Immune overload: Parental attitudes toward combination and single antigen vaccines. *Vaccine*. 21 mai 2015;33(22):2546-50. Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○
2. 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 ●●○

Revue narrative

3. 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.
4. Nicoli F, Appay V. Immunological considerations regarding parental concerns on pediatric immunizations. *Vaccine*. 25 2017;35(23):3012-9.
5. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2009;48(4):456-61.

Littérature grise

6. *L'avancée des connaissances en immunologie pourra...* - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>
7. *Multiple Vaccines and the Immune System | Concerns | Vaccine Safety | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/multiple-vaccines-immunity.html>
8. OMS | *Surcharge immunogène* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/233147/WER8128_273-278.PDF?sequence=1

DOULEUR ET ANXIÉTÉ LORS DE LA VACCINATION

Les recommandations du SAGE

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

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 » : [2]

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) ;
- Distraire 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

- Distraire 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 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pediadol.org/la-douleur-des-vaccinations-ou-en-sommes-nous-en-2012/>*
2. *WER9039_505-510.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242426/WER9039_505-510.PDF?sequence=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 vaccins, 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 pré-scolaire (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 revue systématique et méta analyse de Kyoung *et al.*, publiée en août 2021, à évaluer l'effet combiné de l'intervention de distraction pour la douleur liée à l'aiguille. 45 études ont été incluses. Pour les enfants, la douleur liée à l'aiguille a diminué de manière significative après l'intervention de distraction (Z = -3,09, p = 0,002). Pour les 15 études liées à l'anxiété de l'observateur (parents), celle-ci a diminué de manière significative après l'intervention de distraction (Z = -2,96 , p = 0,003). Les auteurs concluent que l'intervention de distraction était significativement efficace pour soulager la douleur et la détresse liées à l'aiguille chez les enfants. [18]

Selon la revue systématique de Loeffen *et al.*, publiée en mai 2020, ayant permis d'émettre des recommandations sur la prise en charge de la douleur chez les enfants atteints de cancer, la distraction active n'a pas montré de différence significative sur la douleur et la détresse auto-déclarées. Cependant, elle est recommandée du fait des effets indésirables quasi inexistantes. [19]

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 revue systématique de Loeffen *et al.*, publiée en mai 2020, l'hypnose permettait de réduire significativement l'intensité de la douleur autoévaluée, la détresse autoévaluée, la détresse comportementale ainsi que la crainte des futures procédures médicales avec une qualité de preuve modérée. [19]

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 antalgiques locaux

Selon la revue systématique de Loeffen *et al.*, publiée en mai 2020, portant sur la gestion de la douleur chez des enfants atteints de cancer, n'a pas montré de différence significative dans l'intensité de la douleur autoévaluée avec le paracétamol par rapport au placebo. Ils notent une réduction de la détresse autoévaluée ainsi qu'une réduction de la détresse comportementale avec le paracétamol par rapport au placebo. Cependant, compte tenu des preuves de qualité modérée, de la variabilité de la biodisponibilité, du temps nécessaire pour obtenir un effet maximal et des difficultés logistiques pour coordonner la procédure avec l'effet analgésique maximal, le groupe d'experts a conclu que les conséquences indésirables des analgésiques l'emportent sur leurs effets souhaitables incertains. [19]

Les produits anesthésiants locaux

Selon la revue systématique de Loeffen *et al.*, publiée en mai 2020, l'application de lidocaïne-prilocaine à 5 %, posée 60 min avant le geste, permettait de réduire significativement l'intensité de la douleur autoévaluée des enfants atteints de cancer et la détresse par procuration des parents. Il n'a pas été montré de différence significative

dans les effets indésirables avec la lidocaïne-prilocaine à 5 % (60 min) par rapport au placebo. Malgré le faible niveau de preuve, le groupe d'expert recommande fortement l'utilisation de topique anesthésiant pour toute procédure mineure comprenant une aiguille. [19]

Selon la méta analyse de Ueki et al., publiée en juillet 2019, l'application d'un dispositif de stimulation vibratoire permet de réduire la douleur auto déclarée liée à la piqûre chez des enfants, DMS = -0,55, [IC 95%] : -0,92 à -0,18) et la douleur observée DMS = -0,47, [IC 95%] : -0,76 à -0,18, qu'importe l'âge des enfants. L'étude montre également un effet bénéfique significatif sur l'anxiété de l'enfant DMS = -1,03, [IC 95%] : -1,85 à -0,20). Les stimulations vibratoires n'ont pas d'impact sur le taux de réussite de la ponction veineuse. Parmi les dispositifs utilisés, le BUZZY© qui associe des vibrations avec un patch froid, a le plus haut niveau de preuve. On retrouve également une efficacité significative pour le Norco Mini Vibrator ainsi que la vibration manuelle avec le doigt. Le niveau de preuve de ces résultats est faible, les auteurs concluent donc que la préférence personnelle du clinicien doit être une priorité lors de l'utilisation de la stimulation vibratoire en pratique. [21]

Selon la méta analyse de Ballard et al., publiée en juin 2019, a évalué l'efficacité du dispositif Buzzy ©, comparé avec l'absence d'intervention, la distraction et l'application d'anesthésiant local. L'effet de l'appareil a été significatif dans la réduction de la douleur procédurale auto-déclarée DMS = -1,11 ; [IC 95%] : -1,52 à -0,70 ; P<0,0001), la douleur procédurale rapportée par les parents DMS = -0,94 ; [IC 95%] : -1,62 à -0,27 ; P=0,006), la douleur procédurale rapportée par l'observateur DMS = -1,19 ; [IC 95%] : -1,90 à -0,47 ; P=0,001), l'anxiété rapportée par l'observateur DMS = -1,37 ; [IC 95%] : -1,77 à -0,96 ; P<0,00001), et l'anxiété procédurale signalée par les parents DMS = -1,36 ; [IC 95%] : -2,11 à -0,61 ; P=0,0004). Il n'y a pas eu de différence significative pour le succès de la procédure à la première tentative. Les auteurs soulignent toutefois le très faible niveau de preuve de ces résultats, du notamment à de faibles effectifs des essais contrôlés randomisés, la grande hétérogénéité entre les résultats et un haut risque de biais devant l'impossibilité de conserver l'aveugle. [22]

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

- *Intervention lors de l'injection*

Selon la revue systématique et méta analyse de Chuan et al., publiée en mars 2021, évalue de la combinaison d'un sac de glace refroidissant et/ou d'un moteur vibrant pour la gestion de la douleur chez les enfants lors d'une intervention à l'aiguille. 1479 enfants issus de 16 publications ont été inclus. Par rapport au groupe témoin, l'utilisation d'un appareil vibrant à froid a significativement diminué le niveau de douleur au-dessus de l'âge de 2 ans (DM -3,03, IC à 95 % : -3,38, -2,68), ainsi qu'un niveau d'anxiété plus faible chez les parents (DM -1,3, 95 % IC : -1,9, -0,7). La méta-régression a démontré une corrélation négative significative du score de douleur avec l'âge. Pour les enfants de 8,5 ans, les vibrations à froid ont réduit le score de douleur de 0,13 en moyenne pour chaque augmentation de l'année par rapport aux témoins (DM -0,13 ; IC à 95 % : -0,25, -0,01). Aucun événement indésirable n'a été signalé dans les études incluses. Les auteurs concluent que le traitement par vibration froide a réduit les niveaux de douleur chez les enfants qui ont subi des interventions à l'aiguille et le traitement semble plus efficace chez les enfants plus âgés. [23]

Selon la revue systématique et méta analyse de Ayindeet al., publiée en 2021, examine chez l'adulte, l'effet de différentes techniques d'injection intramusculaire sur la douleur associée à l'injection. 29 études ont été incluses dans la revue systématique et 20 études dans la méta-analyse. 13 techniques d'injection intramusculaire ont été identifiées. [24]

Certaines techniques ont réduit la douleur lors de l'injection :

- L'application d'une pression manuelle : 4 études, SMD = -0,85 [IC95% : -1,36, -0,33]
- Le tapotement Helfer (rythmique) : 3 études, SMD = -2,95 [IC95% : -5,51, -0,39]
- L'application d'une pression soutenue suivie d'une pression intermittente (tapotements) aux points d'acupression locaux au site d'injection : 4 études : SMD = -1,62 [IC95% : -2,80, -0,44]
- Les injections au site ventroglutal par rapport au site dorsoglutal : 2 études, SMD = -0.43 [IC95% : -0,81, -0,06].

Certaines techniques n'ont pas réduit significativement la douleur lors de l'injection

- L'utilisation d'un dispositif en plastique pour appliquer une pression locale sur la peau (ShotBlocker) : 2 études, SMD = -0,51 [IC95% : -1,58, 0,56].
- Il n'y avait pas suffisamment de preuves sur les bénéfices de la « technique de la voie en Z » (2 études, SMD = -0,20 [IC95% :-0,41,0,01]) et de la technique de l'aiguille froide (2 études, SMD = -0,73 [IC95% : -1,83,0,37]) sur douleur aux injections.
- L'effet du changement d'aiguille après avoir aspiré l'injectât sur la douleur d'injection était contradictoire et le réchauffement de l'injection n'a pas réduit la douleur.

Les auteurs concluent que la pression manuelle ou le tapotement rythmique sur le site d'injection et l'application d'une pression locale autour du site d'injection ont réduit la douleur de l'injection intra musculaire. Cependant, il y avait une très grande hétérogénéité inexplicée entre les études et un risque de biais important dans les petites études.

Selon la méta analyse de Şanlıalp et al., publiée en 2019, sur un total de 1174 adultes, a montré que les interventions suivantes permettaient de réduire modérément la douleur lors de l'injection : [25]

- Le massage (PMS = 1,818, [IC 95% : 1,076-2,561], p = 0,001).
- Le ShotBlocker (PMS = 1,021, [IC 95% : 0,468-1,574], p = 0,001).
- La technique à deux aiguilles (PMS = 0,744, [IC 95% : 0,335-1,154], p = 0,001).
- La technique Z (SMD = 0,563, [IC 95% : 0,216-0,909], p = 0,001).

Les autres techniques n'ont pas montré d'efficacité :

- La pression manuelle (SMD = 0,523, [IC 95% : 0,193-0,853], p = 0,002).
- L'acupression (SMD = 0,403, [IC 95% : -0,123-0,929], p = 0,133).
- La technique du sas (SMD = 0,295, [IC 95% :-0,391-0,981], p = 0,400).
- La vitesse d'injection (SMD = 0,352, [IC 95% :-0,073-0,777], p = 0,105).

- 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 méta analyse de McLenon et al., publiée en 2019, a montré que la peur des aiguilles varie considérablement en fonction de l'âge (I2 = 99,9 %, $\tau^2 = 0,08$) [20]: la peur des aiguilles est plus grande chez les enfants, en particulier les plus jeunes, et diminue avec l'âge. Les résultats de la méta-régression ont indiqué que, pour chaque décennie d'augmentation de l'âge (années), il y a une diminution de 8,7% (IC 95% : 6,0%, 11,4%) de la prévalence de la peur des aiguilles (p < 0,001).

La majorité des enfants craignent les aiguilles, tandis que les estimations de la prévalence se situaient entre 20 et 50 % chez les adolescents. Chez les adultes de 20 à 40 ans, la prévalence de la peur des aiguilles était d'environ 20 à 30 %. Tant pour la peur des aiguilles que pour la phobie des aiguilles, la prévalence était plus importante chez les personnes de sexe féminin, quel que soit l'âge.

Chez les patients atteints d'une maladie chronique nécessitant des injections régulières, la prévalence de la peur des aiguilles est plus importante : chez les patients atteints d'un cancer qui suivent une chimiothérapie, la prévalence de la peur varie de 15,7 à 84,0 %, chez les patients diabétiques, la prévalence varie de 1,3 à 41,7 % et chez les patients qui subissent des interventions dentaires de routine, la prévalence des évanouissements est de 1,7 % ; celle de la peur des aiguilles est de 11,7 à 91,0 %. La prévalence de la peur des aiguilles était également considérable chez les personnes souffrant d'allergies, d'asthme, de sclérose en plaques, de problèmes de la colonne vertébrale, de troubles psychiatriques et chez celles sous dialyse. Les résultats ont montré des signes d'évitement de la vaccination contre la grippe par crainte des aiguilles ou des injections : la prévalence de l'évitement dû à la peur était de 27 % chez les employés des hôpitaux, 18 % chez les travailleurs de la santé des établissements de soins de longue durée (I2 = 0,0 %, $\tau^2 < 0,001$), 8 % chez les travailleurs de la santé des hôpitaux (I2 = 23,8 %, $\tau^2 = 0,001$), 16 % chez les patients adultes (I2 = 0,0 %, $\tau^2 < 0,001$) et 6 % chez les patients adultes âgés (I2 = 41,1 %, $\tau^2 = 0,002$). Les résultats ont été similaires pour l'évitement d'autres vaccins.

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'emballotage*

Selon la revue systématique de Riddell *et al.*, publiée en 2015, l'emballotage 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 provoque 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-analyses

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):1514-21. 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 ●●●*
 18. Cho MK, Choi MY. *Effect of Distraction Intervention for Needle-Related Pain and Distress in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 31 août 2021;18(17):915 Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
 19. Loeffen EAH, Mulder RL, Font-Gonzalez A, Leroy PLJM, Dick BD, Taddio A, Ljungman G, Jibb LA, Tutelman PR, Lioffi C, Twycross A, Positano K, Knops RR, Wijnen M, van de Wetering MD, Kremer LCM, Dupuis LL, Campbell F, Tissing WJE. *Reducing pain and distress related to needle procedures in children with cancer: A clinical practice guideline. Eur J Cancer. 2020 May;131:53-67. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
 20. McLenon J, Rogers MAM. *La peur des aiguilles: une revue systématique et une méta-analyse. J Adv Nurs. 2019 janvier; 75 (1): 30-42. doi: 10.1111 / janv.13818. Epub 2018 11 sept. PMID: 30109720 Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○*
 21. Ueki S, Yamagami Y, Makimoto K. *Effectiveness of vibratory stimulation on needle-related procedural pain in children: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. juill 2019;17(7):1428-63. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
 22. Ballard A, Khadra C, Adler S, Trottier ED, Le May S. *Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management During Needle-related Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Pain. juin 2019;35(6):532-43. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
 23. Su HC, Hsieh CW, Lai NM, Chou PY, Lin PH, Chen KH. *Using Vibrating and Cold Device for Pain Relieves in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Pediatr Nurs. déc 2021;61:23-33. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○*
 24. Ayinde O, Hayward RS, Ross JDC. *The effect of intramuscular injection technique on injection associated pain; a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 May 3;16(5):e0250883 Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
 25. Şanlıalp Zeyrek A, Takmak Ş, Kurban NK, Arslan S. *Systematic review and meta-analysis: Physical-procedural interventions used to reduce pain during intramuscular injections in adults. J Adv Nurs. 2019 Dec;75(12):3346-3361. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS

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).

Epidémiologie :

En 2019, sur près de 1,4 millions de vaccinations pratiquées chez les nourrissons et les enfants âgés de 0 à 23 mois vaccinés, 235 notifications rapportant un ou plusieurs effets ou événements indésirables ont été enregistrées. Parmi les 235 notifications, 151 (64,3%) ont été qualifiées de cas « non graves » et 84 (35,7%) de cas « graves ». La nature de ces 235 effets/événements indésirables consistait majoritairement en des troubles d'ordre général à type de fièvre, réactions au site d'injection ou de rashes. Les « cas graves » sont des effets indésirables connus et attendus des vaccins. Aucun cas de troubles du neuro-développement, de myofasciite à macrophages et d'atteintes démyélinisantes périphériques n'a été déclaré au système national de pharmacovigilance entre le 1er janvier 2018 et le 30 juin 2020 chez les enfants de moins de 2 ans vaccinés en 2018 et 2019.

Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour concernant les vaccins obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans confirment la sécurité d'emploi de ces vaccins. Aucun signal particulier de sécurité n'a été identifié pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2017, avant la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale, ni depuis pour les enfants vaccinés en 2018 et en 2019. [9]

Pour tous les vaccins :

La revue systématique de Grazina et al., publiée en janvier 2020, évalue l'association entre syndrome de Steven Johnson et la vaccination, quel que soit le vaccin. Les auteurs concluent qu'ils ne pouvaient pas établir un lien de causalité entre les deux facteurs étudiés dans la plupart des études, qu'elles soient de cohorte, cas témoins ou les études de cas. [5]

Diphtérie 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 jusqu'à 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 diffère 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. [6], [7]

- *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. [8]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [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).

- 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, ..), 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

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, 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 ●●○)
4. Grazina I, Mannocci A, Meggiolaro A, La Torre G. Is there an association between Stevens-Johnson Syndrome and vaccination? A systematic review. *Ann Ig*. févr 2020;32(1):81-96. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Littérature grise

5. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf](http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf)
6. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/m/item/DTP_Workshop_Jakarta_2014_Report

7. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/01-03-2016-statement-on-the-8th-ihf-emergency-committee-meeting-regarding-the-international-spread-of-poliovirus>
8. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
9. bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf

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'étude 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 20 mm : 3.3%, de 1 à 20 mm : 31.4%) et oedème (supérieur à 20 mm : 4.2%, de 1 à 20 mm : 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 prolongés 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) ;
 - Épisodes 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'anaphylaxie 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 preuves [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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
6. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/m/item/DTP_Workshop_Jakarta_2014_Report
7. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 « Comittee to Review Adverse Effets of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-HB.[\[5\]](#)

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [\[3\]](#): 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

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 ●●○)

Littérature grise :

3. *conclusions.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283356/fact-sheet-en-hep-b-edited-2.pdf
5. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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]

- Étant 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 manifestation grave post-vaccinale répertoriée.
- 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 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283356/fact-sheet-en-hep-b-edited-2.pdf

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 n'est 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6627a4.htm>

Rougeole Oreillon Rubéole

La revue systématique et méta-analyse de Loclainn et al., publiée en novembre 2019, cherche à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin contre la rougeole (MCV1) chez les nourrissons de moins de 9 mois. 56 études ont été incluses pour la méta-analyse. Concernant les effets indésirables : [4]

- Aucune différence significative dans le risque de fièvre, de diarrhée, d'éruption cutanée ou de réactions locales chez les nourrissons de moins de 9 mois recevant le MCV1 par rapport à ceux recevant le vaccin à l'âge de 9 mois et plus.

- Aucun effet indésirable grave n'a été constaté chez 3 848 nourrissons de moins de 9 mois ayant reçu le vaccin MCV1.

Bien que ces résultats de sécurité soient rassurants, trop peu de nourrissons ont été vaccinés pour évaluer le risque de maladies infectieuses aiguës rares. De plus, la qualité des preuves était modérée à très faible.

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-contrôlés 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.[7]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [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).

- 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.[6]

- *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 ●●●)
4. Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, Strebel PM, Goodman T, van Binnendijk RS, et al. Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. nov 2019;19(11):1235-45. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

4. conclusions.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf](http://web.archive.org/web/20191229001824/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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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), l'effet indésirable imputable ou réfuté pour le vaccin anti-méningococcique conjugué est :[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 doses. 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 « Comittee to Review Adverse Effets of Vaccines », publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-méningococcique.[5]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
6. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/documents/IIP_Module1_fr.pdf

Grippe

La revue systématique et méta-analyse de Lu et al., publiée en avril 2021, cherche à démontrer l'innocuité de la vaccination contre la grippe A pendant la grossesse afin d'améliorer la couverture vaccinale antigrippale chez les femmes enceintes. 18 études ont été incluses. Au total, 679 992 femmes enceintes ont participé à cette analyse (181 479 vaccinées versus 498 513 non vaccinées). Voici les principaux résultats : [7]

- Les naissances prématurées (< 37 semaines) étaient significativement réduites chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe A (RR = 0,80, [IC 95 % : 0,69-0,92] ; p = 0,002) par rapport aux femmes non vaccinées. De même, la vaccination contre la grippe A a réduit significativement le risque de naissance très prématurée (< 32 semaines) (RR = 0,70, [IC 95 % : 0,58-0,84] ; p = 0,0001).
- Les risques pour les nourrissons de faible poids de naissance (RR = 0,71, [IC 95 % : 0,49-1,04] ; p = 0,08), de très faible poids de naissance (RR = 0,69, [IC 95 % : 0,23-2,11] ; p = 0,52) et les nourrissons de petite taille pour l'âge gestationnel (RR = 0,93, [IC 95 % : 0,83-1,05] ; p = 0,26) n'ont pas été augmentés par le vaccin.
- La vaccination contre la grippe A n'a pas été associée à une augmentation du risque de mortinatalité (RR = 0,63, [IC 95 % : 0,38-1,03] ; p = 0,07), de malformations congénitales (RR = 0,67, [IC 95 % : 0,26-1,72] ; p = 0,41), d'admission dans une unité de soins intensifs néonataux ou de score d'Apgar < 7 à 5 minutes.

Les auteurs concluent que le vaccin contre la grippe est totalement sûr pendant la grossesse. Il réduit de manière significative le nombre de naissances prématurées et n'est pas associé à une quelconque issue néonatale indésirable grave.

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'innocuité 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 porcine 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 doses. Une augmentation des cas de syndrome oculo-respiratoire 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 antigrippal 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 évènements cardiovasculaires chez le sujet âgé, avec une preuve élevée.

La revue de l'Institute of Medicine (IOM) des États Unis, via le «Comittee to Review Adverse Effetscs of Vaccines», publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-grippal.[10]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [8]: 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.[9]

- 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. Lu QC, Zhang TY, Bundhun PK, Chen C. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 9 avr 2021;21(1):703. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)

Littérature grise

8. *conclusions.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
9. *July_2014_Influenza_final_FR.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
10. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Zona

Les études portant sur le vaccin recombiné ont été exclues car seul le vaccin vivant atténué en France est recommandé.

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 zones et des douleurs post-zostériennes.

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. 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, Acheh 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 ●●●)*

Papillomavirus humain

La revue systématique et méta-analyse de Villa et al., publiée en 2020, a pour objectif de résumer les données probantes sur l'innocuité, l'efficacité des vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) dans la population générale. 30 études ont été incluses. [10]

Le risque de développer des effets indésirables locaux était plus élevé chez les personnes vaccinées avec un vaccin contre le VPH que chez celles vaccinées avec un placebo, le vaccin contre l'hépatite A ou le vaccin contre l'hépatite B. Les risques d'effets indésirables locaux après la vaccination allaient d'un RR de 1,12 [IC 95 % : 1,06 à 1,18] 54 à un OR de 2,33 [IC 95 % : 1,61 à 3,36]. Neuf revues ont effectué une méta-analyse pour les effets indésirables graves, avec des estimations allant d'un RR de 0,66 [IC 95 % : 0,35 à 1,27] à un RR de 1,29 [IC 95 % : 0,85 à 1,98] ; aucune n'a trouvé de différence statistiquement significative dans les risques d'effets indésirables graves chez les personnes vaccinées avec un vaccin contre le VPH par rapport à celles qui ne l'étaient pas. Les auteurs concluent que les vaccins anti-HPV disponibles sont sûrs et efficaces contre l'infection par le HPV de type vaccinal et les modifications cellulaires associées au HPV, y compris les lésions précancéreuses et bénignes.

La méta-analyse de Rossillon et al., publiée en juin 2020, évalue le risque d'apparition de trois maladies auto-immunes, à savoir la thyroïdite auto-immune, le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et les maladies inflammatoires intestinales, chez les femmes après la vaccination contre le HPV (Cervarix). 22 études ont été incluses, dont 18 essais contrôlés randomisés et deux grandes études observationnelles de cohorte rétrospective qui, ensemble, représentaient 78,1% des sujets exposés et 98,1% des sujets non exposés. Sur 154 398 sujets exposés et 1 504 322 sujets non exposés inclus, seuls 2 cas de SGB ont été rapportés dans l'étude de cohorte française, qui ne précisait pas le délai d'apparition du SGB suivant la vaccination. Les auteurs retrouvaient des odds ratios différents en fonction de la méthode d'analyse utilisée : OR = 28,84 [IC 95 % : 3,91-218,62] et OR = 11,14 [IC 95 % : 2,00-61,92] avec un $p = 0,39$. Du fait du faible nombre de cas de SGB et de l'imprécision du délai d'apparition, les auteurs de la méta-analyse ne retrouvait pas les mêmes estimations du risque que les auteurs de l'étude de cohorte française (HR ajusté de 8,14 [IC 95% : 1,70-38,92]). Dans l'analyse de sensibilité réalisée dans la méta-analyse, lorsque les cas de SGB jusqu'à 2 ans ont été pris en compte, l'OR était beaucoup plus conforme à celui rapporté dans l'étude de cohorte française (OR 3,83 [IC 95 % 1,08-13,57]). Les auteurs concluent que, compte tenu du faible nombre de cas de SGB (2/154398 sujets exposés) et de l'intervalle de confiance très large, le risque de SGB après la vaccination avec le cervarix ne peut être quantifié de manière fiable. [11]

La méta-analyse de Jorgensen et al., publiée en 2020, a pour objectif d'évaluer les avantages et les inconvénients des vaccins contre le virus du papillome humain (VPH). 24 études ont été incluses, portant sur plus de 95 000 sujets. Les vaccins HPV ont augmenté les troubles graves du système nerveux (analyse exploratoire : 72 vs 46, RR = 1,49 [IC 95% : 1,02 à 2,16], nombre nécessaire pour nuire [NNH] 1325, p = 0,040, I² = 0 %) et les dommages généraux (13 248 vs 12 394, RR = 1,07 [IC95 % : 1,03 à 1,11], NNH 51, p = 0,0002, I² = 77 %) mais n'a pas augmenté de manière significative les dommages mortels (45 contre 38, RR = 1,19 [IC 95 % : 0,65 à 2,19] , p = 0,58, I² = 30 %) ou préjudices graves (1 404 vs 1 357, RR = 1,01 [IC 95% : 0,94 à 1,08], p = 0,79, I² = 0%). Les auteurs concluent que les vaccins contre le VPH réduisent les précurseurs de cancer liés au VPH et les procédures de traitement, mais augmentent les troubles graves du système nerveux (analyse exploratoire) et les préjudices généraux. Comme les essais inclus étaient principalement conçus pour évaluer les avantages et n'étaient pas suffisamment conçus pour évaluer les inconvénients, la mesure dans laquelle les avantages des vaccins contre le VPH l'emportent sur leurs inconvénients n'est pas claire. [12]

La revue systématique et méta-analyse de Bergman et al., publiée en 2019, a pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et les inconvénients de différents calendriers de doses et de différents types de vaccins contre le VPH chez les femmes et les hommes. 20 études ont été incluses, portant sur 31 940 sujets. [13]

- Étude de deux doses contre trois doses de vaccin contre le VPH chez les jeunes filles de 9 à 15 ans :

Les données relatives aux effets indésirables graves dans les études comparant les schémas posologiques sont de très faible niveau de certitude en raison de leur imprécision et de leur caractère indirect (trois doses 35/1159 ; deux doses 36/1158 ; 4 ECR). Un décès a été signalé dans le groupe ayant reçu trois doses (1/898) et aucun dans le groupe ayant reçu deux doses (0/899) (preuve de faible incertitude).

- Intervalle entre les doses de vaccin contre le VPH chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans :

Les preuves concernant les événements indésirables graves dans les études comparant les intervalles étaient d'une très faible certitude, en raison de l'imprécision et de l'indirect. Aucun décès n'a été signalé dans aucune des études (0/1898, 3 ECR, preuves de faible certitude).

- Vaccination contre le VPH des hommes de 10 à 26 ans :

Le vaccin quadrivalent a entraîné un plus grand nombre d'effets indésirables au site d'injection, tels que douleur ou rougeur, que le vaccin témoin (537 contre 601 pour 1000 ; RR = 1,12, [IC 95% : 1,06 à 1,18], 3895 participants, preuves de certitude élevée). Il existe des preuves de très faible niveau concernant les effets indésirables graves du vaccin quadrivalent (témoin 12/2588 ; quadrivalent 8/2574) et les décès (témoin 11/2591 ; quadrivalent 8/2574), en raison de leur imprécision et de leur caractère indirect.

- Vaccin nonavalent versus quadrivalent chez les femmes et les hommes de 9 à 26 ans :

Les effets indésirables locaux ont été légèrement plus nombreux avec le vaccin nonavalent (905 pour 1000) que le vaccin quadrivalent (846 pour 1000) (RR = 1,07, [IC 95 % : 1,05 à 1,08] ; 3 ECR, 15 863 participants ; preuves de haut niveau d'incertitude). Les données comparatives sur les effets indésirables graves dans les trois essais contrôlés randomisés (vaccin nonavalent 243/8234, vaccin quadrivalent 192/7629 ; OR = 0,60, [IC 95 % : 0,14 à 2,61]) étaient d'un faible degré de certitude, en raison de leur imprécision et de leur caractère indirect.

Les auteurs concluent que pour toutes les comparaisons des calendriers vaccinaux alternatifs contre le VPH, le degré de certitude de l'ensemble des preuves concernant les événements indésirables graves signalés pendant les périodes d'étude était faible ou très faible, soit parce que le nombre d'événements était faible, soit parce que les preuves étaient indirectes, soit les deux.

La revue systématique de Jianget al., publiée en 2019 évalue la relation entre la vaccination contre le VPH et le risque de maladie auto-immune. 20 études ont été incluses (12 études de cohorte, 6 études cas-témoins et 2 essais contrôlés randomisés). [14]

- Maladies auto-immunes neurologiques : les analyses ont montré que la vaccination contre le VPH n'était pas associée à un risque accru de paralysie de Bell (OR = 0,86, [IC 95% : 0,6, 1,24]), d'épilepsie (OR = 0,9, [IC 95 % : 0,6, 1,33]), de syndrome de Guillain-Barré (OR = 1,28, [IC 95 % : 0,65, 2,52]), de sclérose en plaques (RC = 0,92, [IC 95 % : 0,56, 1,53]), narcolepsie (RC = 1,18, [IC 95 % : 0,79, 1,74]), névrite optique (OR = 1,12, [IC 95 % : 0,7, 1,8]), paralysie (OR = 0,7, [IC 95 % : 0,51, 0,95]), ou autres MA neurologiques (OU = 0,91, [IC 95 % : 0,76, 1,1])
- Maladies auto-immunes thyroïdiennes : un risque significativement accru de thyroïdite de Hashimoto associé à la vaccination contre le VPH a été observé (OR = 1,22, [IC 95 % : 1,09 ; 1,36]), mais pas pour la maladie de grave (OR = 0,94, [IC 95 % : 0,71, 1,23]), l'hypothyroïdie (OR = 0,89, [IC 95 % : 0,81, 0,98]) ou l'hyperthyroïdie (OR = 1,03, [IC 95 % : 0,88, 1,2]).

- Maladies auto-immunes gastro-entérologiques : Les analyses n'ont pas révélé de risque significativement accru de maladie intestinale (OR = 1,05, IC à 95 % : 0,97 à 1,14), de la maladie de Crohn (OR = 1, [IC 95 % : 0,86, 1,16]), de colite ulcéreuse (RC = 1,01, [IC 95 % : 0,88, 1,15]), la maladie coéliqua (OR = 1,12, [IC 95 % : 0,85, 1,47]), ou la pancréatite auto-immune (OR = 0,88, [IC 95 % : 0,73, 1,06])
- Maladies auto-immunes musculo-squelettiques : Les analyses ont montré que la vaccination contre le VPH n'était pas associée à un risque accru de spondylarthrite ankylosante (OR = 1,18, [IC 95 % : 0,89, 1,58]), de polyarthrite rhumatoïde ou juvénile (RC = 1,02, [IC 95 % : 0,9, 1,17]), de lupus érythémateux systémique (RC = 1,4, [IC à 95 % : 0,84, 2,35]), vascularite (RC = 1,15, [IC 95 % : 0,92,1,42]), ou d'autres maladie auto-immune musculo-squelettiques ou systémiques (RC = 1,04, [IC 95 % : 0,84, 1,42]).
- Maladies auto-immunes hématologiques : le risque d'anémie hémolytique auto-immune n'a pas augmenté de manière significative (OR = 1,45, [IC 95 % : 0,79 à 2,63]). Le risque de purpura de Henoch-Schönlein (OR = 1, [IC 95 % : 0,68, 1,45]) ou le purpura thrombocytopénique idiopathique (OR = 1,1, [IC à 95 % : 0,91, 1,33]) n'a pas été mis en évidence dans les analyses de sous-groupes
- Maladies auto-immunes dermatologiques : aucune augmentation significative du risque de sclérodémie localisée ou systémique (RC = 1,03, [IC 95 % : 0,67 à 1,58]), de psoriasis (RC = 0,98, [IC 95 % : 0,85 à 1,14]), de vitiligo (RC = 1,16, [IC 95 % : 0,84 à 1,61]) ou d'autres maladie auto-immune dermatologiques (RC = 1,26, [IC 95 % : 0,99 à 1,6]) n'a été constatée dans les analyses de sous-groupes.
- Autres maladies auto-immunes : le risque de diabète de type 1 n'est pas augmenté de manière significative (OR = 0,81, [IC 95 % : 0,63-1,04])

Les auteurs concluent qu'aucune preuve d'une association entre la vaccination contre le VPH et les maladies auto-immunes n'a été trouvée.

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 :
 - Évènements 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 et 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 malaise, 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% concernaient 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 Effetscs of Vaccines», publiée en 2012, énonce les effets indésirables imputables ou non au vaccin anti-HPV.[17]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves [15] : 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 ●○○)
10. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *The Journal of the American Dental Association.* 1 avr 2020;151(4):245-254.e24. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
11. Rosillon D, Willame C, Tavares Da Silva F, Guignard A, Caterina S, Welby S, et al. Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2020;29(9):1159-67. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
12. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev.* 28 févr 2020;9:43. (Prisma ●●●○; Amstar ●●○)
13. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 22;2019(11):CD013479. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
14. Jiang HY, Shi YD, Zhang X, Pan LY, Xie YR, Jiang CM, et al. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 21 mai 2019;37(23):3031-9. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)

Littérature grise

15. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
16. pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HPVC_final_FR.pdf?ua=1
17. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>

Peur des composants des vaccins

Composants des vaccins

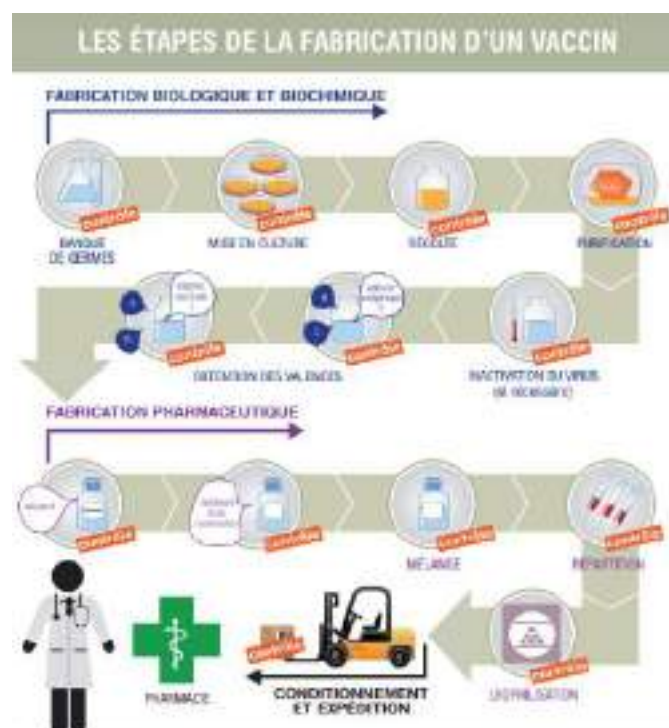
De nombreux composants sont présents dans les vaccins, utiles pour son bon fonctionnement ou au cours de son processus de fabrication. On y retrouve les antigènes, les conservateurs, les stabilisants, les adjuvants, les antibiotiques et autres composants à l'état de traces.[1]

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 **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



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 regroupés 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.

Des modes de production innovants

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 :^[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 l'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**. Quand ils sont détectés, le système immunitaire s'active et produit une réponse protectrice dirigée contre ces antigènes, principalement par la production d'anticorps.^[1]

Le fonctionnement de la vaccination ainsi que les différents types de vaccins sont détaillés 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 prolifération bactérienne ou fongique**. Ils permettent d'éviter les contaminations accidentelles du vaccin, comme cela peut être le cas lors de la ponction répétée des flacons multidoses ou au cours du processus de fabrication.^{[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'œufs, l'albumine, levures, glycérol, sérum (ex : sérum fœtal 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]

LES VACCINS À ARN MESSAGER

En 2020, les premiers vaccins à utiliser la technologie de l'ARN messager (ARNm) ont été commercialisés pour lutter contre la pandémie de COVID-19. Cette technologie est étudiée depuis plus de 30 ans : les premières expérimentations animales de vaccin à ARN messager datent de 1978. En plus des vaccins contre la COVID-19, des vaccins à ARNm ont été étudiés contre la grippe, le virus Zika, la rage et le cytomégalovirus (CMV). [9]

Au lieu d'introduire dans l'organisme un germe affaibli ou inactivé, les vaccins à ARNm utilisent un ARN messager créé en laboratoire, protégé par une enveloppe lipidique.

L'ARN messager

L'ARNm est la copie d'un simple brin d'une partie du code génétique porté par l'ADN (qui code pour une protéine par exemple). Contrairement à l'ADN, qui est emprisonné dans le noyau, l'ARNm sort du noyau puis est utilisé par les organites intra cytoplasmiques, notamment les ribosomes, pour fabriquer cette protéine. L'ARNm est ensuite rapidement détruit. [10]

Les vaccins à ARNm utilisent un ARN messager codant pour une protéine virale - tout ou en partie. Une fois introduit dans l'organisme, via une injection intramusculaire par exemple, l'ARNm va être intégré aux cellules musculaires qui va fabriquer cette protéine d'intérêt.

Celle-ci est ensuite exprimée par la cellule et déclenche une réponse immunitaire ciblée. [10]

L'enveloppe

L'enveloppe est faite de nanoparticules, constituées d'un mélange de quatre molécules lipidiques. L'une d'elle est un lipide ionisable, chargée positivement dans des conditions de laboratoire, ce qui lui permet de se lier avec les brins d'ARNm chargés négativement. Elles se transforment en charge neutre dans des conditions physiologiques telles que celles de la circulation sanguine, ce qui limite les effets toxiques sur l'organisme. [11]

L'enveloppe lipidique a plusieurs fonctions :

- Elle protège l'ARNm des enzymes de l'organisme qui, sinon, le décomposeraient.
- Elle aide l'ARNm à pénétrer dans les cellules musculaires proches du site de vaccination.
- Elle permet au produit d'être conservé plus longtemps et de maintenir sa stabilité dans l'organisme.

SOURCES

Littérature grise

1. *MODULE 2 - Composants des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/composants-des-vaccins.html>*
2. *GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/vaccine-decision/index.html>*
4. *Processus de fabrication d'un vaccin [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-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 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm187810.htm>*
9. *The tangled history of mRNA vaccines [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w>*
10. *Secret de fabrication : C'est quoi un ARN messenger? Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/secret-fabrication-c-est-quoi-arn-messenger-%f0%9f%93%83-%f0%9f%8f%ad/>*
11. *Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. Nature. 14 sept 2021;597(7876):318-24. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w>*

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 sûr”, “les vaccins sont des poisons” (mercure, aluminium, formaldéhyde), “les conservateurs provoquent des dégâts neurologiques” etc. [4]

LES VACCINS SONT-ILS DES POISONS ? SURVEILLANCE ET SÉCURITÉ.

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 TOXICITÉ 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 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 l'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 États-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 analysé la quantité de mercure qu'un enfant pouvait recevoir à la suite des vaccinations systématiques. Elle a comparé les doses administrées avec la limite maximale fixée concernant l'exposition au **méthylmercure** (absence de directives pour l'éthylmercure). L'exposition maximale liée à la vaccination était souvent conforme, mais pouvait dépasser cette limite dans de rares cas (selon certaine formulation vaccinale ou chez les prématurés).^{[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 États-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 antigrippal aux États-Unis). A noter qu'en France, seuls deux vaccins en contenaient (vaccin anti-hépatite B et antigrippal) 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 ?

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 Vaccine Adverse Events Report System (VAERS), de 1990 à 1998 (système de surveillance passif et déclaratif américain) révèlent la survenue des événements suivants, sans qu'une relation de cause à effet ne puisse être clairement établie (liée aux limites 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.

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 les vaccins](#)"

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 étayaient le fait que l’allergie soit induite par les vaccins.

LA TOXICITÉ DU FORMALDÉHYDE

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, fumée de tabac, plastiques etc.). Il entre dans la composition de 5 % des produits chimiques. Les expositions sont principalement professionnelles et environnementales. Plus de 190 000 travailleurs y seraient exposés dans des milieux professionnels variés (vétérinaire, cosmétique, médical, industrie, agriculture). 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 **cancérogène 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 très élevées. En effet, le formaldéhyde est présent uniquement sous forme de traces dans le vaccin à la suite de sa fabrication. Une toxicité pourrait apparaître pour des doses **plusieurs milliers de fois plus importantes que les traces présentes**. 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 présente 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 SÉCURITÉ 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 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm>
8. Fiche-Thiomersal.pdf Affsaps [Internet]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/content/download/21746/274707/version/3/file/Fiche-Thiomersal.pdf>
9. L'abandon du thiomersal pour la conservation des v... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.academie-medecine.fr/le-mercure-et-les-vaccins/>
11. Vaccine Ingredients | Vaccines.gov [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm187810.htm>
13. comm-presse-spilf-petition-vaccin-hexavalent-20150206.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 mai 2022]. 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 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.cancer-environnement.fr/302-Formaldehyde.ce.aspx>

MÉTHODES DE SURVEILLANCE - INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ VACCINALE

LES PARTICULARITÉS DES VACCINS

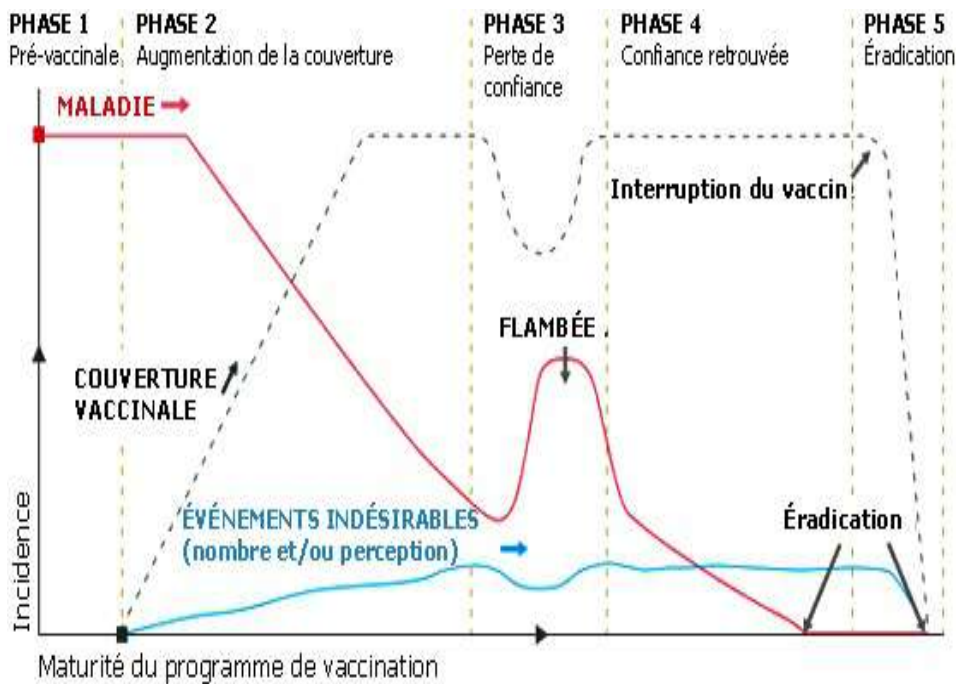
Le développement d'un médicament jusqu'à sa commercialisation, nécessite **dix à quinze ans** de recherche. Ce parcours est strictement encadré par la loi. [3] La sécurité des médicaments est évaluée avant leur commercialisation, dans le cadre d'une procédure nationale ou européenne d'**autorisation 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 par : [1], [4]

- La faible acceptation des risques, car les vaccins s'adressent à une population saine et souvent pédiatrique ;
- Le fait que certains programmes de vaccination datent de 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](#)) ;
- 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) ;
- La complexité du calendrier vaccinal avec l'ajout de nouveaux vaccins (accompagné de la peur de la surcharge du système immunitaire) ;
- La balance bénéfice-risque, qui est souvent examinée uniquement au niveau individuel et difficilement au niveau sociétal ;

- Le 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/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 25 mai 2022]. 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>

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 États-Unis. [3], [4], [5], [8]

L'évaluation pré-clinique

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	Faire 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 aveugle et contrôlés contre placebo. Ils permettront d'évaluer la balance bénéfice-risque.	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 État 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]

SOURCES

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-thasan 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>

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 évènement 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'évènement 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 évènements fortuits (**coïncidences**), c'est à dire tout évènement 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, 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 évènements associés à un vaccin récemment introduit ;
- Les MAPI pouvant être dues à une erreur de vaccination ;
- Les évènements importants de cause inexpliquée survenant dans les 30 jours suivant la vaccination ;

- Les évènements 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 bénéfico-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 bénéfico-risque

Quand une association entre une MAPI et la vaccination est établie, le rapport bénéfico-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 personnes exposées inconnu (rendant impossible de connaître le pourcentage de vaccinés concernés). [15], [16]

Il s'agit du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) aux États-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 de différentes manières : [8], [10], [20]

- **Les 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.
- **Les 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 : Clinical Immunization Safety Assessment), 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 remarqués. [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]

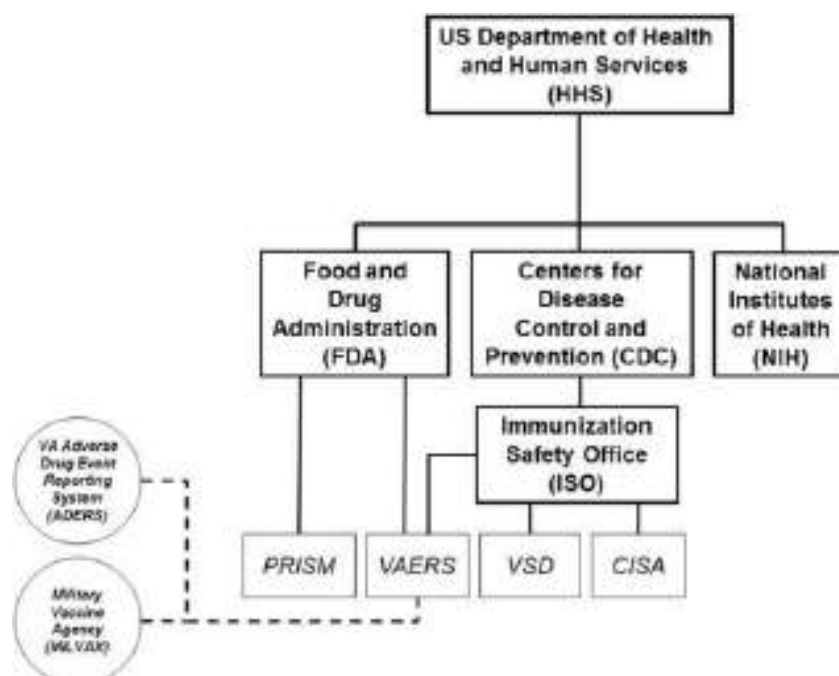
Les professionnels de santé ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspect au CRPV dont ils dépendent. Les **31 CRPV** saisissent les effets indésirables qu'ils reçoivent dans la **base nationale** de pharmacovigilance. Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients peuvent 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).

Les essais cliniques post-AMM et les études de surveillance de phase IV, 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 États-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 a été la détection d'un signal de sécurité pour le vaccin anti-rotavirus dans les 9 mois suivants son homologation, par 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

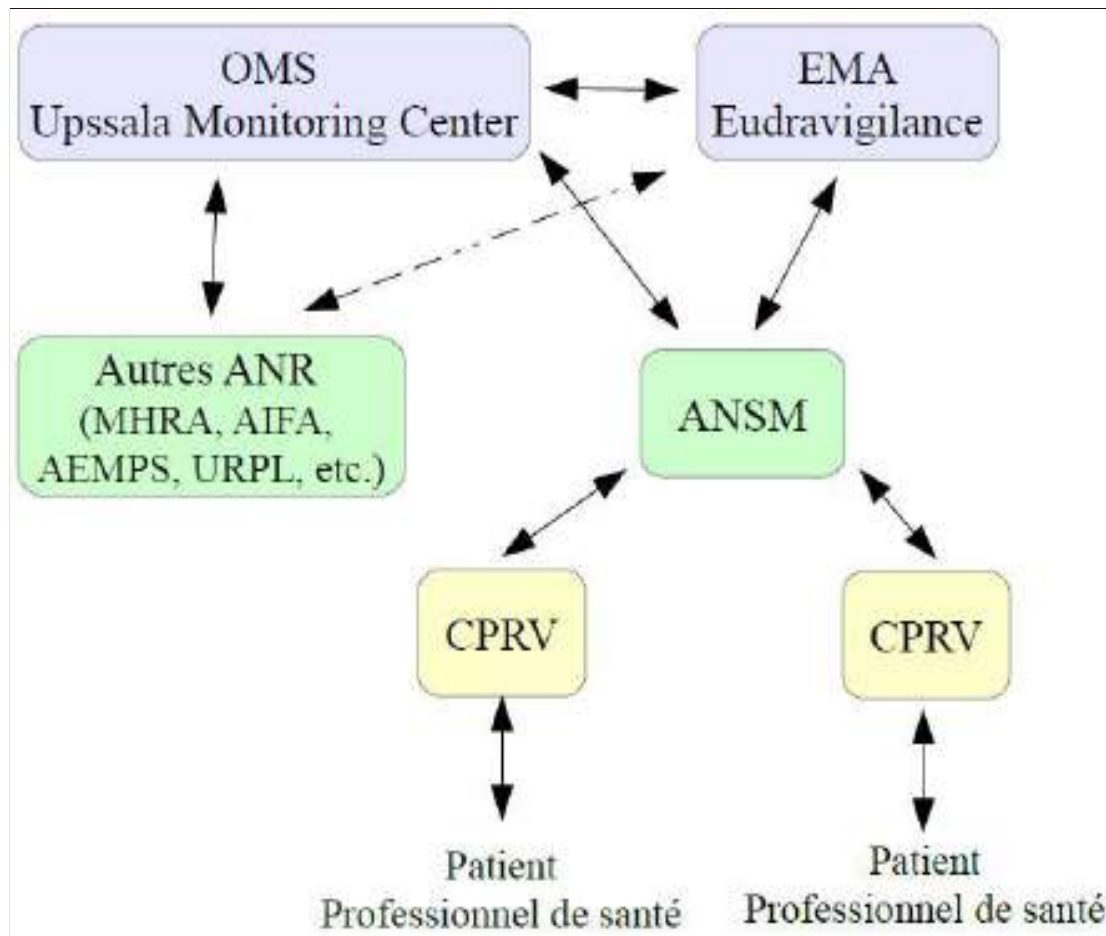
1. Cashman P, Macartney K, Khandaker G, King C, Gold M, Durrheim DN. *Participant-centred active surveillance of adverse events following immunisation: a narrative review. Int Health. 01 2017;9(3):164-76. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○) Revues narratives*
2. Duclos P. *A global perspective on vaccine safety. 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*. 2016;34(52):6672-80.

Littérature grise

17. *aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf
18. *Bulletins des vigilances - ANSM* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://archiveansm.integra.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 25 mai 2022]. 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-safety-training.org/surveillance-des-effets-indesirables-des-medicaments-eim.html>
21. *Surveillance des effets indésirables des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaers.hhs.gov/index.html>
23. *Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>

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]

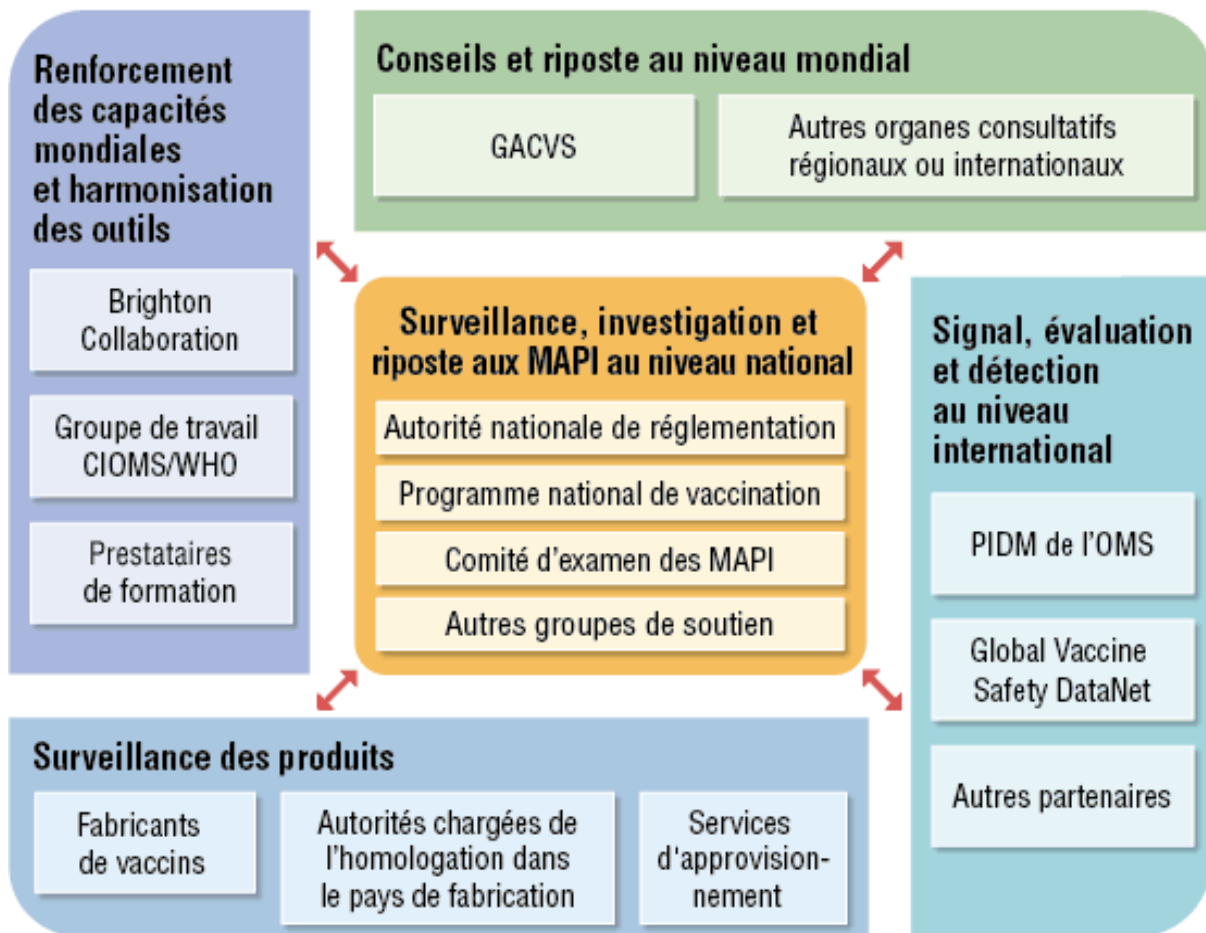
LA PHARMACOVIGILANCE AU NIVEAU INTERNATIONAL

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]

Le PIDM (Programme International De Pharmaco-vigilance 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 2021, plus de 150 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 septembre 2021, elle comptabilisait plus de 28 millions de déclarations d'effets indésirables et plus de 150 pays participent à la collecte des données couvrant 99% 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio>
7. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>

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 bénéfice-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*. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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)*

ANAPHYLAXIE ET VACCINATION

ESTIMATION DE L'ANAPHYLAXIE APRÈS LA VACCINATION

La revue systématique de Dudley et al., publiée en 2020, analyse les preuves scientifiques évaluant les associations causales possibles d'événements indésirables après la vaccination.[3] Cette revue met à jour le rapport de 2012 de l'Institute of Medicine et le rapport 2014 de l'Agency for Healthcare Research and Quality, rapports exhaustifs, à visée gouvernementale, dont le but principal était d'actualiser le Programme national d'indemnisation des victimes de la vaccination.

Dans cette revue, le risque d'anaphylaxie est reconnu comme un événement indésirable lié à la vaccination, grave mais rare (estimé entre 1/100 000 à 1 000 000), plus fréquemment associé avec les vaccins DTP, MMR, Influenza and anti varicelleux, avec un fort degré de certitude. L'association avec le vaccin contre HPV n'a pas été étudiée.

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 :[7]

- 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 antitétanique et diphtérique : **1.6 cas pour un million** de doses ;
- Vaccin anti-Hépatite B : **1.1 pour un million** de doses ;
- Vaccin antigrippal : **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.[8]

Ils sont classés en 4 catégories de preuves : 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. [9]

Grâce à la purification du contenu du vaccin, les réactions allergiques graves sont rares.[6]

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 : [5], [6], [10]

- 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 vaccins :
 - 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 antigrippale est recommandée sans précaution d'administration en cas de réaction urticarienne (bénigne) à l'œuf. De plus, elle est désormais recommandée en cas d'allergie grave à l'œuf sous surveillance médicale rapprochée.[12]
 - Les vaccins cultivés sur fibroblastes de poulet (rougeole, oreillon, rubéole) pour lesquels le risque, en cas d'allergie à l'œuf, est quasi nul.
- Une anamnèse suggérant une réaction de type anaphylactique doit conduire à la réalisation d'un **bilan allergologique**. [9]

En revanche, ne sont pas des contre-indications absolues : [9]

- 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 :[6], [9]

- **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 **antihistaminique** 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 allergique et les réactions anaphylactiques. [2]

- Récurrence des évènements de type allergiques : dans les 8 études (594 patients) où une nouvelle vaccination est pratiquée chez des patients ayant eu un évènement allergique, le risque de récurrence de l'évènement 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 revaccination.
- 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], [9]
- 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 vagales (à risque de traumatisme secondaire à la chute) ont lieu dans les 15 premières minutes. [5]

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.

En ce qui concerne la gélatine, la revue systématique de jiang et al., publiée en 2019, recense 49 cas d'anaphylaxie post vaccinale dans la littérature, principalement liées au vaccin ROR, mais aussi celui du zona, de la typhoïde et de la varicelle.[4] La gélatine est ajoutée aux vaccins car c'est un ingrédient peu coûteux qui permet une plus grande stabilité à la chaleur, ce qui permet la distribution des vaccins dans les pays en développement qui ne disposent pas de chaîne du froid. Des études menées par des groupes américains et finlandais ont rapporté qu'environ 27 % des enfants présentant des réactions systémiques au vaccin ROR présentaient des anticorps IgE spécifiques à la gélatine. Cette prévalence chez les enfants présentant des réactions systémiques au vaccin ROR a été signalée comme étant 92 % au Japon, ce qui suggère une possible prédisposition génétique. Des cas d'allergie à la viande rouge sont décrits dans la littérature, avec des taux significatifs de Co-sensibilisation rapportés.

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], [6], [11]

Vaccin	(Euf	Gélatine	Antibiotiques	Levure	Latex
Grippe	Oui	Oui (Fluenz Tetra)	Oui		
Polio inactivé injectable			Néomycine		
Rougeole - Oreillon - Rubéole	Quasi oui	Oui (MÉR Vax Pro)	Néomycine		
Varicelle		Oui (Varivax)	Néomycine		
Meningate (méningocoque C)					Oui
Infanrix Hexa* et Hexyon*			Polymyxine, Néomycine Streptomycine (Hexyon)	Oui	
Gardasil* et Gardasil 9* (HPV)				Oui	
Engerix B*				Oui	
HE Vax Pro*				Oui	Oui

SOURCES

Revue systématique

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 ●●○)
3. Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, Orenstein WA, O’Leary ST, Limaye RJ, et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. *Lancet Infect Dis*. mai 2020;20(5):e80-9. (Prisma ●●○ ; Amstar ●○)
4. Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. oct 2019;123(4):366-74. (Prisma ●○○ ; Amstar ●○)

Littérature grise

5. *General Recommendations on Immunization* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>
6. *GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
7. OMS | Fiches d’information de l’OMS sur les fréquences des réactions post vaccinales [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rates_Guide_FR.pdf
8. Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
9. Vaccination des personnes allergiques [internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Vaccination-des-personnes-allergiques>
10. Une allergie aux œufs est-elle une contre-indication à la vaccination? [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
11. Mesvaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
12. 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 25 mai 2022];67. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.html>

LES INFORMATIONS CONTRADICTOIRES

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.

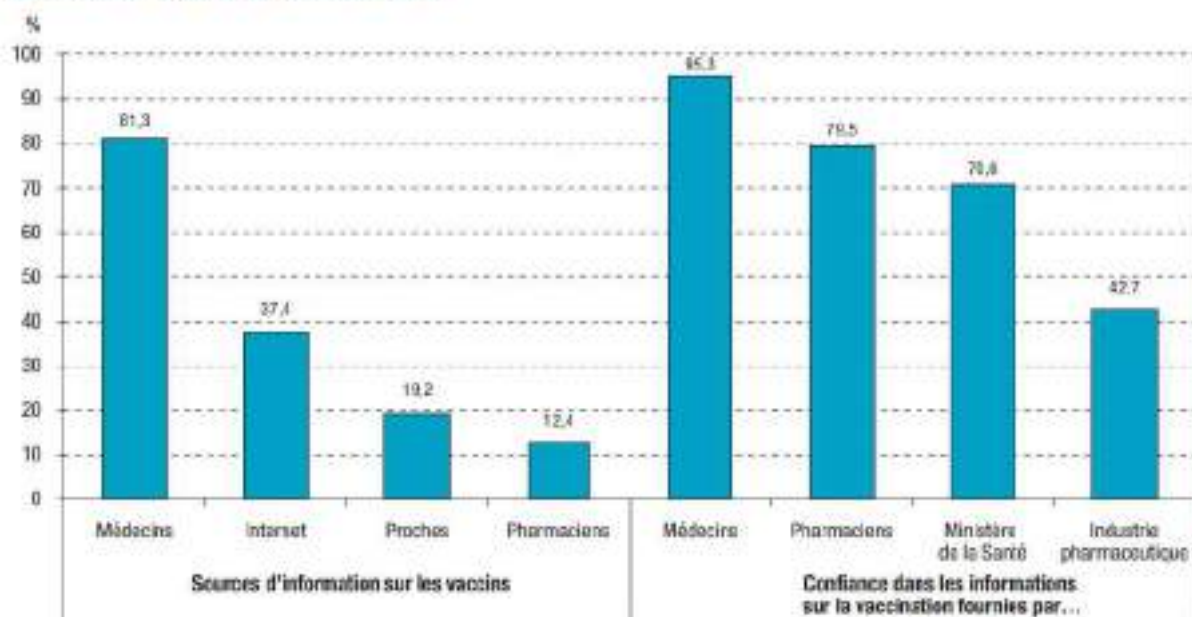
LE RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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]

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.

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 ait la 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 : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
- Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- 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 immunization : <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) : <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/global-advisory-committee-on-vaccine-safety>
- Avis et rapports du HCSP : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports?Annee=&Langue=&Type=a&MC0=416&MC1=416+&MC2=>
- ECDC - European Center 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/>
- Infovac-France : <https://www.infovac.fr/l-hesitation-vaccinale>
- 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 :
https://www.who.int/fr/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1

COMMUNIQUER AVEC UN PATIENT HÉSITANT

Voir l'article sur *la communication avec un patient hésitant*

SOURCES

Revue systématique

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 ●○)

Revue narrative

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 inexacts, ce qui peut accentuer l'hésitation à se faire vacciner.[4][17]

INTERNET, LES RÉSEAUX 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 effectuer des recherches sur internet à ce sujet, et 11.7% s'informent uniquement sur internet.[18] 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.[12]

Le rôle d'internet dans la production et la diffusion de l'information

La revue narrative de Wawrzuta et al., publiée en juin 2021 évalue le contenu anti-vaccin disponible sur internet. Les anti-vaccins créent un contenu qui suscite plus de réactions positives (j'aime, partages, retweets) sur les réseaux sociaux (particulièrement Youtube et Instagram) que les messages pro vaccin. Afin de décourager, les messages diffusés décrivent les vaccins comme nocifs, soulignent leurs effets secondaires en omettant de parler de l'efficacité de la protection qu'ils offrent. Les autorités de santé publique doivent surveiller en permanence les réseaux sociaux afin de limiter au maximum cette diffusion d'information erronée, facile d'accès. En effet, le nombre élevé de likes et de partages de contenu anti-vaccin présente le danger que les utilisateurs ordinaires trouvent ces informations plus facilement et les considèrent comme plus fiables que les messages pro-vaccins. [9]

La revue systématique de Suarez et al., publiée en janvier 2021 a pour objectif d'identifier les principaux sujets de désinformation sur la santé sur différentes plateformes de médias sociaux. Au total, 69 études ont été incluses. 22 études soit 32% portaient sur les vaccins. Les résultats retrouvent un taux élevé de désinformation au sujet des vaccins (43 %), et ce notamment au sujet du vaccin contre le virus du papillome humain. [7]

La revue systématique de Sánchez et al., publiée en juillet 2020 a pour objectif d'analyser les informations des mouvements anti-vaccin publiées sur les réseaux sociaux YouTube, Twitter et Facebook. Les résultats sont les suivants : [8]

- A propos du réseau twitter : une étude indique qu'environ 12% des sites Web avec du contenu sur les vaccins partagés sur Twitter ont une faible crédibilité. Les messages anti-vaccin sont diffusés sous forme d'histoires personnelles abordant le plus souvent les risques et composants des vaccins. Néanmoins, les tweets et les utilisateurs pro-vaccins sont plus présents sur Twitter que les tweets et les utilisateurs anti-vaccin.
- A propos du réseau Facebook : Des groupe « pro-science » tentent de diffuser des informations sur les vaccins qui seraient cachées au grand public. En termes d'interaction, les commentaires en faveur de la vaccination reçoivent plus de "j'aime" que ceux contre. Comme sur Twitter, les utilisateurs d'antivaccins ont basé leurs publications et commentaires sur des histoires personnelles.
- A propos de YouTube : les vidéos les plus regardées sur les vaccins concernent des histoires personnelles qui ont eu plus de vues que les vidéos des agences de santé.

Les auteurs concluent que Twitter semble être le réseau social le plus utilisé par le mouvement anti-vaccin. Les groupes anti-vaccins utilisent les réseaux sociaux pour diffuser des informations sur la santé, créant leur propre contenu sans aucune preuve pour confondre les utilisateurs qui accèdent à leurs pages. Pour ce faire, ils utilisent la plupart du temps des histoires présumées d'enfants ayant subi des effets secondaires pour émouvoir les lecteurs afin de les convaincre de l'effet néfaste de la vaccination.

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.**[13] De ce fait, les informations relatives à la vaccination ont changé avec internet [12] :

- 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.[12]
- Google **oriente l'individu vers certains contenus**, car les résultats affichés en premier sont plus susceptibles d'être consultés.[12] 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.[16]

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.[12]

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 difficiles à comprendre. Enfin, Internet est le fief des lobbyistes anti-vaccinaux qui l'utilisent activement pour diffuser leurs messages.[12]

Fiabilité de l'information sur internet

La fiabilité de l'information sur internet pose des problèmes car de nombreux sites contiennent des informations erronées ou inexactes, 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 "inexactes"** varie 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 tirées 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.[14]

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.[16] 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 : [10][13][15][16]

1. **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 connaissances sur la vaccination qui ont des termes de recherche moins précis ce qui les conduit à davantage de contenus anti-vaccins. 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%.
2. Les réseaux sociaux (comme Facebook©) **hébergent des centaines de groupes anti-vaccins.**
3. 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 vidéos 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 : [10][13][15][16]

- 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 : [11][13][15][16]

- 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 **incite 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.[16]

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 enfants de 1 à 15 ans ont reçu la vaccination ROR, contre 84.6% parmi ceux qui se renseignent exclusivement sur internet ($p < 0.001$).[18]

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 : [10][15][16]

- **La navigation sur des sites anti-vaccins peut modifier les comportements :**
 1. 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.
 2. 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.
- **Repérer les informations inexactes n'est pas toujours facile :**

1. 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 présentés 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.
2. De plus, les informations négatives reçoivent plus d'attention et sont perçues plus crédibles que les informations positives.[19]

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 MÉDIAS 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.[12]

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 inexactes ou incomplètes. Une étude précédant cette revue a constaté que 70% des informations sur la santé diffusées à la télévision étaient inexactes, 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 inexactes. 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.^[20] 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. ^[20]

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 RÔLE DE L'ENTOURAGE

La famille et les amis sont amenés à conseiller ou non la vaccination 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.^[18] 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 pas de prouver statistiquement une influence, toutes montrent que les traditions, croyances et comportements des grands-parents concernant la vaccination peuvent influencer 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 exerçant 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 exercent 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 ●●○)
7. Suarez-Lledo V, Alvarez-Galvez J. Prevalence of Health Misinformation on Social Media: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 20 janv 2021;23(1):e17187. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)
8. Ortiz-Sánchez E, Velando-Soriano A, Pradas-Hernández L, Vargas-Román K, Gómez-Urquiza JL, Cañadas-De la Fuente GA, et al. Analysis of the Anti-Vaccine Movement in Social Networks: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 27 juill 2020;17(15):E5394. (Prisma ●●○; Amstar ●●○)

Revue narrative

9. Wawrzuta D, Jaworski M, Gotlib J, Panczyk M. Characteristics of Antivaccine Messages on Social Media: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 4 juin 2021;23(6):e24564.
10. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919
11. Evrony A, Caplan A. The overlooked dangers of anti-vaccination groups' social media presence. *Hum Vaccin Immunother*. 03 2017;13(6):1-2.
12. 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.
13. 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.
14. Patel PR, Berenson AB. The internet's role in HPV vaccine education. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1166-70.
15. 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.

16. Betsch C. *Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions*. *Euro Surveill*. 28 avr 2011;16(17).

Littérature grise

17. Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. *Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature*. 2014;66.
18. *Baromètre santé 2016* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2016>
19. *Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises*. :50.
20. *06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 :**
 - a. Internet peut fournir des informations fiables permettant de mieux informer les patients sur leur santé, de les aider à faire des choix éclairés et de participer à la prise de décision partagée avec leur médecin (car les parties possèdent les connaissances).
 - b. Avoir une utilisation plus efficace du temps de la consultation (donner des informations approfondies car les informations de bases ont été acquises).

- c. Internet peut compléter les informations données par le médecin après la consultation.
2. **Atteindre des populations spécifiques :**
 - a. Les adolescents, les plus actifs sur les nouvelles technologies, peuvent être l'objet d'interventions de santé publique via le Web 2.0.[3]
 - b. 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.
 - c. 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 œuvre 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.
- Éviter 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 À RECONNAÎTRE 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”
- La recherche d'informations médicales sur internet

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.

CONNAÎTRE LES CRITÈRES POUR ÉVALUER LA FIABILITÉ 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 nombre de codes de conduites des sites médicaux. Il en existe plusieurs parmi lesquels on retrouve : [2][7]

- HONcode : c'est le label de qualité le plus connu, élaboré par la 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).

Évaluer la source d'information :

- Rechercher qui est l'émetteur du site : s'agit-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 identifiée *.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 ?

Évaluer 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.

*Évaluer la **présentation** de l'information :*

- Les auteurs utilisent-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 c'est 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 ÉVALUER LA QUALITÉ D'UN SITE INTERNET SUR LA SANTÉ

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'outil 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'intérêt, la 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 visualisés etc.
- Les aspects déontologiques : secret médical ;
- L'accessibilité : adresse intuitive du site, accessible dans les moteurs de recherche etc.

APPRENDRE À EFFECTUER UNE RECHERCHE DE QUALITÉ

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

Revue systématique

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 ●○○)*
Revue 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. Innovationsn 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
6. *S'informer* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/S-informer>
7. *evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf
8. *HON-depliant-patient_fr.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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* [Internet]. [cité 25 mai 2022].
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 DÉCISION 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'HÉSITATION 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]

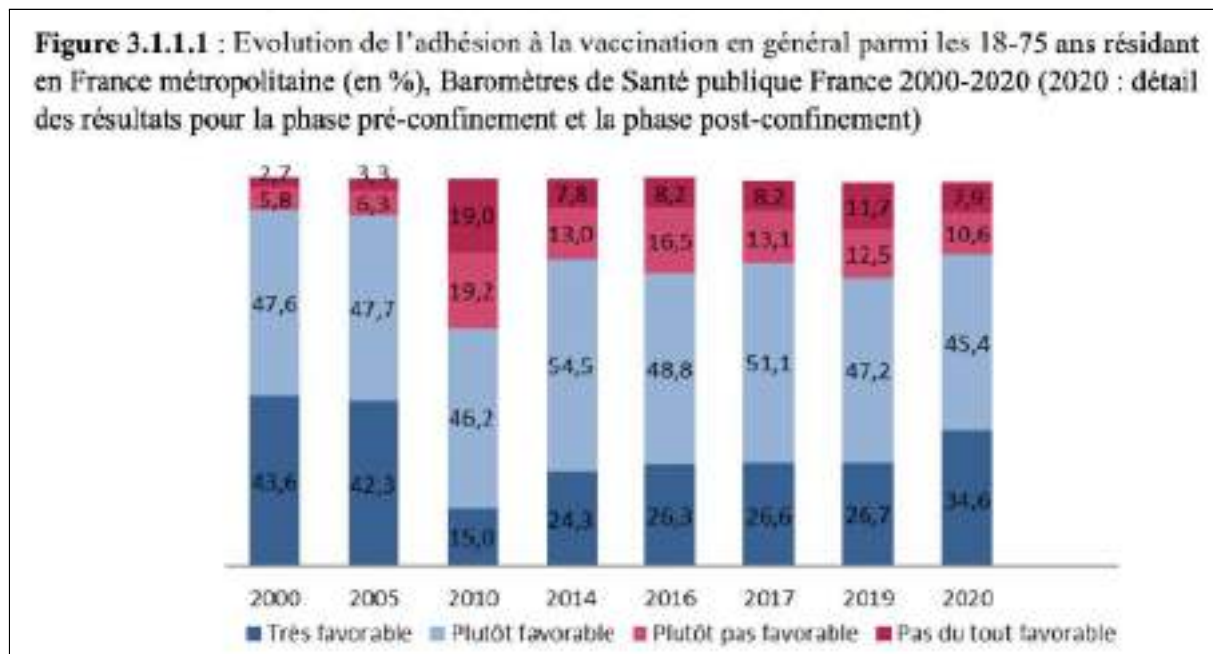
- **“La complaisance”** : correspond au fait que le risque perçu de la maladie est faible et que la vaccination n'est pas considérée comme une action préventive nécessaire. Cette complaisance augmente si d'autres priorités de santé ou de vie semblent plus importantes pour l'individu.
- **“Les commodités”** : 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 XXI^e 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 2019 réalisée par Santé Publique France, **24.2% des 18-75 ans interrogés sont défavorables à la vaccination en général** alors qu'ils n'étaient que 8.5% en 2000. Cependant, depuis 2020, l'adhésion semble s'améliorer : pour la première fois depuis 2010, plus d'un tiers de la population se dit très favorable à la vaccination. Dans l'ensemble, 80% de la population se dit globalement favorable. [8],[10]



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]

De même, l'opinion des français à l'égard de l'extension vaccinale des 11 vaccinations a été suivie. Elle est passée de 49% de personnes favorables en novembre 2017 à 66% en novembre 2020. [10]

Parmi les raisons évoquées par les personnes pas totalement convaincues par l'obligation vaccinale des jeunes enfants, les réticences exprimées en novembre 2020 restent similaires à celles de 2019. Elles s'organisent en trois types d'arguments principaux :

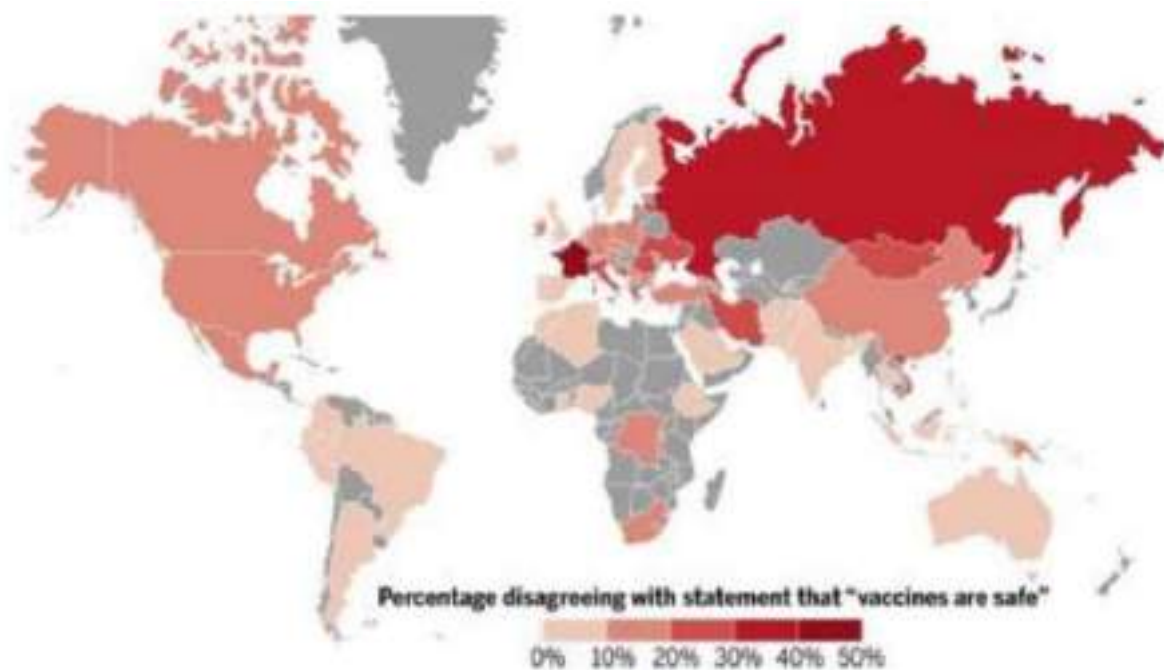
- En premier lieu, les « inconnues sur les effets des vaccins », réelles ou supposées : ce doute ou ce manque de certitudes ou d'informations est ainsi cité par 39 % des publics peu ou pas favorables à l'obligation ;
- En second lieu, un positionnement lié au souhait de promouvoir « la liberté de choix individuelle », plutôt que l'obligation, est citée par 31 % de ces publics ;
- Enfin, les « effets secondaires » des vaccins inquiètent 32 % de ces publics.

En retrait par rapport à 2019, l'idée selon laquelle « c'est l'industrie pharmaceutique qui pousse à la vaccination obligatoire » reste toutefois un argument exprimé par un quart des publics peu ou pas favorables à l'obligation vaccinale (24 % de citations, en baisse de 9 points).

À noter enfin que la préférence pour les médecines dites « alternatives » en lieu et place de la vaccination, ou le refus de l'obligation en raison de convictions religieuses, restent des arguments extrêmement minoritaires, n'étant cités que par respectivement 9 % et 3 % de ces publics. [10]

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]

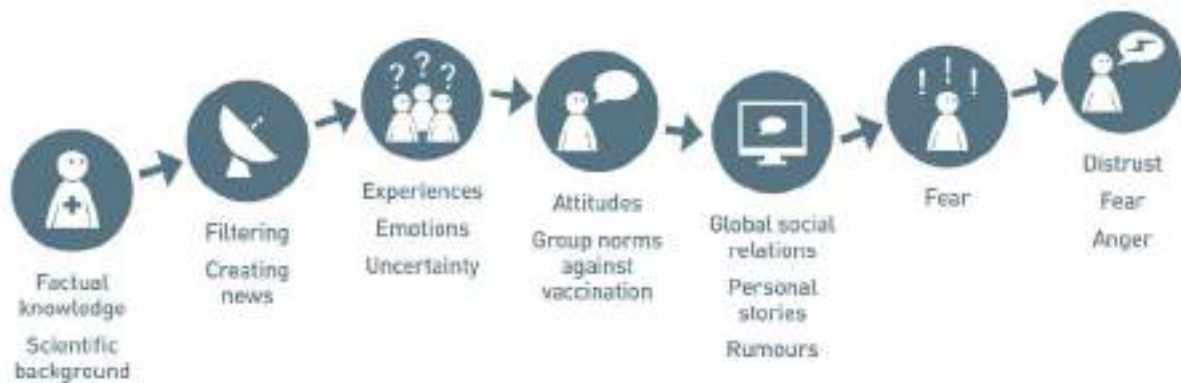
L'hésitation vaccinale dans le monde (issu d'un document de la cour des comptes disponible en ligne) : [7]



Source : Larson et coll. 2016. *EBioMedicine*, 12, 295-301. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey*.

LES POLÉMIQUES 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]



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, à la suite d'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 : à la suite des 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 groupes 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

1. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. *The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine*. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919.
 2. 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.
 3. Betsch C. *Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions*. *Euro Surveill*. 28 avr 2011;16(17).
 4. 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.
- Littérature grise*
5. OMS | Vaccination [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr>
 6. *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
 7. *06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
 8. *Baromètre santé 2016* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2016>
 9. *Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cmpmu.fr/wp-content/uploads/2019/11/RaisonsObligationsvaccinalesCDeuiss on.pdf>
 10. *Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]*. [cité le 29 mai 2022]. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf?fbclid=IwAR2NEJmd7LABdljCdt-iD91IDlofNk-nDQ2CikyD2TxvOpqQcQz1IG4fzKE

A PROPOS

Objectif du site web

Le constat

La vaccination est considérée comme l'un des meilleurs outils de prévention en santé publique [14] : l'OMS estime qu'elle permet d'éviter entre 2 et 3 millions de décès par an.[1]

Pourtant, les vaccins sont fréquemment remis en cause : la France est l'un des pays où la proportion de **messages négatifs sur la vaccination à travers les médias** est particulièrement élevée.[2] Plusieurs polémiques vaccinales (souvent non avérées) ont été largement diffusées dans les médias.[6][12] **Internet et les réseaux sociaux** jouent un rôle majeur dans cette diffusion. Leur accessibilité universelle permet aux individus “non experts” de diffuser l'information à très grande vitesse, avec souvent des contenus plus subjectifs et émotionnels liés à la vaccination.[2] De plus, internet est activement utilisé par les **lobbyistes anti-vaccinaux** afin de diffuser leurs messages.[3]

Cela provoque une **perte de confiance grandissante** de la population à l'égard de la vaccination.[6] Selon le baromètre Santé Publique France, 20% des personnes sont défavorables à la vaccination en 2020 alors qu'ils étaient moins de 10% en 2000.[11] Les récents évènements en France sur l'indisponibilité du DTP seul [7] suivie de l'élargissement de l'obligation vaccinale en 2018 [8] relancent de nombreux débats sur la vaccination.

Ce concept “*d'hésitation vaccinale*” des patients est désormais bien connu. Plusieurs études, dont celle du SAGE [9] et une thèse publiée en 2014 [10] ont recensé les **nombreux freins à la vaccination**.

La place des professionnels de santé est majeure : les médecins restent la principale source d'informations (et la plus fiable) concernant la vaccination selon les patients.[2][5][6] La montée de l'hésitation vaccinale les amène donc à être de plus en plus confrontés à leurs questions.[6] Les professionnels de santé présentent des **difficultés à répondre aux freins du patient** pour plusieurs raisons : contrainte de temps, charge de travail, manque de formation et difficulté des recherches documentaires. [5][6][13]

Si internet peut influencer sur l'hésitation vaccinale, il est aussi l'occasion de fournir des ressources précieuses, en particulier des **outils à jour** auprès des professionnels de santé afin de **les aider à répondre aux réticences des patients**. [4][5]

Les objectifs de VaccinClic

L'objectif de *VaccinClic* est d'apporter des informations scientifiques fiables de manière indépendante et objective aux professionnels de santé pour répondre aux doutes du patient sur la vaccination. Depuis juin 2022, il permet également de mettre à disposition des fiches d'information patient répondant spécifiquement à un frein à la vaccination.

Cet objectif principal sous-tend des objectifs secondaires :

- Un **contenu scientifique valide et fiable** : pour lequel le choix de la réalisation d'une revue systématique de la littérature a été pris, associé aux avis des autorités référentes.
- Un **contenu objectif** : tous les résultats des études, en faveur ou non de la vaccination, sont présentés.
- Un site **indépendant et libre d'accès** : le site présente une indépendance financière et intellectuelle. Il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique. Il est libre d'accès et gratuit.
- Un site **pratique et utilisable** en consultation : optimisation du design et de l'ergonomie.
- Un site **mise à jour régulièrement**, afin de faire face aux questions des patients.
- Un site évalué par les professionnels de santé eux-mêmes, afin de poursuivre son amélioration.

SOURCES

1. OMS | Vaccination [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
2. 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. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mai 2016;46(3):117-22.
3. 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.
4. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother*. 1 août 2013;9(8):1755-62.
5. 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.

6. 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.
7. Vaccination obligatoire [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur: <http://www.conseil-etat.fr/Actualites/Communiqués/Vaccination-obligatoire>
8. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire. 2018-42 janv 25, 2018.
9. Strategies for addressing vaccine hesitancy - a systematic review [internet]. OMS. Disponible sur :<file:///D:/Users/legra/Downloads/WER9720-eng-fre.pdf>
10. MAHE isabelle, Dr Bismuth, Dr Attard. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66
11. *synthese_obligations_vaccinales_-_2021.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_obligations_vaccinales_-_2021.pdf
12. *sante-action-423.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:file:///D:/Users/legra/Downloads/152048_sante-action-423.pdf
13. CLEMENT PERRIN S. Quels sites internet utilisent les médecins généralistes en consultation ? Université de Bordeaux; 2016
14. Ten Great Public Health Achievements --- Worldwide, 2001--2010 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a5_addinfo.htm

Qui sommes nous ?

Les administrateurs du site (comité éditorial)

- De novembre 2018 à mai 2019 : Antoine ANDRE et Corentin MERLE, médecins généralistes, anciens internes de la faculté de médecine de Lille - Université de Lille dans le cadre de leur travail de thèse.
- Depuis mai 2019 : Pauline BALDYSIAK, Fleur BERTRAND et Justine LEGRAND, médecins généralistes, anciennes internes de la faculté de médecine de Lille - Université de Lille dans le cadre de leur travail de thèse.

Les auteurs des pages

A. ANDRE et C.MERLE ont créé le site et réalisé l'ensemble de la rédaction du contenu scientifique présenté.

P.BALDYSIAK Pauline, F.BERTRAND et J.LEGRAND ont mis à jour l'ensemble des données disponibles sur le site et ont créé une rubrique "fiches-patient".

La relecture des données a été réalisée par le Dr A. TILLY, médecin généraliste, maître de conférence associé de médecine générale et directrice de la thèse.

Nous contacter

Pour toutes informations, réflexions, commentaires, n'hésitez pas à joindre les administrateurs et auteurs de VaccinClic à l'adresse mail suivante : thesevaccinlic@gmail.com.

Financement et conflits d'intérêts

Financement

Les auteurs et administrateurs du site déclarent n'avoir reçu **aucun financement** pour la réalisation de VaccinClic, issu d'un travail de thèse.

Le site bénéficie d'une indépendance financière totale et est entièrement **indépendant de l'industrie pharmaceutique**.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir **aucun conflit d'intérêts**. Les auteurs ont pris soin de présenter les données de la manière la plus objective possible. Le site bénéficie d'une indépendance intellectuelle totale.

Pour voir les liens d'intérêts : <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

Publicité

Le site vaccinlic.com n'accueille **aucune forme de publicité**.

Méthodologie de recherche

MÉTHODE DE RECHERCHE DU SITE INTERNET

Sources

Une revue de littérature a été réalisée en se basant sur les critères d'élaboration d'une revue systématique. 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. Les revues proposées dans l'onglet « articles reliés » de Pubmed, ainsi que les revues citées dans les revues incluses, quand celles-ci répondaient aux critères d'inclusion ont été incluses.

La recherche a été complétée avec la **littérature grise scientifique** en incluant les avis des autorités de santé et des autres autorités compétentes.

Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion :

Une première recherche a été menée par A. ANDRE et C.MERLE jusqu'au 31 octobre 2018. Une mise à jour a été réalisée par P.BALDYSIAK Pauline, F.BERTRAND et J.LEGRAND jusque 31 mars 2022.

Le protocole défini ici a été élaboré **préalablement**. Les **revues systématiques et méta-analyses ont été incluses**, 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 la vaccination. Seules les revues portant sur les vaccins recommandés en population générale ont été incluses. Les publications en français et en anglais ont été sélectionnées. Seules les études effectuées sur les humains ont été incluses (sauf pour le sujet sur l'expérimentation animale).

- Nous avons considéré comme *systématique* toute revue ayant une partie méthodologie incluant au minimum les méthodes de recherche avec une approche systématique. Nous avons considéré comme *narrative* toute revue avec une méthodologie non systématique ou dont nous n'avons pas de méthodologie disponible lors de la lecture de l'article. Les auteurs n'ont pas été contacté pour obtenir plus d'informations sur leurs méthodes de recherche.

- Pour les sujets évaluant l'efficacité ou les effets secondaires d'une intervention : nous avons gardé uniquement les revues ayant une approche systématique. Ceci permet 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, nous avons inclus les revues narratives 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 méthodologie 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
<p>L'efficacité des vaccins</p> <p>L'efficacité des méthodes alternatives</p> <p>Les contre indications à la vaccination</p> <p>Les méthodes pour faciliter l'accès à la vaccination</p> <p>La peur des composants du vaccins</p> <p>Les adjuvants</p> <p>Le risque de diabète de type 1</p> <p>Le risque de sclérose en plaques</p> <p>Le risque de syndrome de Guillain Barré</p>	<p>Les barrières religieuses</p> <p>L'expérimentation animale</p> <p>Les méthodes de surveillance</p> <p>La communication avec un patient hésitant</p> <p>La politique vaccinale</p> <p>Les ruptures de stock</p> <p>Les conflits d'intérêts et le lobbying</p> <p>Les capacités du système immunitaire du nourrisson</p>

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	
La difficulté à avoir un rendez-vous	

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

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, nous avons exclu :

- Les articles dont le texte n'était pas disponible gratuitement via l'accès fourni par l'université 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.

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) disponible sur le **CISMEF** (Catalogue des Index des Sites Médicaux Francophones). Des combinaisons de mots clés ont été utilisées pour trouver les revues pertinentes. Par exemple, pour la sélection des revues systématiques et méta-analyses sur l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique, les mots clés suivant ont été utilisés : (efficacy OR effectiveness OR impact) AND (pneumococc* OR PCV* OR (Streptococcus pneumoniae)).

Sélection des études

Lors de la première revue de littérature réalisée par A. ANDRE et C.MERLE :

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 était demandé.

Lors de la mise à jour de la revue de littérature réalisée par P.BALDYSIK Pauline, F.BERTRAND et J.LEGRAND :

- Sélection des études sur le titre puis sur le résumé, réalisée de façon indépendante par FB et une autre thésarde (PB ou JL).
- Comparaison des listes d'articles sélectionnés sur le résumé. Les articles n'ayant été sélectionnés que par une des deux thésardes ont fait l'objet d'une discussion quant à leur éligibilité. En cas de désaccord persistant, l'avis d'une tierce personne (PB ou JL) a été sollicité.
- Le texte intégral des articles sélectionnés sur le résumé a été analysé par FB.

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. Nous avons systématiquement extrait : le design de l'étude, la date de publication, l'objectif de l'étude, les principaux résultats statistiques et la taille de l'échantillon quand ils 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 était demandé après discussion.

Évaluation du risque de biais

L'évaluation de **validité méthodologique** a été effectuée à partir de l'échelle **PRISMA** ("Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses"). [1] 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**. [2] 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)

Synthèse des données

Nous avons effectué une synthèse **narrative** des résultats. Aucune synthèse quantitative (sous forme de méta-analyse) n'a été réalisée. De même, nous n'avons effectué aucune analyse complémentaire (comme les analyses en sous groupe ou les calculs d'hétérogénéité).

Principales limites de la méthode

Nous ne pouvons pas exclure un **biais de sélection** étant donné les restrictions de notre recherche (notamment la restriction d'accès en incluant uniquement les revues disponibles en texte intégral via le service de documentation de l'université de Lille). De plus, les auteurs n'ont pas été contactés pour obtenir des informations complémentaires (entraînant l'exclusion de certaines études potentiellement éligibles).

Les biais d'interprétation ont été limités par le respect de la retranscription des données et l'absence d'avis personnel émis.

CAHIER DES CHARGES DU SITE INTERNET

La construction du site a respecté un **cahier des charges** inspiré des critères du **Net Scoring*** [3], définissant les critères de qualité de l'information de santé sur l'Internet. Ce score est composé de 49 critères, classés en 8 catégories : la crédibilité, le contenu, les liens, le design, l'interactivité, les aspects quantitatifs, les aspects déontologique et l'accessibilité.

La charte graphique a été réalisée par le comité éditorial.

MÉTHODE DE RECHERCHE DES FICHES PATIENT

Stratégie de recherche

Deux réunions ont été réalisées afin de recueillir les attentes des médecins généralistes et des pédiatres concernant l'élaboration de fiches d'information patient répondant à un frein exprimé en consultation. Ces réunions ont été réalisées selon la technique de recherche qualitative du groupe nominal.

Une réunion de synthèse réunissant médecins généralistes et pédiatres, ayant participé aux groupes nominaux a été réalisée afin de clarifier les idées et discuter du visuel des fiches.

Population

Les médecins généralistes et les pédiatres ayant participé à l'étude exerçaient dans le Nord-Pas-De-Calais. Ils ont été recrutés par mails. Ils ont accepté de participer à l'étude sur la base du volontariat.

Organisation des réunions

La pandémie de COVID-19 a nécessité la réalisation de la réunion en distanciel sous forme de visioconférence via la plateforme ZOOM accessible depuis l'espace numérique de travail de la faculté de Lille. Les visioconférences ont été enregistrées pour faciliter la retranscription a posteriori.

CONCEPTION DES FICHES PATIENT

Création de 7 fiches patient

7 fiches patient ont été créées pour répondre scientifiquement à un frein exprimé par le patient en consultation :

- Fiche - Adjuvants et autres composants d'un vaccin
- Fiche - Utilité du vaccin hexavalent
- Fiche - Utilité du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
- Fiche - Fonctionnement d'un vaccin et de l'immunité collective
- Fiche - Vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaque : la controverse
- Fiche - Vaccination contre la grippe : utilité et effets indésirables
- Fiche - Vaccination contre les infections aux papillomavirus humains

Cahier des charges

La construction des fiches a respecté un **cahier des charges** inspiré :

- Du guide édité par la HAS « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé » ; [4]
- De la grille d'évaluation de document d'information patient éditée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ; [5]
- Ainsi que de la fiche intitulée « Comment rédiger un support d'information pour la santé lisible et compréhensible ? » réalisée par l'association belge Cultures & santé en collaboration avec Santé publique France.[6]

Participation d'une graphiste

Le travail de création des fiches a été réalisé en collaboration avec une graphiste indépendante, Blanche Bertrand-Hue diplômée en 2019 de l'École Supérieure d'Art et de Design Le Havre-Rouen.

SOURCES

1. *critères-PRISMA.pdf* [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <http://mediamed.unistra.fr/dmg/wp-content/uploads/2015/06/crite%CC%80res-PRISMA.pdf>
2. *efficacite_des_methodes_de_mise_en_oeuvre_des_recommandations_medicales.pdf* [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/efficacite_des_methodes_de_mise_en_oeuvre_des_recommandations_medicales.pdf
3. *Évaluation de la qualité des sites e-santé et de la qualité de l'information de santé diffusée sur Internet* [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf
4. *elaboration_doc_info_patients_rap.pdf* [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/elaboration_doc_info_patients_rap.pdf
5. *ELE EVA-OUT 7715.pdf* [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: http://www.stes-apes.med.ulg.ac.be/Documents_electroniques/EVA/EVA-OUT/ELE%20EVA-OUT%207715.pdf
6. *User S. Fiche Lisa 1 - Comment rédiger un support d'information pour la santé lisible et compréhensible?* [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cultures-sante.be/nos-outils/fiches-lisa/item/475-comment-rediger-un-support-d-information-pour-la-sante-lisible-et-comprehensible.html>

Mentions légales

PRÉSENTATION DU SITE

Ce site est **exclusivement destiné aux professionnels de santé**. Les données issues de ce site internet ne se substituent pas à la responsabilité de décision et de prescription du prescripteur. Les informations contenues sur le site www.vaccinlic.com sont mentionnées à titre indicatif et ne remplacent pas les conseils d'un professionnel de santé.

L'utilisateur reconnaît être pleinement informé que les informations contenues sur le site n'ont pas vocation, de quelque manière que ce soit à :

- donner un avis médical ou fournir un diagnostic,
- remplacer la consultation, l'avis ou les recommandations d'un professionnel de santé,
- promouvoir ou recommander l'utilisation de produits.

La présentation des informations dans le site www.vaccinclinic.com n'est pas adaptée au **grand public**. En aucun cas il ne constitue une référence à l'usage des patients. Si vous avez des questions sur la vaccination, parlez-en avec un professionnel de santé.

Les informations issues des études citées sur le site www.vaccinclinic.com (dans le cadre du droit de citation et du travail de thèse) ne se substituent pas à la lecture complète des articles ou des recommandations. Cette lecture reste indispensable pour l'interprétation et la compréhension des informations citées.

Propriétaires, créateurs, auteurs et webmaster : Mr Antoine ANDRE, Mr Corentin MERLE, Mme Pauline BALDYSIAK, Mme Fleur BERTRAND et Mme Justine LEGRAND.

E-mail : thesevaccinclinic@gmail.com.

Comité éditorial : Mr Antoine ANDRE, Mr Corentin MERLE, Mme Pauline BALDYSIAK, Mme Fleur BERTRAND et Mme Justine LEGRAND et Dr Anita TILLY.

Hébergeur : Siteground, Madrid, Espagne.

CONDITIONS GÉNÉRALES D'UTILISATION

L'utilisation du site www.vaccinclinic.com implique l'acceptation pleine et entière des conditions générales d'utilisation ci-après décrites. Ces conditions d'utilisation sont susceptibles d'être modifiées ou complétées à tout moment, les utilisateurs du site www.vaccinclinic.com sont donc invités à les consulter de manière régulière.

Accès et mise à jour

Ce site est normalement accessible à tout moment aux utilisateurs professionnels de santé. Une interruption pour raison de maintenance technique peut être toutefois décidée par www.vaccinclinic.com. De plus, les auteurs du site www.vaccinclinic.com se réservent expressément le droit de modifier en partie ou en totalité le contenu de ce site, de le supprimer ou d'en suspendre temporairement la diffusion, et ce à tout moment et sans avertissement préalable.

Description des services fournis

Le site www.vaccinclin.com a pour objet de fournir une aide aux professionnels de santé pour répondre aux doutes du patient sur la vaccination en soins primaires.

Les auteurs s'efforcent de fournir sur le site www.vaccinclin.com des informations aussi précises que possible. Toutefois, ils ne pourront être tenu responsables des omissions, des inexactitudes et des carences dans la mise à jour, qu'elles soient de leur fait ou du fait des tiers partenaires qui fournissent ces informations.

Tous les informations indiquées sur le site www.vaccinclin.com sont données à titre indicatif, et sont susceptibles d'évoluer. Elles ne remplacent en aucun cas la lecture complète des articles scientifiques. Ces informations ne font pas office de recommandations et ne remplacent pas les recommandations vaccinales en vigueur. Par ailleurs, les renseignements figurant sur le site www.vaccinclin.com ne peuvent pas être complètement exhaustifs. Ils sont donnés sous réserve de modifications ayant été apportées depuis leur mise en ligne.

Limitations contractuelles sur les données techniques

Le site utilise la technologie JavaScript. Il est rappelé que l'Internet n'est pas un réseau sécurisé. Il appartient aux utilisateurs de prendre toutes les mesures appropriées de façon à protéger leur matériel et les données stockées sur leurs équipements contre tout atteinte. Le site ne pourra être tenu responsable de dommages matériels liés à l'utilisation du site. De plus, l'utilisateur du site est invité à accéder au site en utilisant un matériel récent, ne contenant pas de virus et avec un navigateur de dernière génération mis-à-jour.

Propriété intellectuelle et contrefaçons

Les auteurs sont propriétaires des droits de propriété intellectuelle des éléments du site.

Limitations de responsabilité

Les auteurs ne sauraient être tenus responsables de tout préjudice, direct ou indirect, de quelque nature que ce soit, résultant de l'utilisation, même partielle, du site www.vaccinclin.com.

Gestion des données personnelles

Lors de l'utilisation du site www.vaccinlic.com, peuvent être recueillies de façon anonyme et dans un but uniquement statistique : les pages consultées par l'utilisateur, le fournisseur d'accès de l'utilisateur, le système d'exploitation de l'utilisateur, la ville de l'utilisateur, le langage de l'utilisateur. Ces données sont exploitées via Google Analytics et accessibles uniquement par les auteurs.

Le site www.vaccinlic.com ne collecte aucune information personnelle relative à l'utilisateur. Le site n'est donc pas déclaré à la CNIL.

Ces règles ne s'appliquent pas lors de la prise de contact volontaire par mail.

Liens hypertextes

Le site www.vaccinlic.com contient un certain nombre de liens hypertextes vers d'autres sites, cependant les auteurs ne maîtrisent pas leur contenu. Leur accès et utilisation se fait sous la seule et entière responsabilité de l'utilisateur.

Publicité

Ce site refuse toute forme de publicité.

Lexique

Utilisateur : internaute se connectant, utilisant le site susnommé.

Informations personnelles : « les informations qui permettent, sous quelque forme que ce soit, directement ou non, l'identification des personnes physiques auxquelles elles s'appliquent ».

Pictogrammes d'illustration des menus

L'ensemble des pictogrammes utilisés dans les menus ont été réalisés par Blanche BERTRAND-HUE, graphiste indépendante qui a participé bénévolement au projet de thèse. Ils ont été réalisés à l'aide des logiciels Adobe® Illustrator et Adobe® InDesign.

MISES À JOUR ET MODIFICATIONS

Date de la dernière mise à jour

- Dernière mise à jour du site par P.BALDYZSAK Pauline, F.BERTRAND et J.LEGRAND : mai 2022
- La fréquence et la date des prochaines mises à jour seront décidées et communiquées prochainement.

Annexe 10 : Synthèses “En bref”

SOMMAIRE

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA COQUELUCHE	3
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B	7
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE L'HÉPATITE B	10
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE	13
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LES OREILLONS	17
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA RUBÉOLE	20
EFFICACITÉ DES VACCINS ANTI-GRIPPAUX	23
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LE ZONA	29
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE DIPHTÉRIE TÉTANOS POLIOMYÉLITE	31
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	34
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE	38
EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN	41
IMMUNITÉ NATURELLE VERSUS VACCINALE	47
IMMUNITÉ DE GROUPE	51
LES INFORMATIONS CONTRADICTOIRES	56
SYNDROME DE GUILLAIN BARRÉ ET VACCINATION	59
SYNDROME DE MORT SUBITE ET VACCINATION	63
LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS	65
JE NE VOIS PAS L'UTILITÉ DE ME FAIRE VACCINER	68
PEUR DES COMPOSANTS DU VACCIN	73
LES BARRIÈRES RELIGIEUSES	76
L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE	79
LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE	81
LA COMMUNICATION AVEC UN PATIENT HÉSITANT	85
LES MÉTHODES ALTERNATIVES À LA VACCINATION	87
DOULEUR ET ANXIÉTÉ LORS DE LA VACCINATION	89
MÉTHODES DE SURVEILLANCE - INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ VACCINALE	92

ADJUVANTS - ALUMINIUM - NARCOLEPSIE	95
LA DIFFICULTÉ À AVOIR UN RENDEZ-VOUS	99
LES EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS	102
ANAPHYLAXIE ET VACCINATION	106
DIABÈTE DE TYPE 1 ET VACCINATION	108
VACCINATION ET SCLÉROSE EN PLAQUES	110
VACCINATIONS MULTIPLES ET SURCHARGE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	113
AUTISME ET VACCINATION CONTRE LE ROR	115
INDISPONIBILITÉ DES VACCINS - RUPTURE DE STOCK	118
CONFLITS D'INTÉRÊTS ET LOBBY PHARMACEUTIQUE	121
LES AVANTAGES DE LA VACCINATION	126
COÛT DES VACCINS ET DE LA POLITIQUE VACCINALE	130

EFFICACITÉ DES VACCINS 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).

Devant l'efficacité insuffisante de la stratégie de cocooning, la HAS recommande depuis avril 2022 la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes, à partir du deuxième trimestre de chaque grossesse (entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée).

[Cliquez ici pour plus d'informations](#)

Articles reliés : La coqueluche, Composition des vaccins contre la coqueluche contre la coqueluche

SOURCES

EFFICACITÉ DES VACCINS 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).

Devant l'efficacité insuffisante de la stratégie de cocooning, la HAS recommande depuis avril 2022 la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes, à partir du deuxième trimestre de chaque grossesse (entre **20 et 36 semaines d'aménorrhée**).

SOURCES

Méta-analyses

- Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, et al. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. avr 2019;98(16):e15281 Prisma ●●●●; Amstar ●●●
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)
- McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. févr 2015;135(2):331-43. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)
- 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 ●●○)

Revue systématique

- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●○)
- 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 ●●○)
- Wintermeyer SM, Nahata MC, Kyllonen KS. Whole-cell and acellular pertussis vaccines. *Ann Pharmacother*. août 1994;28(7-8):925-39. (Prisma ●●○; Amstar ●○)

Littérature grise

- 2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
- Coqueluche : définition, transmission et symptômes [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/coqueluche/definition-transmission-symptomes>
- Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
- coqueluche [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/coqueluche>

- *Données de couverture vaccinale diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche par groupe d'âge* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche-par-groupe-d-age>
- *Bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf* [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf
- *Données épidémiologiques / Coqueluche / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/donnees/#tabs>
- *gs_gloprofile.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2017 Global Summary Reference Time Series: PERTUSSIS* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html
- *wer9035.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *Coqueluche* [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
- *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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
- *Vaccination contre la coqueluche : quels vaccins ?... - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5689-vaccination-contre-la-coqueluche-quels-vaccins-quelle-strategie>
- *calendrier_vaccinations_2021.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
- *La coqueluche de l'enfant à l'adulte - Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps* [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-coqueluche-de-lenfant-a-ladulte/>
- *Quel vaccin contre la coqueluche ? - maladie infantile* [Internet]. *mpedia.fr*. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.mpedia.fr/art-vaccins-contre-la-coqueluche/>

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE HAEMOPHILUS INFLUENZAE 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.

SOURCES

Méta-analyses

- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- Swingler GH, Michaels D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections [Internet]. [cité 25 mai 2022]. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- 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

- 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 ●○○)
- 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 ●○○)

Littérature grise

- GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-h-by-name=&search-by-disease=5&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
- Méningites à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b>
- À propos du vaccin anti-Hib | Haemophilus Influenzae Type b Vaccin | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/hcp/about-vaccine.html>
- Pinkbook | Hib | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
- Green-Book-Chapter-16.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147953/Green-Book-Chapter-16.pdf
- wer8839.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
- Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cmapmu.fr/wp-content/uploads/2019/11/RaisonsObligationsvaccinalesCDebuisson.pdf>
- PP_hib_july2013_summary_presentation.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_hib_july2013_summary_presentation.pdf?ua=1

- *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 25 mai 2022]. 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>*

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE L'HÉPATITE 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.

SOURCES

Méta-analyse

- Chi V, Cleary S, Bocchini JA Jr. In pursuit of control and elimination: update on hepatitis A and B epidemiology and prevention strategies. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Oct;30(5):689-697. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)
- 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). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006481.pub2/abstract> (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)

Revue systématique

- 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 ●○○)
- Norris S, Mohsen A. Hepatitis B (prevention). *BMJ Clin Evid.* 23 sept 2009;2009. (Prisma ●●○○; Amstar ●○○)

Littérature grise

- GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- Hépatite B / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-hepatite-b-par-groupe-d-age>
- Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
- Hépatite B [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
- Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
- Pinkbook | Hepatitis B | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>

- *Greenbook_chapter__18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/628602/Greenbook_chapter__18.pdf
- *Couverture vaccinale* [Internet]. World Health Organization. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- *WER9227.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>
- *Hépatite B* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

EFFICACITÉ DES VACCINS 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 puis dans une moindre mesure en 2018 et 2019. Depuis 2020, le nombre de cas a diminué, probablement suite aux respect des gestes barrières et des différents confinements imposés par la pandémie de COVID-19.

- Dans le Monde : avant la généralisation de la vaccination, on estimait chaque année 30 millions de cas dont **plus de 2 millions de décès**. L'OMS estime que la vaccination antirougeoleuse a évité un total cumulé de 31,7 millions de décès entre 2000 et 2020, faisant de ce vaccin le meilleur investissement dans la santé publique.

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.

SOURCES

Méta-analyses et revues systématiques

- Wilder-Smith AB, Qureshi K. Resurgence of Measles in Europe: A Systematic Review on Parental Attitudes and Beliefs of Measles Vaccine. *J Epidemiol Glob Health*. mars 2020;10(1):46-58. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Xu J, Doyon-Plourde P, Tunis M, Quach C. Effect of early measles vaccination on long-term protection: A systematic review. *Vaccine*. 21 mai 2021;39(22):2929-37. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
- Navaratna S, Estcourt MJ, Burgess J, Waidyatillake N, Enoch E, Lowe AJ, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. juill 2021;76(7):2135-52. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Carazo S, Billard MN, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 29 mars 2020;20(1):251. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Sinzinger AX, Von Kries R, Siedler A, Wichmann O, Harder T. Non-specific effects of MMR vaccines on infectious disease related hospitalizations during the second year of life in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 3 mars 2020;16(3):490-8. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)

- 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 ●●●)
- 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 ●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○○)
- 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 ●○○)
- Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr. 01 2016;170(12):1209-15*. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)

Littérature grise

- GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rougeole.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- 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
- Rougeole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole>
- Rougeole Pour les professionnels de la santé | CDC [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
- 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
- WER9217.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
- wer9106.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9106.pdf>
- 0407_rougeole.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://medphar.univ-poitiers.fr/wp-content/uploads/sites/169/2019/10/programme-module-D.pdf>
- Rougeole [Internet]. World Health Organization. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr. 01 2016;170(12):1209-15*.
- 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>
- 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*

- *Rougeole [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>*
- *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>*
- *file.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman/664-questions-reponses-les-plus-frequentes-sur-la-vaccination-rougeole-oreillons-rubeole/file>*
- *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.*
- *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>*
- *Surveillance de la rougeole par un réseau de médecins généralistes sentinelles. [Internet]. 1986 [cité 21 dec 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/article/1986/surveillance-de-la-rougeole-par-un-reseau-de-medecins-generalistes-sentinelles>*
- *WER9645.pdf [Internet]. [cité 21 dec 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/348488/WER9645-eng-fre.pdf>*

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LES OREILLONS

En Bref

La vaccination contre les oreillons est recommandée en France depuis 1986 sous la forme du vaccin triple R-O-R. **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'écllosion de foyers épidémiques chez les adolescents et adultes, qui sont plus à risque de complications.

SOURCES

Revue systématique de la littérature

- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)
- Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●○○)
- Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 15 mars 2008;371(9616):932-44. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
- 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 ●○○)

Littérature grise

- Oreillons [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>
- GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- Oreillons [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
- SPF. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013 [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/article/waning-immunity-against-mumps-in-vaccinated-young-adults-france-2013>

- *Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147975/Green-Book-Chapter-23-v2_0.pdf
- *Mumps | For Healthcare Providers | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>
- *Pinkbook | Mumps | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
- *wer8207.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2007/wer8207.pdf?ua=1>
- *Couverture vaccinale* [Internet]. World Health Organization. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- *Canada PHA of, Canada PHA of. ARCHIVED - Statement on Mumps Vaccine* [Internet]. gcnws. 2007 [cité 25 mai 2022]. 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>
- *Bankamp B, Hickman C, Icenogle JP, Rota PA. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. Curr Opin Virol. févr 2019;34:110-6.*

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA RUBÉOLE

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 vie selon 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.**

SOURCES

Revue systématique de la littérature

- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 nov 2021;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Van den Boogaard J, de Gier B, de Oliveira Bressane Lima P, Desai S, de Melker HE, Hahné SJM, et al. Immunogenicity, duration of protection, effectiveness and safety of rubella containing vaccines: A systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine.* 5 févr 2021;39(6):889-900. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* févr 2021;21(2):286-95. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Sinzinger AX, Von Kries R, Siedler A, Wichmann O, Harder T. Non-specific effects of MMR vaccines on infectious disease related hospitalizations during the second year of life in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Mar 3;16(3):490-498. Amstar 9 / prisma 21 (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine.* 29 janv 2020;38(5):963-78. (Prisma ●●○; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●○)
- 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 ●○○)
- 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 ●○○)

Littérature grise

- *Guide Vaccinations 2012_Vaccination contre la rubéole.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>
- OMS | Rubéole [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>
- *wer8344.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241233>
- *plan_elimination_rougeole.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf

- World Health Organization. *Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020*. [Internet]. 2012 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
- WER9527-eng-fre.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332950/WER9527-eng-fre.pdf?ua=1>
- Rubéole | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole>
- **O'Connor P**, Jankovic D, Mamou MB, Reef S. Progress towards rubella elimination - WHO European Region, 2005-2019. 2021;(24):12.
- Rubéole - Santé publique France [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/la-maladie/#tabs>
- 64wd15f_EVAP_140459_Rev1.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/257576/64wd15f_EVAP_140459_Rev1.pdf
- Principaux repères sur la rubéole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella#:~:text=Les%20cas%20de%20rub%C3%A9ole%20notifi%C3%A9s,vaccinale%20est%20la%20plus%20faible.>
- wer8344.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2008/wer8344.pdf?ua=1>
- Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>

EFFICACITÉ DES VACCINS ANTI-GRIPPAUX

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. Les dernières méta-analyses sur le sujet semblent **en faveur d'un effet modéré de la vaccination sur ces paramètres.** Cependant, 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 les dernières méta-analyses 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 : Plusieurs méta-analyses de bonne qualité ont étudié l'efficacité de la vaccination chez la femme enceinte. Elles retrouvent que 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. La vaccination diminue également le nombre de naissances prématurées et n'a pas montré d'effet secondaire (elle n'augmente pas le risque d'un faible poids à la naissance, n'entraîne pas de surmortalité infantile). En revanche, il n'y a pas de preuve évidente **d'un effet sur** les hospitalisations et la mortalité maternelle, périnatale ou infantile.

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.

SOURCES

Méta-analyses et revues systématiques

- Demurtas J, Celotto S, Beaudart C, Sanchez-Rodriguez D, Balci C, Soysal P, et al. The efficacy and safety of influenza vaccination in older people: An umbrella review of evidence from meta-analyses of both observational and randomized controlled studies. *Ageing Res Rev.* sept 2020;62:101118. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Lu QC, Zhang TY, Bundhun PK, Chen C. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 9 avr 2021;21(1):703. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J.* févr 2020;24(2):229-40. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Jarvis JR, Dorey RB, Warricker FDM, Alwan NA, Jones CE. The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 11 févr 2020;38(7):1601-13. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Pérez-Rubio A, San Román JA, Eiros Bouza JM. The impact of influenza vaccination on cardiovascular disease. *Med Clin (Barc).* 9 juill 2021;157(1):22-32. (Prisma ●●●●; Amstar ●●○)
- Rodrigues BS, Alves M, Duarte GS, Costa J, Pinto FJ, Caldeira D. The impact of influenza vaccination in patients with cardiovascular disease: An overview of systematic reviews. *Trends Cardiovasc Med.* juill 2021;31(5):315-20. (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: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2018. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 25 mai 2022]. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)

- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○)
- 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 25 mai 2022].* (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- Ferroni E, Jefferson T. Influenza. *BMJ Clin Evid.* 21 oct 2011;2011.(Prisma ●●○; Amstar ●●○)
- 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 ●●○)

- *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 ●○○)*
- *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 ●○○)*
- *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 ●●○)*
- *Dolan et al. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/22840895> (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)*
- *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 ●●○)*
- *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 ●●○)*
- *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 ●●○)*

Littérature grise

- *OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>*
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf*
- *Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>*
- *Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>*
- *wer8747.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>*
- *qr_professionnels_de_sante_grippe_2015-2016-2.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/qr_professionnels_de_sante_grippe_2015-2016-2.pdf*
- *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>*
- *Pinkbook | Influenza | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>*

- *wer8033.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>
- **Grippe saisonnière Malgré l'efficacité limitée des vaccins, la balance** bénéfice/risque reste en **faveur d'une vaccination ciblée** - Novembre 2012 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.cngc.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/grippe_saisonniere_malgre_lefficacite_limitee_des/
- *2016-vaccin-anti-grippe-femme-enceinte-compresse.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/2016-vaccin-anti-grippe-femme-enceinte-compresse.pdf>
- *Couverture vaccinale contre la grippe, États-Unis, saison grippale 2019-2020 | FluVaxVoir | Grippe saisonnière (grippe) | CDC* [Internet]. 2022 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1920estimates.htm>
- *Point sur les connaissances / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>
- *WHO | World Health Organization* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>

EFFICACITÉ DES VACCINS 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.**

SOURCES

Revue systématique

- Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 7. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)

- 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 ●○○)
- 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 ●●●)
- Watson PN. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 8 oct 2010;2010. (Prisma ●●○○; Amstar ●●○)

Littérature grise

- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.geriatric-albi.com/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf
- *Vaccins - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
- *Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
- *La vaccination contre le zona recommandée de 65 à ... - MesVaccins.net* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/4961-la-vaccination-contre-le-zona-recommandee-de-65-a-79-ans>
- *wer8925.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>
- *Calendrier_vaccinal_2016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://pro.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf
- *Zona* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Zona>
- *varicella.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
- *CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE DIPHTÉRIE TÉ́TANOS POLIOMYÉLITE

En Bref

Étant 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).

SOURCES

Revue systématique

- Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, et al. *Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis*. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2020;71(1):89-97. Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○
- 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 ●●●

Diphtérie : littérature grise

- diphtérie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/diphtherie?gclid=CjwKEAajw1a3KBRCY9cfsmdmWgQ0SJAATUZ8buEVmdN->

1qaNvvHWPsCnrs0nnQ8co3-S5JP1JGn2QBRoCLOHw_wcB#xtor=SEC-5-GOO-
[Vaccin_Dipht%C3%A9rie]-S-[%2Bvaccin%20%2Bdipht%C3%A9rie]

- Pinkbook [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
- *fiche-diphterie_2015.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche-diphterie_2015.pdf
- *Green-Book-Chapter-15.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf
- *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *hs-18.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>
- *reported-cases.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>
- *pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
file:///D:/Users/Iegra/Downloads/2F318B0C5CFD720EC125770A0033D855-Rapport_complet.pdf

Tétanos : littérature grise

- *Données épidémiologiques / Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>
- *Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148506/Green-Book-Chapter-30-dh_103982.pdf
- *Vaccination contre le tétanos* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf
- *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *tétanos* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/tetanos>
- *Tétanos | Société Française de Pédiatrie* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://sfpediatrie.com/node/9000>
- *Tetanus* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf> => aout 2021
- *WER 8120* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.who.int/wer/2006/wer8120.pdf?ua=1>

Poliomyélite : littérature grise

- *Données épidémiologiques / Poliomyélite / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Donnees-epidemiologiques>
- *Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148141/Green-Book-Chapter-26-Polio-updated-18-January-2013.pdf

- [Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf) [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- [hs-18.pdf](https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf>
- [poliomyélite](http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>)
- [Poliomyelitis](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>
- [reported-cases.pdf](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/e/reported-cases.pdf>
- [Poliomyelitis](http://www.who.int/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf?ua=1
- [WER 9112](http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>
- [Global profil](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsgloprofile.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsgloprofile.pdf

Composition

- **OMS | Qu'entend-on par poliovirus dérivé d'une souche vaccinale?** [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/inactivated_polio_vaccine/Introduction_guide_fr.pdf
- [Base de données publique des médicaments - rechercher un médicament - ANSM](http://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/#!accueil) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/#!accueil>
- [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](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DT-VAX-Vaccin-diphtherique-et-tetanique-adsorbe-Suspension-injectable-en-flacon-multidose-Rupture-de-stock) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DT-VAX-Vaccin-diphtherique-et-tetanique-adsorbe-Suspension-injectable-en-flacon-multidose-Rupture-de-stock>
- [May_2014_DTP_final_FR.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1
- [May_2014_Polio_final_FR.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1 =>
- [Vaccins - MesVaccins.net](https://www.mesvaccins.net/web/vaccines) [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

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 24.3 infections invasives pour 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2019 (7,1 méningites et 17,1 bactériémies pour 100 000 enfants). 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 vaccinale est variable, mais estimée à plus de 70% selon la plupart des études. Elle est particulièrement 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 de portage et d'infection aux pneumocoques résistants aux antibiotiques (PSDP).

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

- *Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. Pediatrics. avr 2020;145(4):e20190377. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●*
- *Tin Tin Htar M, Sings HL, Syrochkina M, Taysi B, Hilton B, Schmitt HJ, et al. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A nasopharyngeal carriage. Expert Rev Vaccines. déc 2019;18(12):1243-70. risma ●●○ ; Amstar ●○○*

- Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 30 mai 2019;68(12):2135-43. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
- Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 18 juin 2019;69(1):34-49. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mai 2019;5:CD001480. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, Verstraeten T, Gessner BD, Schmitt HJ, Jodar L. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct;18(10):1069-1089. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, Ansaldi F. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5776-5785. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- Doherty TM, Hausdorff WP, Kristinsson KG. Effect of vaccination on the use of antimicrobial agents: a systematic literature review. *Ann Med*. sept 2020;52(6):283-99. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
- Buckley BS, Henschke N, Bergman H, Skidmore B, Klemm EJ, Villanueva G, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. oct 2019;25(10):1213-25. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●
- 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 ●○
- 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 ●●○
- 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 ●○
- 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 ●●●
- 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 ●●●
- 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 ●○
- 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 ●●●

- *Sucher AJ, Chahine EB, Nelson M, Sucher BJ. Prevnar 13, the new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Ann Pharmacother. Déc 2011;45(12):1516-24. 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 ●●○*

Littérature grise

- *Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf*
- *PREVENAR 13 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13>*
- *Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>*
- *Considerations for pneumococcal vaccination in older adults [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9623-217-228>*
- *ABCs | Bacterial Surveillance | Trends by Serotype Group, 1998-2015 | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneutypes.html>*
- **Varon E. Rapport d'activité 2020. :84.**
- *SPF. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019. [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13-.bilan-2019>*
- *green_book_chapter__25.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>*
- *Wayback Machine [Internet]. 2017 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: http://web.archive.org/web/20170329065856/http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf*
- *Infections à pneumocoques : données annuelles 2019 [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/infections-a-pneumocoques-donnees-annuelles-2019>*
- *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>*
- *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>*
- *Considerations for pneumococcal vaccination in older adults [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9623-217-228>*
- *Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>*

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE

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"). Ces derniers représentent 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 sérotype C. L'échec de la politique vaccinale française de 2009 a incité les autorités à ajouter 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). Cependant, depuis plusieurs années, le sérotype majoritaire responsable de méningite est le sérotype B. De nouvelles recommandations concernant la stratégie de vaccination contre le méningocoque ont été publiées par la HAS en juin 2021. Elle préconise la vaccination contre le méningocoque B chez tous les nourrissons de plus de 2 mois. Le seul vaccin actuellement disponible pour cette indication est le Bexsero®. Il permet une réponse

immunitaire satisfaisante à court terme avec un profil de sécurité satisfaisant. Les études évaluant son efficacité en conditions réelles sont peu nombreuses mais encourageantes. Il ne permet pas de diminuer le portage, les bénéfices de la vaccination sont donc individuels et la vaccination ne permet pas d'obtenir une immunité de groupe à l'échelle nationale.

Sources

Revue systématique et méta-analyses

- *Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. Vaccine. 23 juin 2021;39(28):3696-716. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)*
- *Nwogu IB, Jones M, Langley T. Economic evaluation of meningococcal serogroup B (MenB) vaccines: A systematic review. Vaccine. 15 avr 2021;39(16):2201-13. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)*
- *McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2 août 2021;73(3):e609-19. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)*
- *Alderfer J, Srivastava A, Isturiz R, Burman C, Absalon J, Beeslaar J, et al. Concomitant administration of meningococcal vaccines with other vaccines in adolescents and adults: a review of available evidence. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(9):2205-16. (Prisma ●●○● ; Amstar ●●○)*
- *Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. Hum Vaccin Immunother. 4 mai 2018;14(5):1118-30. (Prisma ●○●○ ; Amstar ●○●)*
- *Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. avr 2018;18(4):461-72. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)*
- *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 ●●○)*
- *Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. The Lancet Infectious Diseases. 1 janv 2005;5(1):21-30. (Prisma ●○●○ ; Amstar ●○●)*
- *Dellacour 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 ●○●)*
- *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

- *Green_Book_Chapter_22.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf*
- *Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>*

- 2017-0031.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
- HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
- HCSP. Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 avr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71>
- Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccine>
- wer8647.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241847>
- Immunogénicité des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenicite-des-vaccins/>
- Données épidémiologiques / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-du-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>
- Méningocoque C / Données / Couverture vaccinale [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>
- RIVM. The National Immunisation Programme in the Netherlands Developments in 2012 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>
- Meningococcal disease: laboratory confirmed cases in England in 2019 to 2020 [Internet]. GOV.UK. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2019-to-2020>
- NHS vaccinations and when to have them [Internet]. nhs.uk. 2019 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them/>
- Vaccination schedule English: Which vaccines will my child receive? | Rijksvaccinatieprogramma.nl [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/documenten/vaccination-schedule-english>
- SPF. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du séro groupe W en France. Point au 30 juin 2019 [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-du-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>
- bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf
- Méningocoques B : la HAS recommande la vaccination des nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273097/fr/meningocoques-b-la-has-recommande-la-vaccination-des-nourrissons
- Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 28 nov 2020; 73(5):e1099-107.

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LE PAPILOMAVIRUS HUMAIN

En Bref

La vaccination anti-HPV a été introduite en France en 2007. Elle intervient en complément du dépistage du cancer du col de l'utérus à partir de 25 ans. En décembre 2019, la HAS recommande la vaccination contre les papillomavirus humains (avec le GARDASIL 9) à tous les adolescents, filles et garçons de 11 à 14 ans révolus.

L'efficacité de la vaccination sur l'incidence du cancer du col de l'utérus ne pouvant être prouvée que plusieurs décennies après l'introduction de la vaccination, des indicateurs intermédiaires sont utilisés pour évaluer son efficacité à court et moyen terme.

Trois vaccins anti-HPV existent, dont deux sont actuellement disponibles en France (vaccin bivalent et nonavalent). Les vaccins bivalent (HPV 16 et 18), quadrivalent (HPV 6, 11, 16 et 18) et nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) sont efficaces à environ 95% contre les lésions précancéreuses liées aux HPV 16 et 18 (CIN2+), chez les femmes non antérieurement exposées aux HPV. Chez les patients ayant déjà eu des rapports sexuels quelconque, la vaccination réduit également la prévalence du portage des HPV. Les vaccins quadrivalent et nonavalent offrent une protection complémentaire contre les condylomes liés à HPV 6 et 11. Il existe également une diminution des infections buccales, oropharyngées, vulvaires et anales. 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

SOURCES

- 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 ●○○)
- 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 ●○○)
- 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 ●●●)
- 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 ●○○)
- Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhoj C, Von Buchwald C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses.* 2021 Jul 11;13(7):1339. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)

- Brun J-L. [Human papillomavirus vaccines]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2008;37 Suppl 1:S155-166. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- Arbyn M, Xu L, Simoens 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 ●●●)
- 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 ●○○)
- Aldakak L, Huber VM, Rühli F, Bender N. Sex difference in the immunogenicity of the quadrivalent Human Papilloma Virus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 19 mars 2021;39(12):1680-6. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- Zhang J, Qin Z, Lou C, Huang J, Xiong Y. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2021 Jul;196:165-171 (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, Lipman RD, Araujo MWB. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*. 2020 Apr;151(4):245-254.e24. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev*. 2020 Feb 28;9(1):43. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 22;2019(11):CD013479. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Xu L, Selk A, Garland SM, Bogliatto F, Kyrgiou M, Weyers S, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines*. nov 2019;18(11):1157-66. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 10 août 2019;394(10197):497-509. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- García-Perdomo HA, Osorio JC, Fernandez A, Zapata-Copete JA, Castillo A. The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 20 mars 2019;147:e156. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○)
- Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4806-4815. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 18 juill 2018;16:110. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 28 mai 2020;20:691. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Brown DR, Joura EA, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine*. 15 avr 2021;39(16):2224-36. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Stanley M, Joura E, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, Walia A, Perez G, Khoury H, Badgley D, Brown DR. Systematic literature review of neutralizing antibody immune responses to non-vaccine targeted high-risk HPV types induced by the bivalent and the quadrivalent vaccines. *Vaccine*. 2021 Apr 15;39(16):2214-2223. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)

Littérature grise

- *Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus>*
- *Papillomavirus humains / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>*
- *Collaboration among immunization programmes aims to bring Europe closer to stopping HPV [Internet]. 2017 [cité 25 mai 2022]. 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>*
- *Couverture vaccinale [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>*
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf*
- **Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>**
- *wer8943.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>*
- **Prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/cancers/cancer-col-uterus>**
- *synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf*
- **Évaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/articles/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>**
- **Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122010/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france**
- **SPF. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Définition des indicateurs de performance et format des données pour l'évaluation du programme national [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/guide/depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus.-definition-des-indicateurs-de-performance-et-format-des-donnees-pour-l-evaluation-du-programme-nat#:~:text=L'objectif%20du%20d%C3%A9pistage%20du,elles%20n%C3%A9volution%20en%20cancer>**
- *Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>*

- *rpc_prev-K-col2007.pdf* [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnxjb2xwb3Njb3BpZXRvdWxvdXNifGd4OmM0YzkwZDhjNDA3NTcxOQ.o.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf
- Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html
- Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons
- Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
- Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&i=depistage_ccu.couverture_stand&s=2017-2019&t=a01&view=map2
- CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE - RPC PRÉVENTION DU CANCER DU COL D'EL'UTÉRUS [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_19.HTM#2
- Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
- Green_Book_Chapter_18a.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/317821/Green_Book_Chapter_18a.pdf
- HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
- HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603>
- 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=604>
- HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
- WER9219.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
- La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus
- Arrêté du 30 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

- CERVARIX - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
- GARDASIL - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
- GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_papillomavirus_humains.pdf
- Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
- HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1 => décembre 2017
- Béchet S. Disponibilité des vaccins [Internet]. Infovac France. 2017 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/vaccins/disponibilite-des-vaccins>

IMMUNITÉ NATURELLE VERSUS 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.

SOURCES

Revue systématique et méta-analyses

- Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. mai 2019;18(5):439-55. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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

- Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevaillier A, Crétel 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>
- **Mazelin O. Facteurs favorisant l'émergence des allergies : des gènes à la théorie hygiéniste** [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/290/>
- item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/comment-microbiote-bloque-allergies>
- afsset.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afsset.pdf>
- Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
- GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949797/Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf
- 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 25 mai 2022]. 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>
- ecn-2018-ue6-143-nb.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>
- adsp n° 71 - Les vaccinations [Internet]. Les bases immunologiques de la vaccination [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- Anticorps maternels : Quelle durée de protection ? - Vax Info [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vaxinfo.be/spip.php?article106&lang=fr>
- **Entretien de l'immunité [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Entretien-de-l-immunite>
- MODULE 1 - Comment fonctionne le système immunitaire - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/comment-fonctionne-le-systeme-immunitaire.html>
- MODULE 2 - Présentation générale et objectifs - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/presentation-et-resultats-2.html>
- Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. Planète vaccination - INPES. :68. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : file:///D:/Users/legra/Downloads/154241_1074.pdf
- principle of vaccination - prinvac.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>

- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf
- *Pinkbook : Hépatite B | CDC* [Internet]. 2021 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
- *Hépatites virales : informations et traitements - Institut Pasteur* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
- **Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 mai 2022].** Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
- *WER9219.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>
- *wer31.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1
- *Yumpu.com. L3.9a. Développement du système immunitaire à la naissance - ASSIM* [Internet]. yumpu.com. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/48196828/l39adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>

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 de la stratégie vaccinale française contre le méningocoque, montrent les faiblesses de cette protection indirecte. La couverture vaccinale insuffisante est généralement en cause.

SOURCES

Revue systématique

- Tin Tin Htar M, Jackson S, Balmer P, Serra LC, Vyse A, Slack M, Riera-Montes M, Swerdlow DL, Findlow J. Systematic literature review of the impact and effectiveness of monovalent meningococcal C conjugated vaccines when used in routine immunization programs. *BMC Public Health*. 2020 Dec 9;20(1):1890. (Prisma ●●●○; Amstar ●●●)
- Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 4 mai 2018;14(5):1118-30. (Prisma ●○○○; Amstar ●○○)
- 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 ●●○)
- 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, Bénéard 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, Bénéard 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.
- 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 ●○○)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○○)

Revues narratives

- Ladhani SN, Andrews N, Ramsay ME. Summary of evidence to reduce the two-dose infant priming schedule to a single dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the national immunization program in the UK. *Lancet Infect Dis*. avr 2021;21(4):e93-102.
- Verheijen RHM, Mahmood T, Donders G, Redman CWE, Wood P. EBCOG position statement: Gender neutral HPV vaccination for young adults. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2020;246:187-9.
- Javelle E, Colson P, Parola P, Raoult D. Measles, the need for a paradigm shift. *Eur J Epidemiol*. oct 2019;34(10):897-915.
- Boëlle P-Y. [Theoretical epidemiology and vaccine]. *Rev Med Interne*. mars 2007;28(3):161-5.
- 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 Vieillissement*. 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.
- Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care*. mars 2016;5(1):7-15.
- Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding Herd Immunity. *Trends Immunol*. déc 2015;36(12):753-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol*. oct 2004;57(10):1015-21.

Littérature grise

- *Bénéfices de la vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
- *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 25 mai 2022]. 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>
- *Dossier_Pedagogique_Protection_collective_vaccination_191017.pdf*. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_pedagogique_protection_collective_vaccination_191017.pdf
- *Développement du système immunitaire à la naissance.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/48196828/139adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>
- *Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination.pdf*. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- *wer8839.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_t*
ype_b.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *Rubéole* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole>
- *Prévalence des hépatites B* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/prevalence-de-l-hepatite-b>
- *Infections à pneumocoques : données annuelles 2019* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/article/epidemiologie-des-infections-invasives-a-pneumocoque-de-l-adulte-en-france-et-recommandations-vaccinales-resultat-de-la-cohorte-surveillance-des-i>
- *CNRP2016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/20-cnrp2016/file>
- *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?clefr=454>
- *adsp n° 71 - Les vaccinations* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- *2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf
- *Greenbook_chapter_1__002_.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949797/Greenbook_chapter_1_Jan21.pdf
- *Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte* [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination, strat%C3%A9gie%20du%20cococonin g%20soit%20maintenue.

- Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. *Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature*. 2014;66.
- **Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]**. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>
- Rougeole [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole>
- Oreillons [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>
- **Cas groupés d'oreillons en collectivité : conduite à tenir [Internet]**. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
- *wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf?ua=1
- 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>
- Herd immunity (Herd protection) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/herd-immunity>
- Lévy-Bruhl D. *Etats des lieux des principales maladies à prévention vaccinale en France*. :44.
- **Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.**
- 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
- *2017-0031.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>
- Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>
- *WER9035_433-458.pdf* [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242413/WER9035_433-458.PDF?sequence=1

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.
 - Connaître en tant que professionnel de santé les critères de **qualité d'un site Web.**

SOURCES

Revue systématique

- Suarez-Lledo V, Alvarez-Galvez J. Prevalence of Health Misinformation on Social Media: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 20 janv 2021;23(1):e17187. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Ortiz-Sánchez E, Velando-Soriano A, Pradas-Hernández L, Vargas-Román K, Gómez-Urquiza JL, Cañadas-De la Fuente GA, et al. Analysis of the Anti-Vaccine Movement in Social Networks: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 27 juill 2020;17(15):E5394. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- 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 ●●○
- 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 ●○
- 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 ●●●
- 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 ●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○)

Revue narrative

- Wawrzuta D, Jaworski M, Gotlib J, Panczyk M. Characteristics of Antivaccine Messages on Social Media: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 4 juin 2021;23(6):e24564.
- Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 3 juill 2018;10(7):e2919.
- Evrony A, Caplan A. The overlooked dangers of anti-vaccination groups' social media presence. *Hum Vaccin Immunother*. 03 2017;13(6):1-2.
- 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.
- Betsch C. Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. *Euro Surveill*. 28 avr 2011;16(17).
- Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.

- 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.
- Patel PR, Berenson AB. The internet's role in HPV vaccine education. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1166-70.
- 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.
- 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.

Littérature grise

- OMS | Vaccination [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.who.int/fr>
- Vaccination and trust: How concerns arise and the role of communication in mitigating crises. :50.
- 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
- Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2016>
- Dossier-Pedagogique-Obligation-vaccinale070717.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cmpmu.fr/wp-content/uploads/2019/11/RaisonsObligationsvaccinalesCDebuisson.pdf>
- MAHE isabelle, Dr Bismuth, Dr Attard. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66
- S'informer [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:<https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/S-informer>
- evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evaluation_qualite_site_sante_internet.pdf
- HON-depliant-patient_fr.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:http://www.hon.ch/Global/doc/HON-depliant-patient_fr.pdf
- Haute Autorité de Santé - Patients : votre navigation sur les sites Internet en santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1504895/en/patients-votre-navigation-sur-les-sites-internet-en-sante
- Recherche_informations_medicales_internet.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recherche_informations_medicales_internet.pdf

SYNDROME DE GUILLAIN BARRÉ ET VACCINATION

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 était minime et ne remettait pas en cause la balance bénéfice/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. Les revues de littératures et méta analyses réalisées depuis n'ont pas retrouvé ce sur risque et présentaient 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.

SOURCES

Littérature grise

- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_GB.pdf
- NoteGuillainBarre.pdf. disponible sur : <http://www.grog.org/documents.html>
- wer8304.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241089?locale-attribute=ar&locale=fr>
- OMS | Vaccin antiméningococcique conjugué et syndrome de Guillain-Barré [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/meningococcal-vaccines>
- OMS | Innocuité des vaccins contre le PVH [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>
- Préoccupations liées au syndrome de Guillain-Barré | Sécurité des vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
- vaccins_papillomavirus_et_syndromes_de_Guillain-Barre___gerer_les_incertitudes (1).pdf. Rev Prescrire 2016 ; 36 (392) : 427-432
- Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : etude pharmacoepidemiologique. 2015;92. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/15/ansm-gardasil-hpv-rapport-septembre-2015-version-2-2-2.pdf>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
- OMS | Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009 [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241993/WER8747_461-476.PDF?sequence=1&isAllowed=y
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20180202161518/http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
- Pinkbook | Influenza | Épidémiologie des maladies évitables par la vaccination | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
- Vaccines: Vac-Gen/Side Effects [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>

- Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
- OMS | Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250280/WHO-IVB-16.02-fre.pdf>
- 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: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Les-Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
- FAQs about HPV Safety | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>

Méta-analyses

- Wang F, Wang D, Wang Y, Li C, Zheng Y, Guo Z, Liu P, Zhang Y, Wang W, Wang Y, Hou H. Population-Based Incidence of Guillain-Barré Syndrome During Mass Immunization With Viral Vaccines: A Pooled Analysis. *Front Immunol.* 2022 Feb 3;13:782198. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- Goedee HS, Attarian S, Kuntzer T, Van den Bergh P, Rajabally YA. Iatrogenic immune-mediated neuropathies: diagnostic, epidemiological and mechanistic uncertainties for causality and implications for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Sep;92(9):975-982. (Prisma ●●○● ; Amstar ●●○)
- Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill.* 2022 Jan;27(4):2001619. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Sanz Fadrique R, Martín Arias L, Molina-Guarneros JA, Jimeno Bulnes N, García Ortega P. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: current evidence. *Rev Esp Quimioter.* août 2019;32(4):288-95. (Prisma ●●○● ; Amstar ●●○)
- Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Tropical Medicine & International Health.* 2019;24(2):132-42. (Prisma ●●○● ; Amstar ●●●)
- Rosillon D, Willame C, Tavares Da Silva F, Guignard A, Caterina S, Welby S, et al. Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2020;29(9):1159- (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 ●●●)
- 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 ●●○)

Revue systématique

- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. avr 2014;58(8):1149-55. (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 ●○○)
- 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 ●○○)
- Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. *J Clin Pharm Ther*. Févr 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 ●○○)
- 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 ●○○)

SYNDROME DE MORT SUBITE ET VACCINATION

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 **à 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 DTPCa. Les autorités confirment également l'absence de lien et précisent que le rapport bénéfice / risque demeure favorable.

A noter : le vaccin à l'origine de la polémique était Hexavac[®], qui a depuis été retiré du marché en raison de la faible immunogénicité du composant de l'hépatite B.

SOURCES

Reuves systématiques

- 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 ●●○)
- Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy [Internet]. Stratton K, Almarino 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 ●○)

- 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 ●○○)
- 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 25 mai 2022]. (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

- Actualité - Information sur les vaccins Hexavalents : Hexavac® et InfanrixHexa® - ANSM [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/information-sur-les-vaccins-hexavalents-hexavac-r-et-infanrixhexa-r>
- May_2014_DTP_final_FR.pdf [internet]. Disponible sur : http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf
- OMS | Sécurité des vaccins hexavalents [Internet]. WHO. 2017 [cité 25 mai 2022]. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hexavalent/Dec_2004/fr/
- Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 mai 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/sids.html>
- OMS | Vaccination: 10 idées fausses à corriger [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/commentaries/detail/embrace-the-facts-about-vaccines-not-the-myths>
- Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/>

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 apyrétiques 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 ainsi que DTP et coqueluche peuvent être faite en toute sécurité. 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.**

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

- Lu QC, Zhang TY, Bundhun PK, Chen C. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 9 avr 2021;21(1):703. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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*. 2019;15(3):687-699 (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine*. 29 janv 2020;38(5):963-78. (Prisma ●●●○ ; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)
- Blanchard-Rohner G, Eberhardt C. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14526.(Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●○○)
- 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 ●●●)
- 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 ●○○)
- 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 ●●○)
- 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.
- 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 ●○○)
- 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

- *calendrier_vaccinations_2021.pdf* [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
- Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
- *ecn-2018-ue6-143-nb.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-143-nb.pdf>
- Paul S. Screening checklist for contraindications to vaccines for children and teens. :2. <http://www.immunize.org/catg.d/p4060-10.pdf>
- Précautions avant vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Precautions-avant-vaccination>
- Contre-indications à la vaccination [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- MODULE 2 - Contre-indications - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/contre-indications.html>
- ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization | Recommendations | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
- Encéphalite à tiques [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>
- OMS | Vaccination pendant la grossesse [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Pregnancy_web_FR.pdf
- 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**
- *wer9035.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>

JE NE VOIS PAS L'UTILITÉ 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 première cause de mortalité bactérienne chez les enfants de moins de 3 mois ; plus de 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.

SOURCES

Revue systématique

- *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 ●○○)*
- *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 ●○○)*
- *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 ●○○)*
- *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 narrative

- *Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, Leuridan E. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. Eur J Pediatr. 2020;179(2):235-42.*
- *Giles ML, Krishnaswamy S, Wallace EM. Maternal immunisation: What have been the gains? Where are the gaps? What does the future hold? F1000Res. 1 nov 2018;7:F1000 Faculty Rev-1733.*
- *Coll PP, Costello VW, Kuchel GA, Bartley J, McElhaney JE. The Prevention of Infections in Older Adults: Vaccination. J Am Geriatr Soc. janv 2020;68(1):207-*
- *Verhasselt V. Is infant immunization by breastfeeding possible? Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 19 juin 2015;370(1671).*
- *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).*
- *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.*
- *Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. J Am Osteopath Assoc. avr 2006;106(4):203-7.*
- *Luby SP. Clean water, clean hands or new vaccines? J Infect. 2017;74 Suppl 1:S18-22.*

- Brady MT. *Infectious disease in pediatric out-of-home child care*. *Am J Infect Control*. juin 2005;33(5):276-85.

Littérature grise

- *Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
- Chemlal K, Jestin C, Lévy-Bruhl D. *Planète vaccination - INPES* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/121827/file/154265_1074.pdf
- *MODULE 1 - Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://fr.vaccine-safety-training.org/securite-des-vaccins-dans-les-programmes-de-vaccination.html>
- *pes473.fr.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19141/pes473.fr.pdf
- *Vaccination et maladies évitables.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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)
- *hcspa20140306_poletobligvaccinalepopgene.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20140306_poletobligvaccinalepopgene.pdf
- *Une bonne hygiène de vie ne suffit-elle pas à protéger contre les maladies ?* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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-protger-contre-les-maladies>
- *Méningites à haemophilus influenzae de type B* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/meningites-a-haemophilus-influenzae-de-type-b/donnees/#tabs>
- *Méningites à Haemophilus Influenzae* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b>
- *wer8839.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>
- *Vaccination info Service méningites et septicémies à méningocoques* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
- HCSP. *Vaccination antiméningococcique C* [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
- *Les infections invasives à méningocoque en France en 2019* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>
- *Les infections invasives à méningocoque en France en 2017* [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148831/541618/version/4/file/Bilan_II_M_2017.pdf
- *Meningococcal disease in the Netherlands*. :58. [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf>

- *The National Immunisation Programme in the Netherlands.* :160. [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>
- *Green_Book_Chapter_22.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554011/Green_Book_Chapter_22.pdf
- *Rougeole* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/la-maladie/#tabs>
- *Lévy-Bruhl D. Etats des lieux des principales maladies à prévention vaccinale en France.* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/J26-2-Etat-des-lieux-MPV.pdf>
- *Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS.* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/84310/Seven_Key_ReasonsF.pdf
- *Grippe saisonnière et pandémie grippale* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/la-maladie/#tabs>
- *Relevé épidémiologique hebdomadaire.* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf
- *Rougeole* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
- *Infections à Papillomavirus.* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
- *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. 2020.* Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-143-nb.pdf>
- *OMS | 10 faits sur la vaccination* [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/fr/>
- *Pourquoi se faire vacciner contre des maladies qui ont presque disparu de France ?* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
- *HCSP Les bases immunologiques de la vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/ecrit?clef=2678>
- *LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 49.* 2017-1836 déc 30, 2017.
- *Tétanos* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Tetanos>
- *2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/Prevention/2015-prevention-Guiso-vaccin-coqueluche.pdf
- *Maladies à prévention vaccinale.* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/diseases>
- *Gouvello SL, Bongrand P, Carcelain G, Chevaller A, Crétel E, Sterkers G. Développement du système immunitaire à la naissance.* Disponible sur : <http://docplayer.fr/8935310-Developpement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance.html>

- *L'avancée des connaissances en immunologie pourrait...* - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>
- Autran B. *Les bases immunologiques de la vaccination.pdf*. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- WHO Global Immunization data [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://immunizationdata.who.int/listing.html>

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**"

SOURCES

Revue systématique

- Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. mai 2001;107(5):1147-54. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- 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 ●○○)
- 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
- MODULE 2 - Composants des vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/composants-des-vaccins.html>
- GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- Parents | Making the Vaccine Decision | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/vaccine-decision/index.html>
- **Processus de fabrication d'un vaccin [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>**
- *infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf>*
- 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 mai 2022]. Disponible sur: [74](https://www.canada.ca/fr/sante-</div><div data-bbox=)**

publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-15-contenu-agents-immunisants-utilises-canada.html

- Research C for BE and. Vaccine Safety & Availability - Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm187810.html>
- Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. 2014;66.
- Understanding Thimerosal, Mercury, and Vaccine Safety - CDC. february 2013. [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/index.html>
- Fiche-Thiomersal.pdf Affsaps [Internet]. [cité 25 mai 2022] Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Thiomersal.pdf
- **L'abandon du thiomersal pour la conservation des vaccins** - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/3781-l-abandon-du-thiomersal-pour-la-conservation-des-vaccins-fait-debat-aux-etats-unis>
- Le mercure et les vaccins [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2003 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/le-mercure-et-les-vaccins/>
- Vaccine Ingredients | Vaccines.gov [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.vaccines.gov/basics/vaccine_ingredients/index.html
- Communiqué de presse du Groupe « Vaccination et Prévention » de la SPILF [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/comm-presse-spilf-petition-vaccin-hexavalent-20150206.pdf>
- OMS | Training for health care providers - Mercury 2019 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_questions_and_answers/fr
- Formaldéhyde et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/302-Formaldehyde.ce.aspx>

LES BARRIÈRES 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.

SOURCES

Revue systématique

- *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 ●●○)*
- *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 ●●○)*
- *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

- *Donken R, Ogilvie GS, Bettinger JA, Sadarangani M, Goldman RD. Effect of human papillomavirus vaccination on sexual behaviour among young females. Can Fam Physician. 2018 Jul;64(7):509-513.*
- *Grabenstein JD. What the world's religions teach, applied to vaccines and immune globulins. Vaccine. 12 avr 2013;31(16):2011-23.*
- *Wombwell E, Fangman MT, Yoder AK, Spero DL. Religious barriers to measles vaccination. J Community Health. juin 2015;40(3):597-604.*
- *White MD. Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens-Why such controversy? Transl Androl Urol. déc 2014;3(4):429-34.*
- *Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. Hum Vaccin Immunother. déc 2013;9(12):2654-7.*
- *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.*
- *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

- *Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>*
- *Vaccines and porcine gelatine [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.nhsdirect.wales.nhs.uk/pdfs/WGGe.pdf>*
- *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*
- *Position Paper on HPV Immunization.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.cathmed.org/assets/files/Position%20Paper%20on%20HPV%20Immunization.pdf>*

- *Moral Reflections on Vaccines Prepared From Cells Derived From Aborted Human Foetuses* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.lifeissues.net/writers/doc/doc_40vaccinesfoetuses.html
- *Judicially Prohibited and Impure Substances in Foodstuff and Drugs* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.immunize.org/concerns/porcine.pdf>
- *Instruction Dignitas Personae on Certain Bioethical Questions, Congregation for the Doctrine of the Faith* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_20081208_dignitas-personae_en.html
- *infections à Papillomavirus humains (HPV)* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/infections-a-Papillomavirus-humains-HPV?gclid=CjwKEAjwvMnJBRCO2NSu-Puc6AUSJAAf-OSUZy3HZW9NapO0CyTjjaUbx1IFU6QZ2zgLq_5HmbUs_xoCX27w_wcB

L'EXPÉRIMENTATION 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.

SOURCES

Revue narratives

- 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.
- 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).
- Spier RE. Ethical aspects of the methods used to evaluate the safety of vaccines. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2085-90.
- 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.
- Roberts R, McCune SK. Animal studies in the development of medical countermeasures. *Clin Pharmacol Ther*. juin 2008;83(6):918-20.
- Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharm J*. juill 2015;23(3):223-9.
- 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.

- 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

- **Le secteur de la recherche en France se félicite de la publication des statistiques à l'échelle de l'UE sur le nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques** [Internet]. *Recherche animale*. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.recherche-animale.org/le-secteur-de-la-recherche-en-france-se-felicite-de-la-publication-des-statistiques-lechelle-de-lue>
- **Le développement de vaccin** | ari.info [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/avancees-medicales/medecine-veterinaire/le-developpement-de-vaccin/>
- *Fabrew.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/DossiersThematiques/BienEtreAnimal/BullIAVF_ReglementationAnimaleries_Mourey_Fabre2016pdf.pdf
- **40 raisons en faveur de l'utilisation d'animaux dans la recherche** [Internet]. **EARA. 2014** [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.eara.eu/40-raisons-en-faveur-de-lutilisation>
- *Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://ceea.fr/wp-content/uploads/2014/09/Animal-Experimentation_French_tcm46-28244.pdf
- *RapportFRANCOPA_MAJ_07112016.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.recherche-animale.org/sites/default/files/rapportfrancopa_maj_07112016.pdf
- **La libération de lots de vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-de-lots-de-vaccins>
- *GuideVaccinations2012_Mise_au_point_des_vaccins_mise_sur_le_marche_et_surveillance_des_effets_indesirables.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- **Respecter les animaux pour la science de demain** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.recherche-animale.org/sites/default/files/eu_doc1_fr.pdf
- **Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques**. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027037840/>
- *Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_experimentation_animale_243579.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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
- **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**. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027038013/>

LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE

En Bref

La politique vaccinale en France est fixée par le ministre de la Santé qui révisé chaque année le calendrier vaccinal français, après avis du Comité Technique de Vaccination (CTV) et du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Ce calendrier définit les vaccinations obligatoires et recommandées pour la population générale en France, ainsi que le rythme des injections. L'utilisation de vaccins combinés et la simplification du calendrier vaccinal sont 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. Le 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. L'objectif de cette mesure était l'amélioration de la couverture vaccinale pour les vaccins concernés. 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. En 2022, la couverture vaccinale pour les vaccins obligatoires avait nettement progressé par rapport à celle d'avant 2018.

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 ●●○
- 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

- 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.
- 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.
- Galanakis E, Jansen A, Lopalco PL, Giesecke J. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Euro Surveill*. 7 nov 2013;18(45):20627.
- Maltezou HC, Poland GA. Immunization of Health-Care Providers: Necessity and Public Health Policies. *Healthcare (Basel)*. 1 août 2016;4(3).
- Dubov A, Phung C. Nudges or mandates? The ethics of mandatory flu vaccination. *Vaccine*. 21 mai 2015;33(22):2530-
- 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

- Accueil - Sénat [En ligne]. [cité le 28 mai 2022]. Disponible sur : https://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/opecst/quatre_pages/OPECST_2019_0072_note_politique_vaccinale.pdf
- Calendrier des vaccinations | service-public.fr [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F724>
- Accueil - Sénat [En ligne]. Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger ; [cité le 28 mai 2022]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-47617.html>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00436994/document>

- **L'élaboration des recommandations vaccinales [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:** https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf
- **Le point sur Les vaccinations [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur:** http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf
- **pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf
- **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>
- **pdf [Internet]. [cité le 28 mai 2022]. Disponible sur :** <http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/files/Enquête-sur-les-maladies-émergentes-INVS-2010.pdf>
- **pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_64_obligation_de_vacc_1.pdf
- **avis-citoyen-vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
- **avis-professionnels-vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
- **pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis087.pdf>
- **Code de la santé publique - Article L3111-2. Code de la santé publique.**
- **Code de la santé publique - Article L3111-4. Code de la santé publique.**
- **Code de la santé publique - Article L3112-1. Code de la santé publique.**
- **Code du travail - Article R231-65-1. Code du travail.**
- **Définition de l'obligation vaccinale dans un cadre indemnitaire [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 déc. Disponible sur:** <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=242>
- **Espace-participatif-Vaccination_rapport.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
- **Etudes-qualitatives.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>
- **La réglementation des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Reglementation-des-vaccins>

- *Le CNGE pour une politique vaccinale cohérente et efficace - Décembre 2016 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/le_cnge_pour_une_politique_vaccinale_cohérente_et/*
- *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 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20183>*
- **Obligation vaccinale: protéger sans contraindre, c'est possible | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/obligation-vaccinale-protéger-sans-contraindre-cest-possible/>**
- *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>*
- *pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf*
- *Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/164000753.pdf>*
- *Article L1111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne] ; [cité le 28 mai 2022]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721056/*
- *Vaccination obligatoire [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20866-vaccin-dtp-le-conseil-d-etat-enjoint-au-ministere-de-la-sante-de-le-rendre-disponible-d-ici-6-mois.html#:~:text=ici%20%20mois-,Vaccin%20DTP%20%3A%20le%20Conseil%20d'Etat%20enjoint%20au%20minist%C3%A8re%20de,disponib le%20d'ici%20%20mois&text=En%20France%2C%20seuls%20%20vaccins,a%20%C3%A9t%C3%A9%20retir%C3%A9%20du%20march%C3%A9>*
- *Code pénal - Article 227-17. Code pénal.*
- *Code pénal - Article 441-1. Code pénal.*
- *La réglementation des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Politique-vaccinale-en-France/Reglementation-des-vaccins>*
- *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_lenfant_exigibilite_des_vaccinations_en_collectiv_2017-12-26_18-37-41_83.pdf*
- *LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 49. 2017-1836 déc 30, 2017.*
- *Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. [cité le 28 mai 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/vaccinations-obligatoires-ce-qui-change-au-1er-juin-2018#:~:text=Si%20l'enfant%20n'est, fonction%20du%20calendrier%20des%20vaccinations>*
- *Vaccins obligatoires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/>*

LA COMMUNICATION AVEC UN PATIENT HÉSITANT

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.

SOURCES

Revue systématique

- Singh P, Dhalaria P, Kashyap S, Soni GK, Nandi P, Ghosh S, Mohapatra MK, Rastogi A, Prakash D. Strategies to overcome vaccine hesitancy: a systematic review. *Syst Rev.* 2022 Apr 26;11(1):78.
- Kaufman J, Synnot A, Ryan R, Hill S, Horey D, Willis N, et al. Face to face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 mai 2013;(5):CD010038.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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-
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).

Revue narratives

- Cooper S, Schmidt BM, Sambala EZ, Swartz A, Colvin CJ, Leon N, Wiysonge CS. Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 27;10(10):CD013265.
- Tokish, Hannah; Solanto, Mary V. (2020). The problem of vaccination refusal: a review with guidance for pediatricians. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(5), 683-693.
- Gaillat J, Groupe de prévention SPILF. [Vaccine hesitancy: How to lift the brake?]. *Rev Mal Respir*. oct 2019;36(8):962-70.
- Shen S (Cindy), Dubey V. Répondre à l'hésitation face à la vaccination. *Can Fam Physician*. mars 2019;65(3):e91-8.
- 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.
- 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.
- Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann*. avr 2015;44(4):e71-75.
- Domachowske JB, Suryadevara M. Practical approaches to vaccine hesitancy issues in the United States: 2013. *Hum Vaccin Immunother*. Déc 2013;9(12):2654-7.
- 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.
- Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother*. Août 2013;9(8):1755-62.
- Jacobson RM, St Sauver JL, Finney Rutten LJ. Vaccine Hesitancy. *Mayo Clin Proc*. Nov 2015;90(11):1562-8.
- 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.

Littérature grise

- References for Provider Resources for Vaccine Conversations | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/talking-with-parents.html>
- *synthese.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/jp/cr/pdf/2011/session6/synthese.pdf>

LES MÉTHODES ALTERNATIVES À LA VACCINATION

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 méthodes « 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 préparations (nosodes) qui augmenteraient la réponse immunitaire du patient. De même, les antidotes homéopathiques et les stratégies de la per-vaccination permettraient d'éviter les effets secondaires liés à la vaccination allopathique. 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.

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 Oscillococinum® 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 ●○○
- 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 ●○○
- 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-information-paper-effectiveness-of-homeopathy.pdf>
- cam02_nhmrc_statement_homeopathy.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-statement-on-homeopathy.pdf>
- Code de la santé publique - Article R5133. Code de la santé publique
- Homeopathy [Internet]. NCCIH. 2012 [cité 25 mai 2022]. 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
- Les médicaments homéopathiques [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
- Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 25 mai 2022]. 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 | CANVax [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://canvax.ca/fr/les-nosodes-ne-remplacent-pas-les-vaccins>
- Les « nosodes » ne remplacent pas les vaccins | Documents de principes et points de pratique | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.cps.ca/fr/documents/position/les-nosodes-ne-remplacent-pas-les-vaccins>
- PI-131009-5_Questions_Grippe.pdf [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/54365/699845/version/2/file/PI-131009-5_Questions_Grippe.pdf

DOULEUR ET ANXIÉTÉ LORS DE LA VACCINATION

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. De nombreuses revues systématiques et méta-analyses de qualité, reprises dans les recommandations officielles, ont évalué les solutions pour diminuer 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).

SOURCES

Revues systématiques et méta-analyses

- *McLenon J, Rogers MAM. La peur des aiguilles: une revue systématique et une méta-analyse. J Adv Nurs. 2019 janvier; 75 (1): 30-42. doi: 10.1111 / janv.13818. Epub 2018 11 sept. PMID: 30109720 Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○*
- *Cho MK, Choi MY. Effect of Distraction Intervention for Needle-Related Pain and Distress in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 31 août 2021;18(17):9159. Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○*
- *Loeffen EAH, Mulder RL, Font-Gonzalez A, Leroy PLJM, Dick BD, Taddio A, Ljungman G, Jibb LA, Tutelman PR, Lioffi C, Twycross A, Positano K, Knops RR, Wijnen M, van de Wetering MD, Kremer LCM, Dupuis LL, Campbell F, Tissing WJE. Reducing pain and distress related to needle procedures in children with cancer: A clinical practice guideline. Eur J Cancer. 2020 May;131:53-67. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
- *Ueki S, Yamagami Y, Makimoto K. Effectiveness of vibratory stimulation on needle-related procedural pain in children: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. juill 2019;17(7):1428-63. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*
- *Ballard A, Khadra C, Adler S, Trottier ED, Le May S. Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management During Needle-related Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Pain. juin 2019;35(6):532-43. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●*

- Su HC, Hsieh CW, Lai NM, Chou PY, Lin PH, Chen KH. Using Vibrating and Cold Device for Pain Relieves in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr Nurs.* déc 2021;61:23-33. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Ayinde O, Hayward RS, Ross JDC. The effect of intramuscular injection technique on injection associated pain; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 3;16(5):e0250883. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Şanlıalp Zeyrek A, Takmak Ş, Kurban NK, Arslan S. Systematic review and meta-analysis: Physical-procedural interventions used to reduce pain during intramuscular injections in adults. *J Adv Nurs.* 2019 Dec;75(12):3346-3361. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●
- 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):1514-21. Prisma ●●●○ ; Amstar ●●○
- Sisson H. Aspirating during the intramuscular injection procedure: a systematic literature review. *J Clin Nurs.* sept 2015;24(17-18):2368-75. Prisma ●●○ ; Amstar ●●○
- 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 ●●●
- 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 ●●○
- 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 ●●●
- 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 ●●●
- 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 ●●●
- 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 ●●○
- 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 ●●●
- 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 ●●○
- 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 ●●●
- 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 ●●○
- 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 ●●○

- *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 ●●○*
- *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 ○○*
- *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 ●●●*
- *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 ●●●*

Littérature grise

- *La douleur des vaccinations, où en sommes-nous en 2012? - Pediadol [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pediadol.org/la-douleur-des-vaccinations-ou-en-sommes-nous-en-2012/>*
- *WER9039_505-510.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242426/WER9039_505-510.PDF?sequence=1*

MÉTHODES DE SURVEILLANCE - INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ 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.

SOURCES

Revue systématique et narratives

- Zuber PLF, Gruber M, Kaslow DC, Chen RT, Giersing BK, Friede MH. Evolving pharmacovigilance requirements with novel vaccines and vaccine components. *BMJ Glob Health*. 2021 May;6(Suppl 2):e003403.

- Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. [Pharmacovigilance of vaccines]. *Arch Pediatr*. Févr 2006;13(2):175-80.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2059-63.
- 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.
- Jefferson T. The role of editorial peer review in the evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2073-5.
- Kanesa-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.
- Marshall V, Baylor NW. Food and Drug Administration regulation and evaluation of vaccines. *Pediatrics*. mai 2011;127 Suppl 1:S23-30.
- 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.
- Nesin M, Sparer O. Vaccine monitoring systems: A potential model for medications in pregnancy. *Semin Perinatol*. Nov 2015;39(7):524-9.
- Santuccio C, Trotta F, Felicetti P. Ongoing pharmacovigilance on vaccines. *Pharmacol Res*. Févr 2015;92:2-5.
- 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.
- Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):2091-5.
- 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.

Littérature grise

- *aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf
- *Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>
- *Bulletins des vigilances - ANSM* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>
- *HCSP. Danger et risques des vaccins : mythes et réalités* [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad713740.pdf>
- **L'AMM et le parcours du médicament** - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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)
- *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>
- **Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>
- *Mise en route - Les bases de la sécurité des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/mise-en-route.html>
- *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>
- *s6165f.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf>
- *Surveillance des effets indésirables des vaccins* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Surveillance-des-effets-indesirables-des-vaccins>
- *UMC | WHODrug Portfolio* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio>
- *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaers.hhs.gov/index.html>
- *Centre UM. About VigiBase* [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/>

ADJUVANTS - ALUMINIUM - NARCOLEPSIE

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 et celle contenue dans les produits cosmétiques. En dessous des doses maximales conseillées, dans des conditions d'exposition prolongées, 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.

SOURCES

Revue systématique

- Yang J, Zhang J, Han T, Liu C, Li X, Yan L, Yang B, Yang X. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19095. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Hauser MI, Muscatello DJ, Soh ACY, Dwyer DE, Turner RM. An indirect comparison meta-analysis of AS03 and MF59 adjuvants in pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccines. *Vaccine*. 18 juill 2019;37(31):4246-55. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- Baay M, Bollaerts K, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. *Vaccine*. 5 juill 2018;36(29):4207-14. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●○○)
- 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 ●●○)
- 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 :

- 2014TOU31031.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.upstlse.fr/523/1/2014TOU31031.pdf>
- Adjuvants | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>
- adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>

- Haut Conseil Santé Publique. Aluminium et vaccins, Rapport du 11 juillet 2013 [Internet]. Disponible sur: file:///home/chronos/u-b8ecc2d44dc822d8c68b83a69d26d4be4d68e337/MyFiles/Downloads/hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
- **À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium | Académie nationale de médecine** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036213/>
- HCSP. AVIS relatif aux caractéristiques des futurs vaccins pandémiques [Internet]. Disponible sur: www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711...pdf
- **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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/AFSSAPS/2011-%20eval%20risque%20Al.pdf>
- 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: <http://www.ansm.sante.fr/content/download/10405/121431/version/1/file/conseil.pdf>
- **OMS | Adjuvants à base d'aluminium [Internet]. WHO.** [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/Jun_2012/fr/
- Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf
- Research C for BE and. Science & Research (Biologics) - Study Reports Aluminum in Vaccines Poses Extremely Low Risk to Infants [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/scienceresearch/ucm284520.htm>
- **Exposition à l'aluminium par l'alimentation [Internet]. Anses** - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2014 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation>
- Authority (EFSA) EFS. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). EFSA Journal. 2008;6(7):754.
- 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://reporterre.net/IMG/pdf/conseil.pdf>
- Fiche-adjuvants-aluminium.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://afpa.org/content/uploads/2017/08/Fiche-adjuvants-aluminium.pdf>
- Fiche-adjuvants-aluminium.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: file:///D:/Users/legra/Downloads/hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
- WHO | Statement from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety on aluminium-containing vaccines [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en/
- **Les vaccins contenant de l'aluminium sont sûrs** - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communique>
- Le vaccin Pandemrix® et le risque accru de narcolepsie [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2011/02/pandemrix-vaccine-and-increased-risk-of-narcolepsy>
- WER8128_273-278.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/233147/WER8128_273-278.PDF?sequence=1

LA DIFFICULTÉ À 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 pour pallier à cette difficulté : 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). Depuis 2019, de nouvelles mesures ont été initiées pour renforcer l'implication de l'ensemble des professionnels de santé dans la vaccination (médecin, infirmier, sage-femme, pharmacien). Les sages-femmes sont notamment autorisées depuis avril 2022 à prescrire et administrer certains vaccins aux femmes et leurs enfants. 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.

SOURCES

Revue systématique et méta-analyses

- Murray E, Bieniek K, Del Aguila M, Egodage S, Litzinger S, Mazouz A, et al. Impact of pharmacy intervention on influenza vaccination acceptance: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* oct 2021;43(5):1163-72. Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- Burson RC, Buttenheim 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 ●●○)
- 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 ●●○)

- 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 ●●●)
- 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 ●●○)
- Thomas RE, Lorenzetti DL. *Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2014;(7):CD005188. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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

- **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/arrrete/2016/8/8/AFSP1613264A/jo/texte>
- **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/loda/id/JORFTEXT000034677446/>
- **Arrêté-du-10-octobre-2016-fixant-la-liste-des-vaccinations-que-les-sages-femmes-sont-autorisées-à-pratiquer.pdf** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
- **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/loda/id/JORFTEXT000024267409/>
- **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=LEGIARTI000006688928&dateTexte=&categorieLien=cid>
- **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>
- **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>
- 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
- **Informations pour la presse - MesVaccins.net** [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/media>

- 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
- **Expérimentation de la vaccination à l'officine** - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine?fbclid=IwAR2NIJjFyP39pdi53WQWz13RMOKVd9RZDBEuFMNFazpH_EayEriWRp3cyZ8#
- 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.
- **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.**
- Code de la santé publique - Article R4311-7. Code de la santé publique.
- rm. rianasolo@has sante fr. Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans. 2022;40.
- Arrêté du 1er mars 2022 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à prescrire et à pratiquer.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS

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 largement 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 - Crise fébrile : 0.5 pour 100 000 doses	- Fièvre (entre J7 et J12) : dans 5 à 15% - Eruption cutanée (entre J6 et J10) : dans 2 à 5%
Grippe	- Cris persistants : 0 à 0.2%	- Crise fébrile : 1/3 000 doses - Thrombocytopenie : 1/30 000 doses - Anaphylaxie : 1 à 3.5 pour 1 million de doses - Tuméfaction parotide : 1 à 2%
- 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		
Zona	Papillomavirus humain	Méningocoque C
Ø	- Anaphylaxie : 1.7 à 2.6 pour 1 million de doses	- Anaphylaxie

SOURCES

Revue systématique

- Grazina I, Mannocci A, Meggiolaro A, La Torre G. Is there an association between Stevens-Johnson Syndrome and vaccination? A systematic review. *Ann Ig. févr 2020*;32(1):81-96. 5 (Prisma ●●●● Amstar ●●●)
- Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, Strebel PM, Goodman T, van Binnendijk RS, et al. Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis. nov 2019*;19(11):1235-45. (Prisma ●●●○ Amstar ●●○)
- Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *The Journal of the American Dental Association. 1 avr 2020*;151(4):245-254.e24. (Prisma ●●○ Amstar ●○)
- Rosillon D, Willame C, Tavares Da Silva F, Guignard A, Caterina S, Welby S, et al. Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2020*;29(9):1159-67. (Prisma ●●●● Amstar ●●●)
- Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev. 28 févr 2020*;9:43. (Prisma ●●○ Amstar ●●○)
- Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 22*;2019(11):CD013479. (Prisma ●●●● Amstar ●●●)
- Jiang HY, Shi YD, Zhang X, Pan LY, Xie YR, Jiang CM, et al. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine. 21 mai 2019*;37(23):3031-9. (Prisma ●●○ Amstar ●○)
- Lu QC, Zhang TY, Bundhun PK, Chen C. One « misunderstood » health issue: demonstrating and communicating the safety of influenza a vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health. 9 avr 2021*;21(1):703. (Prisma ●●●● Amstar ●●●)
- 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.
- 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.
- 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.
- Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type B infections. *Cochrane Database Syst Rev. 18 avr 2007*; (2):CD001729.
- 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.
- 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.
- Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis. janv 2005*;5(1):21-30.

- 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.
- Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. *J Clin Pharm Ther.* févr 2011;36(1):1-9.
- 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.
- Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2015;14(5):697-712.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD004879.
- 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.
- 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.

Littérature grise

- *bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf* [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-_2021.pdf pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20191229001824/http://nationalacademies.org/hmd/-/media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>

- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
<http://nationalacademies.org/hmd/-/media/Files/Report%20Files/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality/conclusions.pdf>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/documents/IIP_Module1_fr.pdf
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_AEFI_HiB_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HPВ_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Influenza_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_pneumo_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_Varicella_Zoster_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf?ua=1
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_Polio_final_FR.pdf?ua=1

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 à la suite de 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 antigrippal 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.

SOURCES

Revue systématique

- Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, Orenstein WA, O'Leary ST, Limaye RJ, et al. *The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. Lancet Infect Dis.* mai 2020;20(5):e80-9. (Prisma ●●○○ ; Amstar ●○○)
- Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. *Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol.* oct 2019;123(4):366-74. (Prisma ●○○○ ; Amstar ●○○)
- 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 ●○○)
- 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

- *General Recommendations on Immunization [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>*
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_de_populations_specifiques.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf*
- **OMS | Fiches d'information de l'OMS sur les fréquences des réactions post vaccinales** [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rates_Guide_FR.pdf
- *Read « Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>*
- *Vaccination des personnes allergiques [internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur : <http://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Vaccination-des-personnes-allergiques>*
- **Une allergie aux œufs est-elle une contre-indication à la vaccination ?** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
- *Mesvaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>*
- *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 25 mai 2022];67. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.html> => OK aout 2018*

DIABÈTE DE TYPE 1 ET VACCINATION

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.

SOURCES

Revue systématique

- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 20;4(4):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 22;11:CD004407. (Prisma ●●●● ; Amstar ●●●)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●○)
- 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 ●●●)
- 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 ●●●)
- 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

- *WER9228.pdf* [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf>
- *Pictures P, Loke A, Jalali J, Shimizu Y, Sethi M, Owens W, et al. WHO/DCO/2018.1* © Organisation mondiale de la Santé 2018. Certains droits réservés. **Cette œuvre est disponible sous licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.** Crédits photographiques : Couverture et Sommaire - WHO/Lorenzo Pezzoli Page 4 - WHO Afghanistan/Rada Akbar. :13.
- Read « *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality* » at NAP.edu [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13164/chapter/1>
- *Committee I of M (US) ISR, Stratton K, Wilson CB, McCormick MC. Executive Summary* [Internet]. National Academies Press (US); 2002 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220490/>

VACCINATION ET SCLÉROSE EN PLAQUES

En Bref

L'hypothèse d'un lien entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la sclérose en plaques (SEP) 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), tranche d'âge à laquelle le diagnostic de SEP est habituellement posé. 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 des résultats contradictoires.

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).

SOURCES

Revue systématique

- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 20;4(4):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 22;11:CD004407. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 24 sept 2019;93(13):584-94. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* juin 2019;31:173-88. (Prisma ●○○○ Amstar ●●○)
- Sestili C, Grazina I, La Torre G. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 3 juill 2021;17(7):2273-8. (Prisma ●●●●; Amstar ●●●)
- 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 ●○○)
- Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders [Internet]. Stratton K, Almarino D, McCormick MC, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220662/> (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 ●●●)
- 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

- July 2014 HepB_final_FR.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1
- Multiple sclerosis [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/hepatitis-b-vaccines/multiple-sclerosis>
- Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_3.html
- AVIS DU COMITÉ 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
- Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B [Internet]. Disponible sur: <http://www.sentinelles971.com/wp-content/uploads/2012/12/HASBilan-de-pharmacovigilance-vaccins-contre-lh%C3%A9patite-B.pdf>
- COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/July_2014_HepB_final_FR.pdf?ua=1
- VHB_audition publique.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.PDF

VACCINATIONS MULTIPLES ET SURCHARGE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

En Bref

A la naissance, le système immunitaire du nouveau-né est naif. Il acquiert une protection 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.

SOURCES

Revue systématique

- *Hulseley 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 ●●○*

Revue narrative

- *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 pourrait... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6725-l-avancee-des-connaissances-en-immunologie-pourrait-rendre-l-utilisation-des-vaccins-plus-efficace>*
- *Développement du système immunitaire à la naissance.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/48196828/139adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>*
- *Multiple Vaccines and the Immune System | Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/multiple-vaccines-immunity.html>*
- *OMS | Surcharge immunogène [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/233147/WER8128_273-278.PDF?sequence=1*

AUTISME ET VACCINATION CONTRE LE ROR

En Bref

L'hypothèse d'un lien entre la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (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 et à la recrudescence des cas de rougeole par la crainte d'effets secondaires du vaccin.

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.

SOURCES

Revue systématique et méta-analyse

- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 20;4(4):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 22;11:CD004407.

- 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.
- 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].
- 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.
- Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination-the current evidence. *J Spec Pediatr Nurs*. juill 2009;14(3):166-72.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *J Pediatr Pharmacol Ther*. juill 2010;15(3):173-81.
- 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.
- 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.
- 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.

Littérature grise

- *fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf [Internet]*. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf>

- OMS | Troubles du spectre autistique [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/fr/>
- Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>
- Research C for BE and. Questions about Vaccines - Thimerosal in Vaccines Questions and Answers [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm>
- **Principaux repères sur l'autisme, [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur:** <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- *fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-autisme-et-vaccin-ror-20160701.pdf>
- OMS | ROR et autisme [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/mmr-vaccine-increases.html>
- Vaccin contre la rougeole, oreillons, rubéole : **Point d'information** - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible MIS À JOUR LE 16/03/2021 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-la-rougeole>
- Vaccine Myths Debunked [Internet]. PublicHealth.org. 2014 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.publichealth.org/public-awareness/understanding-vaccines/vaccine-myths-debunked/>
- Vaccines Do Not Cause Autism Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>
- Thimerosal in Vaccines Thimerosal | Concerns | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/index.html>

INDISPONIBILITÉ DES VACCINS - RUPTURE 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.

SOURCES

Revue narratives

- Stanley M. HPV vaccines : alternative dosage schedules. *Expert Rev Vaccines*. déc 2019;18(12):1309-16.

Littérature grise

- Ruptures de stock de médicaments : **conséquence d'une production à flux tendu et délocalisée de part le monde** - Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur : <https://splf.fr/ruptures-de-stock-de-medicaments/>
- Actualité - Disponibilité des médicaments : **les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois** - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les->

medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois

- **Plan d'économies, l'autre cause des ruptures | Le Quotidien du Pharmacien [Internet].** [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/plan-deconomies-lautre-cause-des-ruptures>
- **Disponibilités des produits de santé de type médicaments - ANSM [Internet].** [cité 20 avr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
- *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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
- **Pénurie de médicaments | Leem[Internet].** [cité 20 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
- **Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].** [cité 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. 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 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf
- **LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.**
- **Rapport sur la politique vaccinale - HUREL - janvier 2016.pdf [Internet].** [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf
- **RECOMMANDATIONS « Médicaments : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement » - 2013 [Internet].** [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf
- **Rupture d'approvisionnement d'un médicament [Internet].** Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament>
- **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>
- **Ruptures de stock et tensions d'approvisionnement des vaccins [Internet].** [cité 25 mai 2022]. 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

- **THESE L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France** : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346831/document>
- 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/7/27/AFSP1621467A/jo/texte>

CONFLITS D'INTÉRÊTS ET LOBBY PHARMACEUTIQUE

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.

SOURCES

Revue narratives, systématiques et méta-analyses

- Lundh A, Rasmussen K, Østengaard L, Boutron I, Stewart LA, Hróbjartsson A. Systematic review finds that appraisal tools for medical research studies address conflicts of interest superficially. *J Clin Epidemiol.* avr 2020;120:104-15.
- Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Le M, Lundh A. Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec8;12(12):MR000040.
- Mitchell AP, Trivedi NU, Gennarelli RL, Chimonas S, Tabatabai SM, Goldberg J, et al. Are Financial Payments From the Pharmaceutical Industry Associated With Physician Prescribing? : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* mars 2021;174(3):353-61.
- 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.
- 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.
- Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 déc 2012;12:MR000033.
- Okike K, Kocher MS, Mehlman CT, Bhandari M. Industry-sponsored research. *Injury.* Juin 2008;39(6):666-80.
- 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.
- Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ.* 15 nov 1993;149(10):1401-7.
- 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.
- Fadlallah R, Nas H, Naamani D, El-Jardali F, Hammoura I, Al-Khaled L, et al. Knowledge, Beliefs and Attitudes of Patients and the General Public towards the Interactions of Physicians with the Pharmaceutical and the Device Industry: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160540.

- 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.
- **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.
- 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.
- Wazana A. **Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift?** *JAMA.* 19 janv 2000;283(3):373-80.
- 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.
- 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.
- Schott G, Pachi H, Limbach U, Gundert-Remy U, 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, Pachi 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.
- 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.
- 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.
- 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):e9-16

Littérature grise

- **06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf** [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>
- **guide_dpi.pdf** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
- **Smadja PF& C. Les dessous de l'affaire du sang contaminé** [Internet]. *Le Monde diplomatique.* 1999 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/1999/02/FROGUEL/2747>
- **Médiator® et accompagnement des personnes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/(offset)/0)
- **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>
- **Dispositif anti-cadeaux : quels sont les seuils ?** [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://cms.law.fr/fra/publication/publication-de-certains-seuils-relatifs-a-l-application-du-dispositif-anti-cadeaux>

- Base de données publique Transparence Santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e2s1>
- Clinical Trials Register [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=yrk2SqRD0G5KTGNnsgFz0Ln8JkHXf2KN5TBW2926HXtJ33h2hjJn%21-272075171>
- gov Background - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>
- Code de la santé publique - Article L1453-1. Code de la santé publique.
- Code de la santé publique - Article L4113-13. Code de la santé publique.
- Code de la santé publique - Article L4163-2. Code de la santé publique.
- Code de la santé publique - Article R4127-5. Code de la santé publique.
- Code de la santé publique - Article R4127-8. Code de la santé publique.
- Code on Interactions With Health Care Professionals [Internet]. Phrma. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.phrma.org/codes-and-guidelines/code-on-interactions-with-health-care-professionals>
- Declaration of competing interests | The BMJ [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/forms-policies-and-checklists/declaration-competing-interests>
- EudraCT Public website - Home page [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>
- 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 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory-pdf>
- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
- Haute Autorité de Santé - **Certification de l'activité d'information promotionnelle** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1099663/fr/certification-de-l-activite-d-information-promotionnelle
- ICMJE Recommendations 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'information des médecins généralistes sur le médicament** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf>
- 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.
- Nos interactions avec les professionnels de santé | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://fr.gsk.com/fr-fr/professionnels-de-santé/nos-interactions-avec-les-professionnels-de-santé/>
- Obtenir le numéro EudraCT - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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)
- 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>

- pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/Pfizer_FR_Code1.pdf
- Code de la santé publique - Article L5323-4. Code de la santé publique.
- Code de la sécurité sociale - Article R161-85. Code de la sécurité sociale.
- Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711430.pdf>
- 1_ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/1_ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf
- Sanofi en bref - Sanofi [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître#:~:text=Nous%20r%C3%A9unissons%20en%20France%20des,majeur%20et%2017%20vaccins1.>
- ENQUÊTE DE LA COUR DES COMPTES SUR LA POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r12-351/r12-351-annexe.pdf>
- **54 Milliards d'euros de chiffre d'affaires des médicaments en 2017** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc.pdf>
- Principaux vaccins par parts de marché 2016-2022 | Statistique [Internet]. Statista. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/573954/principaux-produits-de-vaccination-par-parts-de-marche-dans-le-monde-en--et-2020/>
- **Quel est le poids de l'industrie du vaccin ?** [Internet]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-77.pdf
- **Sanofi SA : chiffre d'affaires en vaccins 2016 | Statistique** [Internet]. Statista. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/507015/repartition-chiffre-d-affaires-vaccins-groupe-francais-sanofi/> => mars 2021
- session_10_kaddar.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://who.int/influenza_vaccines_plan/resources/session_10_kaddar.pdf
- Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-476_mono.html#toc93
- 06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>

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 dans la partie détaillée.

SOURCES

Revue narratives

- Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care*. mars 2016;5(1):7-15.
- 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
- *Guide Vaccinations 2012 Principes et bases immunologiques de la vaccination.pdf*. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- 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.
- *Principes immunologiques de la vaccination [Internet]*. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
- *Développement du système immunitaire à la naissance.pdf [Internet]*. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/48196828/139adeveloppement-du-systeme-immunitaire-a-la-naissance-assim>
- Autran B. *Les bases immunologiques de la vaccination.pdf*. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- 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 25 mai 2022]. 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>
- Moulin A-M. *De l'inoculation à la vaccination. :3*. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Personne?clef=2617>
- *Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]*. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
- *Vaccins et vaccinations [Internet]*. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>

- *Greenbook_chapter_1__002_.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.thedrivesurgeryilford.co.uk/website/F86652/files/Greenbook_chapter_1_Immunity_and_how_vaccines_work%20\(1\).pdf](https://www.thedrivesurgeryilford.co.uk/website/F86652/files/Greenbook_chapter_1_Immunity_and_how_vaccines_work%20(1).pdf)
- *Immunogénicité des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS* [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenicite-des-vaccins/>
- **Entretien de l'immunité** [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Entretien-de-l-immunite>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_oreillons.pdf* [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *Vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>
- *MODULE 1 - Sécurité des vaccins dans les programmes de vaccination - Les bases de la sécurité des vaccins* [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur : <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018-10/Fr%20bloc1%20Module1-1e07Septembre.pdf>
- *Bénéfices de la vaccination* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
- *dip.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
- *ecn-2018-ue6-156-nb.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-156-nb.pdf>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *poliomyélite* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/poliomyelite>
- *Poliomyélite* [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_B.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_pneumocoque.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_meningocoque.pdf* [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

- Measles | For Healthcare Professionals | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
- WER9217.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
- wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/mumps.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=
- Rubéole [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole>
- [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=papillomavirus>
- **Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur:** <http://www.grippe-geig.com/index.html>
- ecn-2018-ue6-164-nb.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-164-nb.pdf>
- JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/JRPI2011/JRPI2011-ROUGEOLE-AJANA.pdf
- OMS | Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques? [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- CNRP2016.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/20-cnrp2016/file>
- 10 faits sur la vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
- Plan_daction_mondial_pour_les_vaccins.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79315/9789242504989_fre.pdf;jsessionid=259DA8EF548245384898C9BB6D3F402B?sequence=1
- gs_gloprofile.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242287/WER8947_517-522.PDF?sequence=1
- BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf

COÛT 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 2020).

- 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 publics 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.

SOURCES

Littérature grise

- Isabelle Mahe, Pierre-André Attard, Michel Bismuth. *Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature*. 2014;66.
- Remboursement des vaccins [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Remboursement-des-vaccins>
- Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- Prise en charge financière des vaccinations [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Prise-en-charge-financiere-des-vaccinations>
- Oc2016.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/oc2016.pdf>
- Le vaccin Gardasil 9 dans les pharmacies dès le monde- MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/12680-le-vaccin-gardasil-9-dans-les-pharmacies-des-le-mois-d-aout-2018>
- HCSP. *Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale* [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
- Vaccins - MesVaccins.net [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
- 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
- La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. [cité 25 mai 2022]. 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>
- Les déterminants de la politique vaccinale [Internet]. Disponible sur: <file:///D:/Users/Iegra/Downloads/ad711416.pdf>
- CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf
- 20121016 Politique Vaccinale.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf

- *Prise en charge de la vaccination [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/vaccination>*
- *Cns 18.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>*
- *Calendrier vaccinal 2018.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2018>*
- *HCSP. Politique vaccinale et obligation vaccinale en population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>*
- *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*
- *06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2018-01/06-politique-vaccinale-Tome-1.pdf>*
- *Les sept raisons essentielles - pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS. :8.*
- *Plan_daction_mondial_pour_les_vaccins.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79315/9789242504989_fre.pdf;jsessionid=259DA8EF548245384898C9BB6D3F402B?sequence=1*
- *WHO_IVB_09.10_fre.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70115/WHO_IVB_09.10_fre.pdf?sequence=1*
- *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-476_mono.html#toc171*
- *20121016_Politique_vaccinale.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20121016_Politique_vaccinale.pdf*
- *Cns18.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>*
- *OMS | Estimation de l'impact économique de la vaccination dans 73 pays à revenu faible et intermédiaire entre 2001 et 2020 [Internet]. WHO. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/9/16-178475-ab/fr/>*
- *VFC | Publication sur les coûts-avantages | Les vaccins | CDC [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/pubs/methods/index.html>*
- *Avantages de la vaccination pendant l'ère du programme de vaccins pour les enfants - États-Unis, 1994-2013 [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6316a4.htm>*
- *Expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/197/expcol_1999_vaccinations_06ch.pdf?sequence=13*
- *2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf*

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Création de fiches et mise à jour d'un site internet concernant la vaccination
Référence Registre DPO : 2020-185
Responsable du traitement / Chargé (e) de la mise en œuvre : M. Dominique LACROIX Interlocuteur (s) : Mmes Fleur BERTRAND – Pauline BALDYSIK – Justine LEGRAND – Dr Anita TILLY

Fait à Lille,

Le 21 décembre 2020

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données





SiteGround Spain S.L.
CIF: B-87194171
VAT: ESB87194171
Calle Prim 19
28004 Madrid, Spain
+34.900.838.543

Customer

BALDYSIAK Pauline

France

Invoice Number: 1160535

Invoice Date: **05/07/2020**

Payment Method: **VISA**

PRODUCT DESCRIPTION	QUANTITY	VAT	ITEM PRICE
Renewal: 1 Year StartUp Hosting (Europe DC) - vaccinclic.com	1	20%	155.88 EUR
Renewal: 1 Year Domain .com - vaccinclic.com	1	20%	13.95 EUR
		Subtotal:	169.83 EUR
		VAT (20%):	33.97 EUR
		Total:	203.80 EUR



SiteGround Spain S.L.

CIF: B-87194171

VAT: ESB87194171

Calle Prim 19

28004 Madrid, Spain

+34.900.838.543

Customer

BALDYSIAK Pauline

Invoice Number: 1639950

Invoice Date: **27/06/2021**

Payment Method: **VISA**

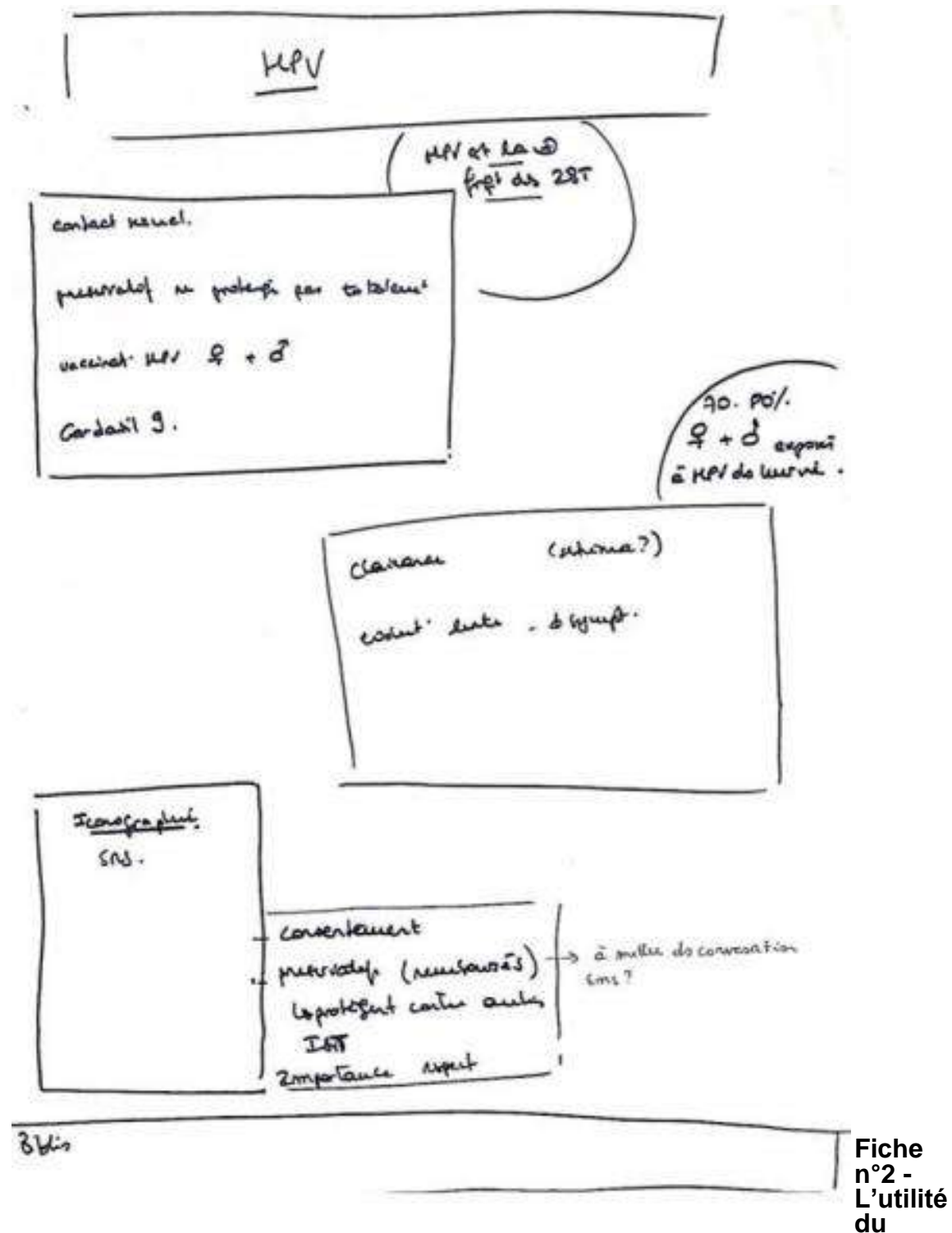
PRODUCT DESCRIPTION	QUANTITY	VAT	ITEM PRICE
Renewal: 1 Year StartUp Hosting (Europe DC) - vaccinclic.com	1	20%	155.88 EUR
Renewal: 1 Year Domain .com - vaccinclic.com	1	20%	13.95 EUR
		Subtotal:	169.83 EUR
		VAT (20%):	33.97 EUR
		Total:	203.80 EUR

SiteGround Spain S.L. Calle Prim 19, 28004 Madrid, Spain, CIF B-87194171

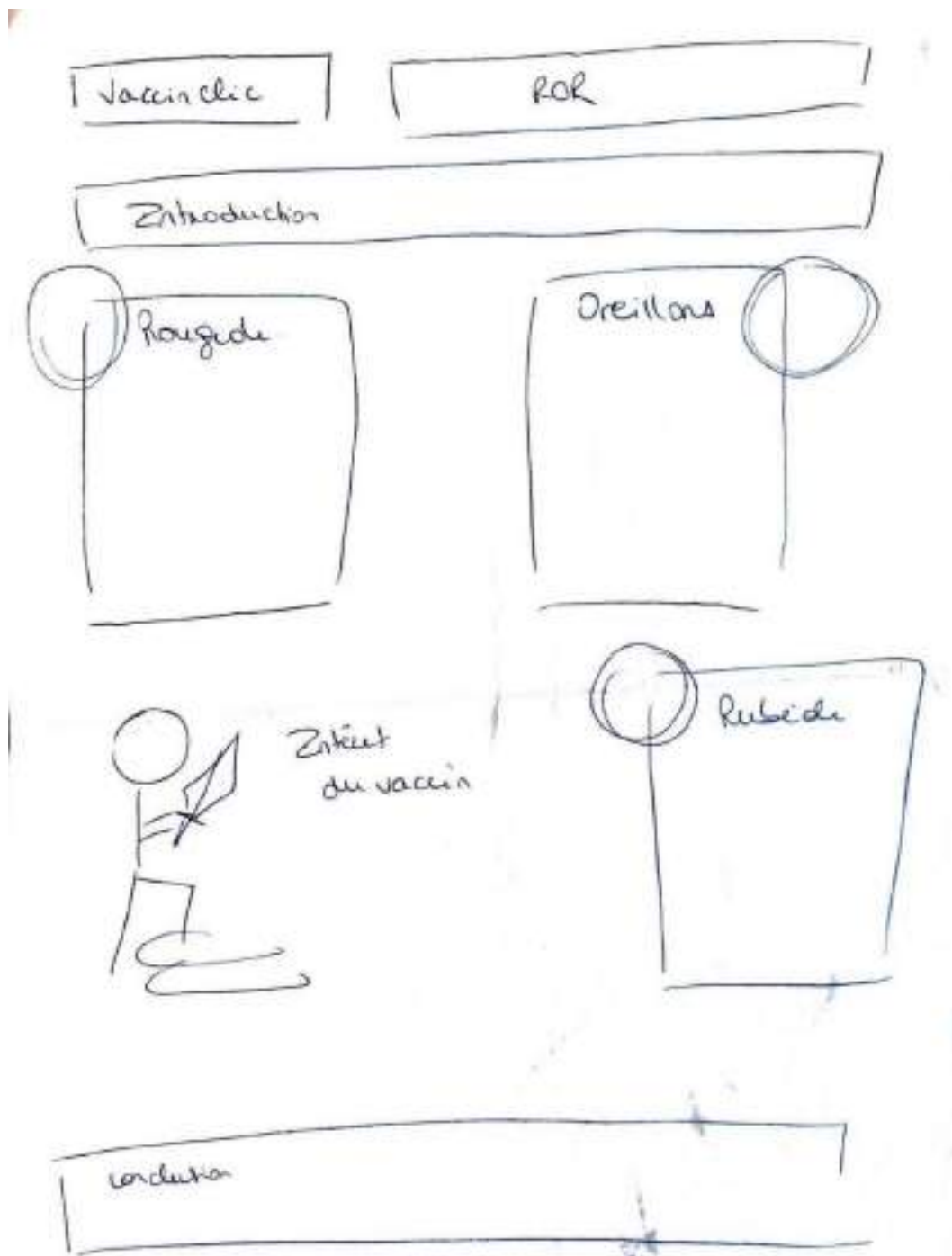
www.siteground.com

Annexe 13 : Prototypes des fiches d'informations patient

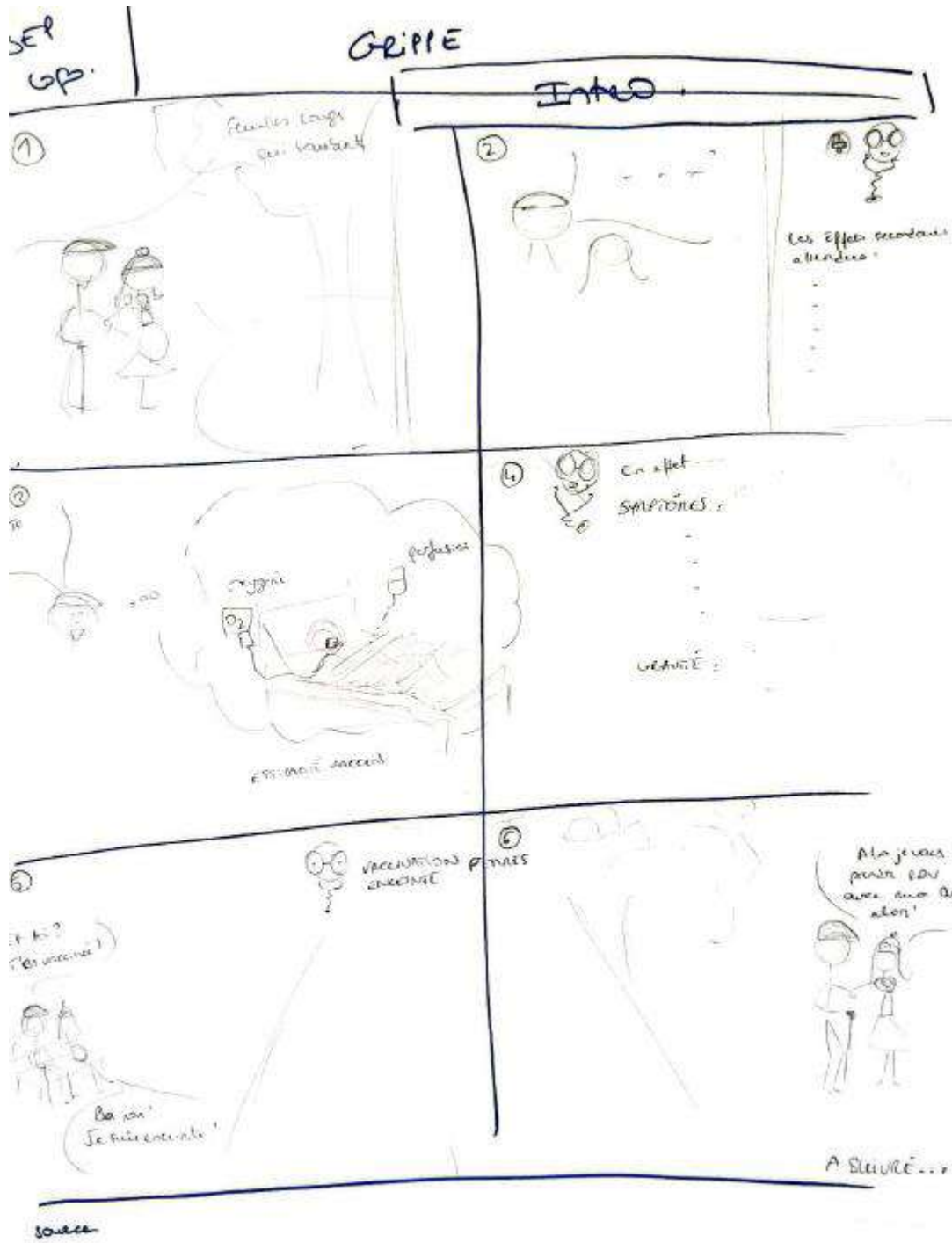
Fiche n°1 - La vaccination contre les infections à papillomavirus humains



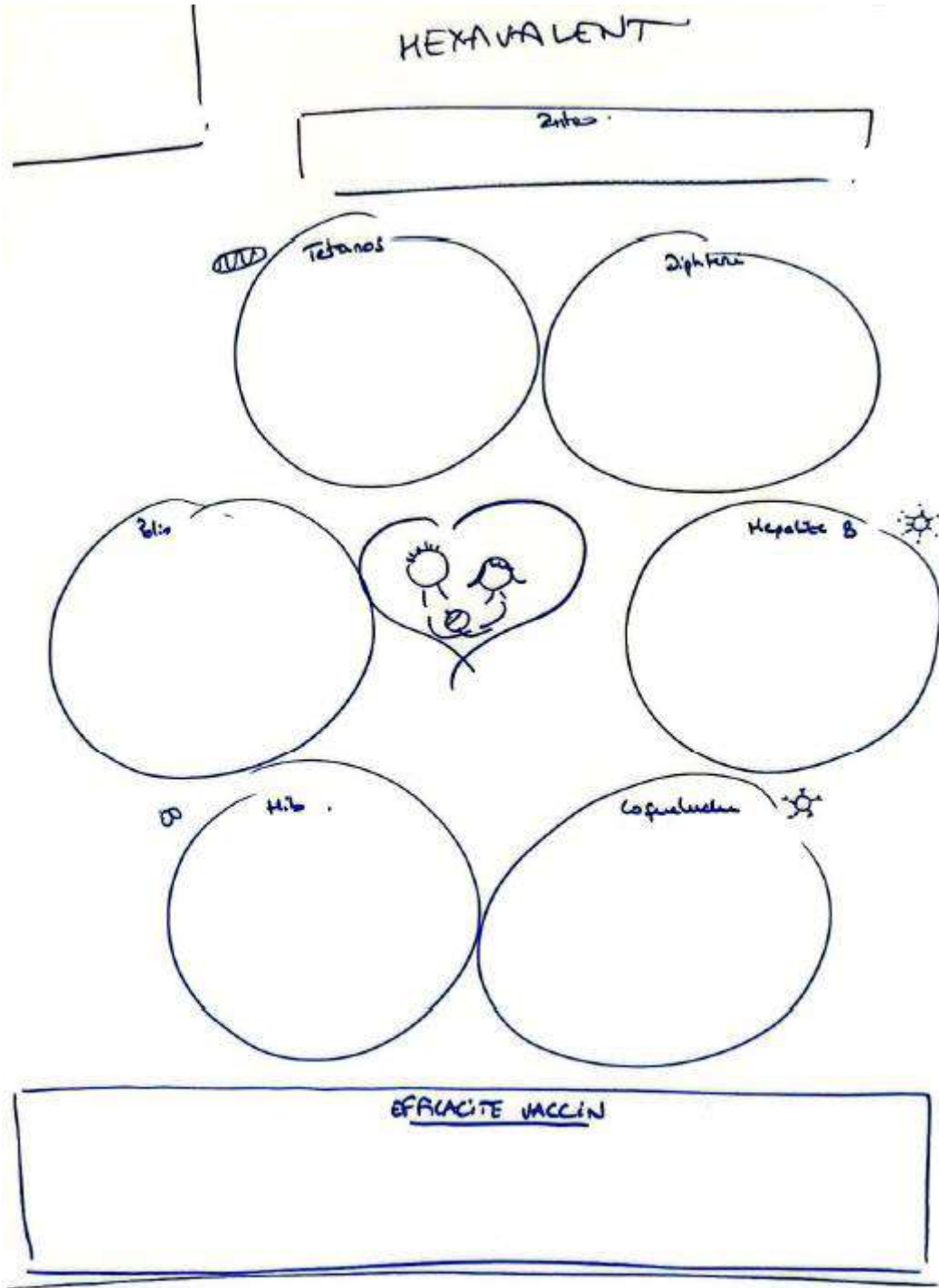
vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole



Fiche n°3 - Vaccination contre la grippe : utilité et effets indésirables



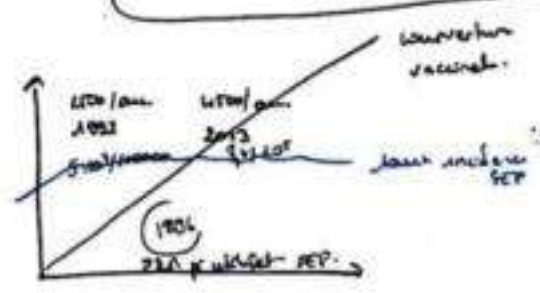
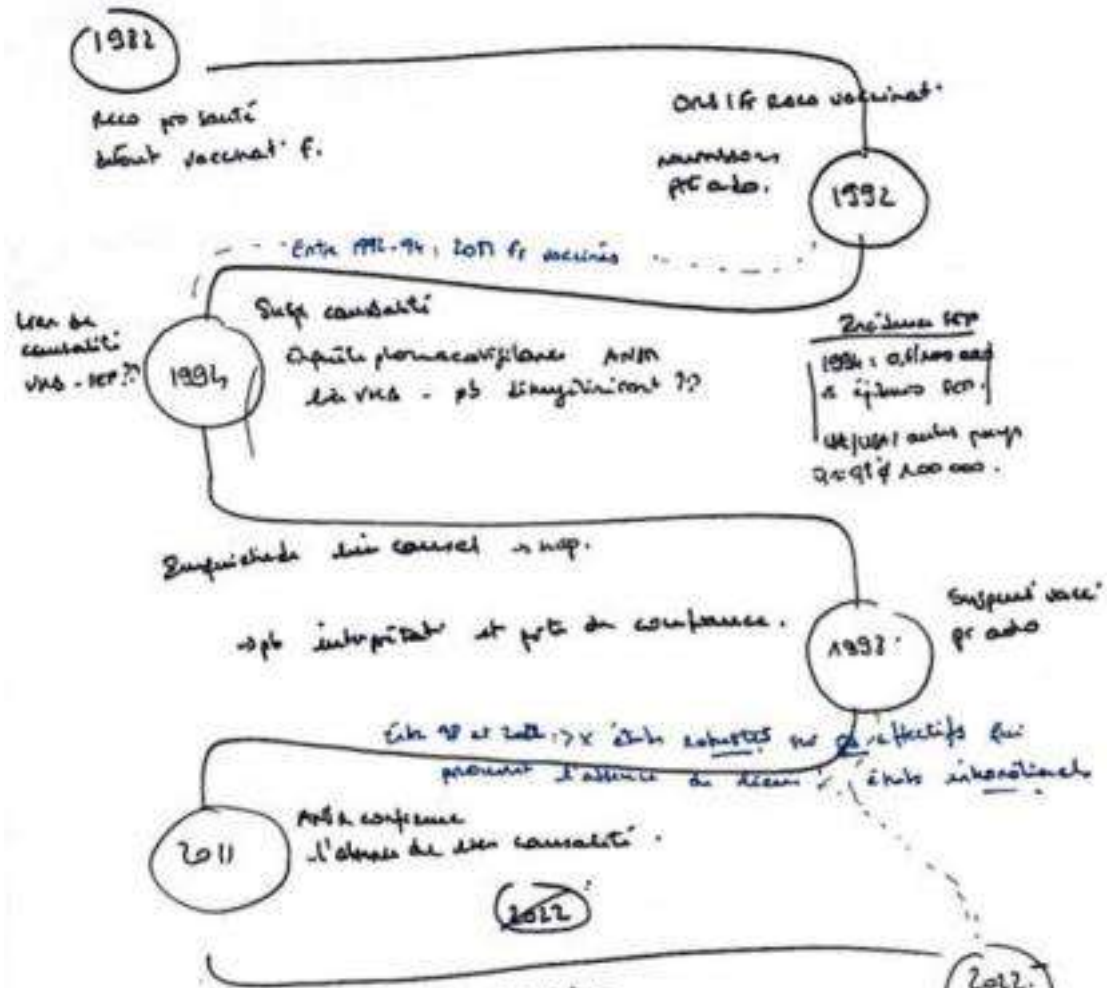
Fiche n°4 - L'utilité du vaccin hexavalent



Souder.

Fiche n°5 - Vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques : la controverse

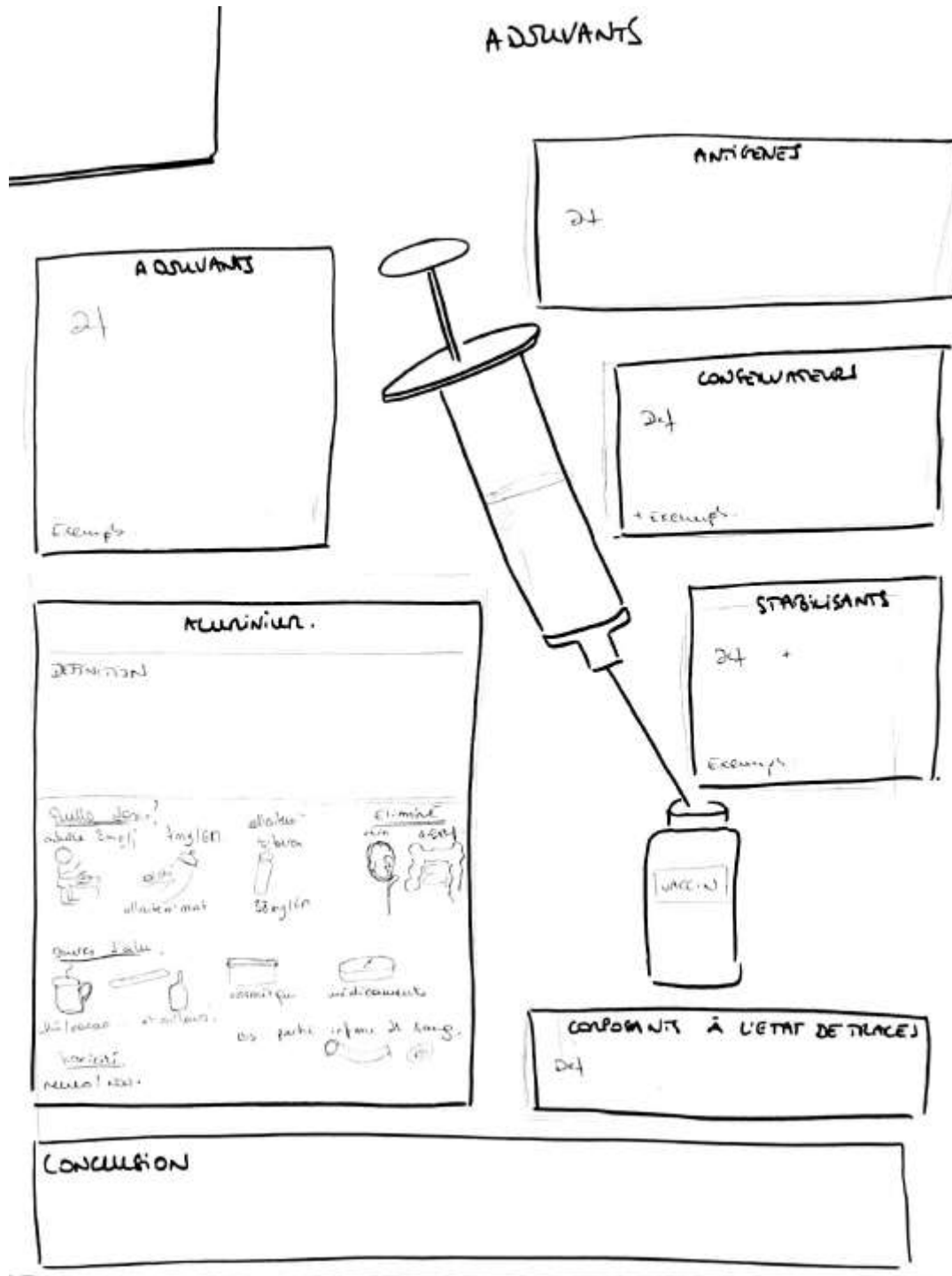
Frein n°2
TITRE - SEP



1982 l'absence de décausati' et
1982 l'absence de décausati' et
1982 l'absence de décausati' et
1982 l'absence de décausati' et
1982 l'absence de décausati' et

Fiche n°6 - Adjuvants et autres composants d'un vaccin

ADJUVANTS



ADJUVANTS
24
Exemples

ANTIGENES
24

CONSERVATEURS
24
+ exemples

STABILISANTS
24 +
Exemples

ALUMINIUM.

DEFINITION

Quelle dose?
adjuvants: 0,1-1 mg/kg
aluminium: 0,1-1 mg/kg
aluminium: 0,1-1 mg/kg

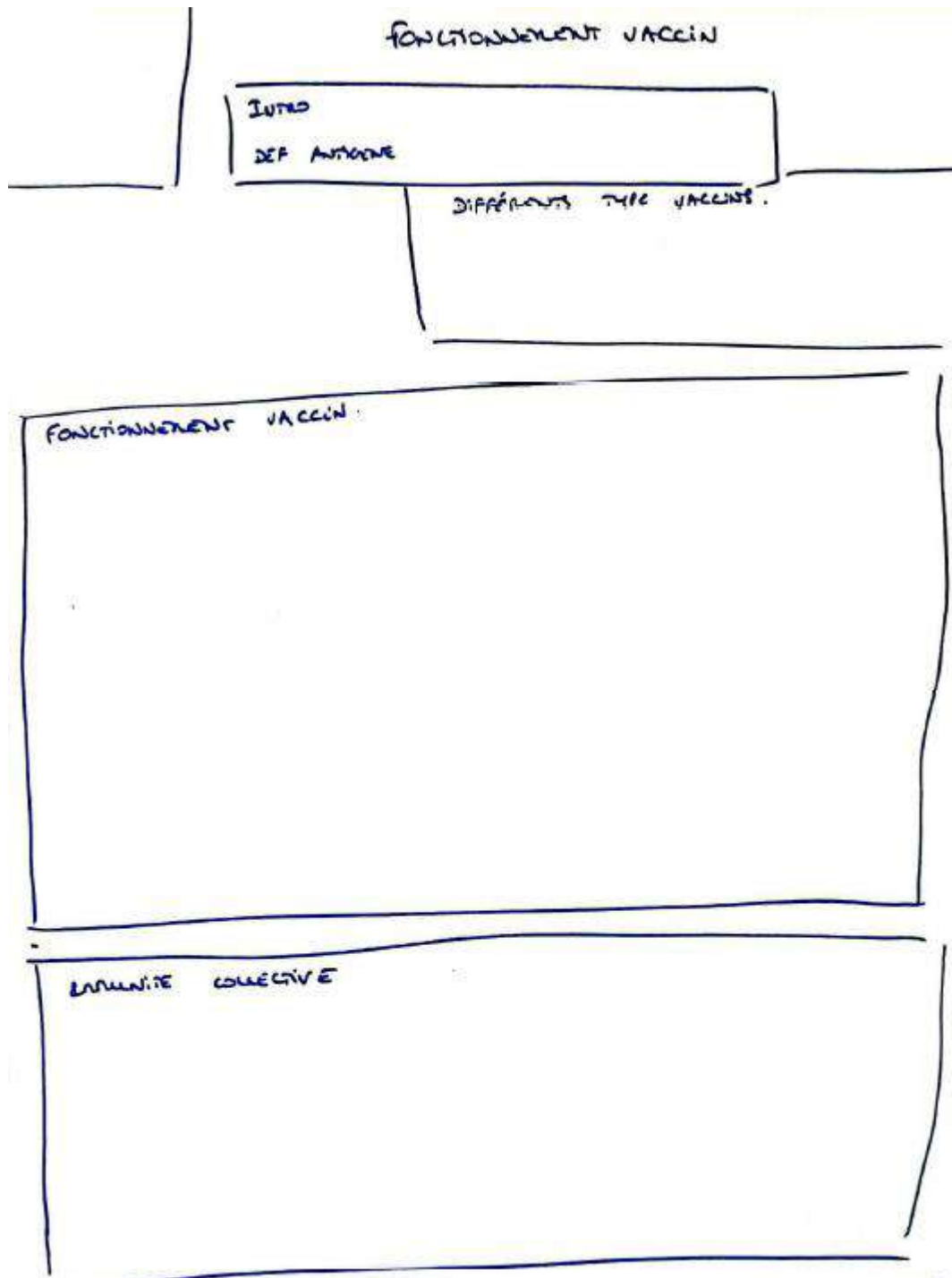
autres sels:
hydroxyde d'aluminium
phosphate d'aluminium
sulfate d'aluminium

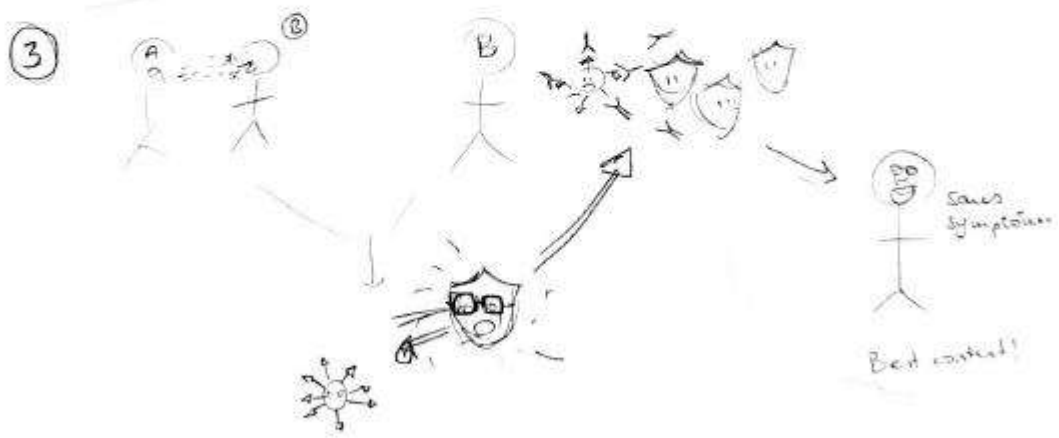
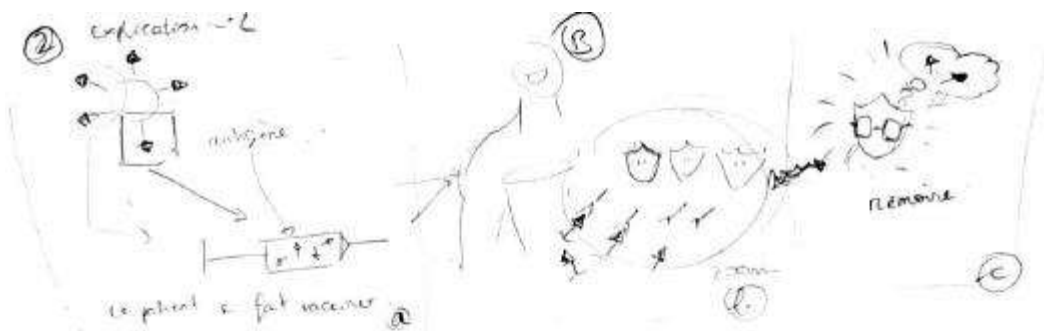
fonction:
neutraliser

COMPOSANTS À L'ETAT DE TRACES
24

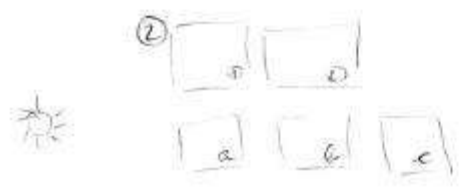
CONCLUSION

Fiche n° 7 - Fonctionnement du vaccin et de l'immunité de groupe

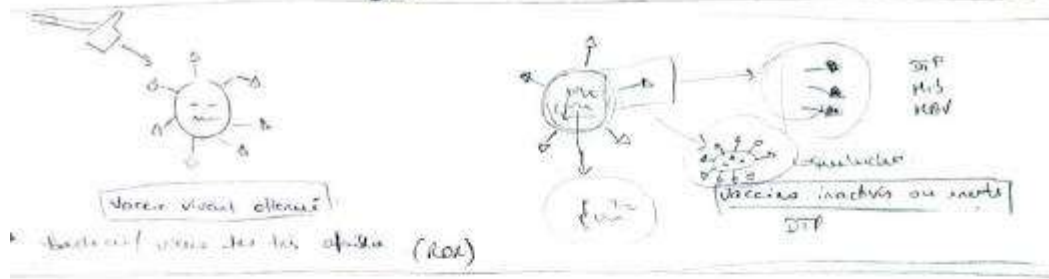




Il faudrait que A.A soit infecté et que la fille soit décollée.



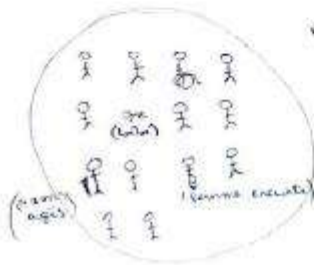
DIFFERENTS TYPES



ZAMENITE COLLECTIVE DE GROUPE

DEF Zameniti de groupe

et schéma sur page doc.



Mettre des tâches et des rôles différents
 pour motiver les différents types de personnes.

Annexe 11 : Extrait du journal de bord

Notre idée : construire des fiches patient pour adapter l'outil VaccinClic aux patients.

Formation ZOTERO

20/11/2019 : Réunion avec Antoine Andre :

- Discussion à propos du site web VaccinClic. Codes d'accès donnés lors de cette réunion. Explication pour la connexion au logiciel de création du site web Joolma.
- Discussion autour de l'hébergement du site et du paiement.
- Discussion autour de la revue systématique.

12/12/2019 : Réunion avec Anita Tilly :

- Faire de la veille documentaire sur ce qui existe déjà
- Questionnement : Qu'est-ce qui est attendu d'une fiche ? de la part des médecins ? des patients ? Y a -t-il déjà des publications sur la construction d'une fiche?
- Méthode : pourquoi telle ou telle fiche de notre part ?

Réflexion autour du type d'étude:

- étude qualitative sur les attentes des médecins sur la création des fiches sur la vaccination = recherche qualitative par entretiens semi-dirigés?
- étude quantitative à partir de la revue adaptée sur la vaccination : questionnaire auprès des médecins ou patients ? Diffusion du questionnaire par l'URPS ?
- Revue de la littérature pour la création de fiches pertinentes pour répondre aux freins à la vaccination des médecins généralistes auprès de ses patients ?

Formation / lecture

- Paul Frappé initiation à la recherche
- Atelier de recherche qualitative animé par le Dr Michel Cunin

Début 2020 :

- Notre travail de thèse : LEGRAND Justine et BALDYSIK Pauline
- Mise à jour de de la revue systématique de la littérature du site vaccin clic avec les mêmes équations de recherche
- Création de Fiches d'informations patient sur la vaccination

Après recherches bibliographiques nous nous sommes rendues compte que :

- Il n'existait pas de thèse sur les attentes des médecins / patients concernant les FIP (et plus précisément sur la vaccination).
- Il y a déjà eu une revue systématique sur comment faire une FIP (Qui repose essentiellement sur le guide HAS) .

Idées de questions de recherche :

- Soit en amont de la création des fiches :
=> Quelles sont les attentes des professionnels de santé vaccinant sur une FIP abordant la vaccination ?
=> Quelles sont les attentes des patients vaccinant sur une FIP abordant la vaccination ?

Plutôt **étude qualitative** par entretiens semi-dirigés sur les attentes des FIP lors d'une consultation abordant la vaccination (étude sur des populations différentes : professionnels de santé vaccinant? Patients?).
- Soit en aval de la création des fiches :

=> Evaluation des fiches auprès des professionnels de santé

=> Evaluation des fiches auprès des patients

Plutôt **étude quantitative**

Bibliographies / lectures : Recherche sur SUDOC et PÉPITE

- Prescrire Revue 2011 : les patients veulent savoir
- Les patients attendent plus d'explications que de conseils
- Thèse 2007 : Elaboration d'un outil d'aide à l'éducation du patient par la réalisation de 125 fiches d'informations et de conseil concernant les motifs de consultations les plus fréquents en médecine générale
- Revue de la littérature sur les intérêts et limites des FIP
- Création FIP selon guide HAS 2008 / INPES / qq articles
- Thèse 2014 : Impact de la remise d'une information écrite au cours de la consultation en médecine de premier recours par le professionnel de santé sur les connaissances, attitudes et comportements des patients : une revue de la littérature.
- Thèse 2017 : Fiches d'Information pour les Patients (FIP), un outil au service de la communication médecin patient : Proposition et validation de méthodes pour la construction et l'évaluation clinique
- Thèse 2016 : le site internet du médecin généraliste et ses fiches conseils, vecteur d'information médicale ?
- Thèse 2016 : Critère qualité d'une fiche d'information : le point de vue des patients
- Thèse 2016 : Élaboration et évaluation d'une brochure d'information sur le suivi gynécologique destinée aux patientes consultant en médecine générale

Confinement => atelier "recherche qualitative" annulée, programmation d'une vidéoconférence.

19/03/2020 : Réunion des thésardes / Anita Tilly

Paraît plus pertinent d'étudier les attentes (en amont des fiches) dans le but de créer des fiches cohérentes avec les attentes.

2 questions de recherche :

- Quelles sont les représentations et les attentes des professionnels de santé vaccinant, concernant des fiches d'informations patients abordant la vaccination ?
- Quelles sont les représentations et attentes des patients, concernant des fiches d'informations patients abordant la vaccination?

Pour cela, projet de 2 études qualitatives sur 2 populations différentes : les patients et les professionnels de santé vaccinant. Etude qualitative par entretiens semi dirigés ?

Par entretiens compréhensifs ?

Puis, création des fiches

En parallèle : mise à jour de la revue systématique de la littérature et du site VaccinClic.

A faire :

- Formation sur la thèse qualitative : ACTE, atelier avec Michel Cunin, lire l'entretien compréhensif par Jean Claude Kauffman
- Fiche de thèse
- Contacter Jean Luc Tessier pour demander si nous avons besoin d'un CPP (puisque nous allons interviewer des patients?)
- Thèse qualitative par entretiens individuels semi-dirigés : nécessité d'établir un canevas d'entretien

Lectures Mars/ Avril 2020:

- L'entretien compréhensif par Jean Claude Kauffman, lu par Pauline BALDYSIAK
- Manuel d'analyse qualitative lu par Justine LEGRAND

12/04/2020 : Réunion des thésardes / Anita Tilly

- Envoyer un mail à Jean Luc Tessier pour demander un RDV (besoin d'un CPP?). Délai pour avoir un RDV : environ 15 jours. Pour aller voir Jean Luc Tessier, il nous faut notre fiche de thèse et notre canevas d'entretien.
- Pour le premier entretien, voir si entretien compréhensif (première question = qu'attendez vous d'une fiche) ou entretiens semi-dirigés (poser des question à partir des fiches déjà existantes).
- Faire 2 ou 3 entretiens dans notre entourage pour se former, les retranscrire et les coder. Attention : suffisance des données et non saturation des données
- CAT pour la prochaine rencontre : mise à jour de notre fiche de thèse (objectif, l'envoyer avant fin avril), se former à la recherche qualitative et créer notre canevas d'entretien.

19/04/2020 : Réunion des thésardes / Anita Tilly :

- Travail conséquent : mise à jour de la revue systématique de la littérature, mise à jour du site vaccin clic et 2 recherches qualitatives. => Soit 3 questions de recherche (revue systématique + 2 études qualitatives par entretien).
- Discussion : proposition d'une troisième personne pour rejoindre notre travail de thèse. => Demande à Fleur BERTRAND qui accepte de rejoindre l'équipe.

Fin avril 2020 :

- Début de création du guide d'entretien
- 3ème ébauche de la fiche de thèse
- Poursuite des recherches à l'étude qualitative
- Formation à la revue systématique de la littérature

Mai 2020 :

- Relecture des fiches de thèse de chacune et corrections
- Discussion autour du guide d'entretien
- Discussion autour du type d'étude : semi-dirigés ? compréhensif ?
- Discussion autour des différents types d'analyse

23/05/2020 : Réunion des thésardes / Anita Tilly :

- études choisies : Entretiens semi-dirigés acceptés avec analyse thématique

09/06/2020 : Atelier de recherche qualitative animé par le Dr Michel Cunin

- Premier temps : formation aux différents types de recherche qualitative
- Deuxième temps, présentation de notre sujet de thèse. Question de recherche = Quelles sont les attentes des professionnels de santé vaccinants / patients concernant des fiches d'informations abordant les vaccins / la vaccination ?

Les ATTENTES suppose un listing comme réponse = donc plutôt partir sur un consensus pour élaborer une fiche.

Méthode proposé par le Dr CUNIN = **Méthode de consensus par groupe nominal.**

Par ailleurs, les professionnels de santé vaccinants comprennent :

- médecins généralistes

- pédiatres
- pharmaciens
- sages femmes
- IDE

=> 5 populations donc 5 consensus et donc 5 thèses

Personnes qualifiées d'experts => plutôt prendre 2 populations de professionnels de santé vaccinant => médecins généralistes et pédiatres ?

Reviement de situation => changement de type d'étude...

30/06/2020 : Réunion entre les thésardes / Anita Tilly :

- Accord pour changement de méthodologie
- 1er problème évoqué : comment choisir le nombre de propositions à la fin du groupe nominal (10 ? 5? 75 centile ? => Questionnement Dr Michel Cunin et Dr Axel Descamps
- 2ème problème : Comment faire pour regrouper une dizaine de médecins et surtout de pédiatres ???
- 3ème problème : où réunir les gens ? quand ?
- Prendre rdv avec Jean Luc Tessier pour voir si accord de la CNIL ou pas ? si besoin d'un comité éthique ou pas

Juillet 2020 : Choix de faire plutôt des fiches sur les freins aux vaccins (qui elles n'existent pas) basées sur les résultats de la revue systématique de la littérature que l'on mettra à jour. Ainsi, lors d'une consultation abordant la vaccination, le médecin pourra distribuer la fiche sur le vaccin prescrit et en fonction du frein exprimé par le patient notre fiche sur le frein en question.

Août 2020 :

- Fiches de thèse envoyées au DMG
- Problème du COVID : réunion groupe nominal en visioconférence ?
- Revue de littérature

15/09/2020 : Réunion des thésardes avec Jordan DUSSART concernant la CNIL et le comité éthique

27/09/2020 : DMG valide la thèse commune (cf mail Brigitte Loridan)

Octobre / novembre 2020 :

- rédaction des mails pour le recrutement.
- revue de littérature

Dates fixées pour les réunions :

- Jeudi 21 janvier 2021 = médecin généralistes
- Jeudi 4 février 2021 = pédiatres
- Jeudi 18 février 2021 = synthèse

Décembre 2020 :

- création du diaporama pour la présentation du groupe nominal
- poursuite du recrutement des médecins généralistes et pédiatres (appel de cabinets libéraux)
- Revue de littérature

11/01/2021 : Test groupe nominal

Courant janvier :

- finalisation du diaporama
- écriture des différents mails
- poursuite de la formation de chacune des thésardes et entraînement au groupe nominal.

21/01/2021 : Jour de réunion avec les médecins généralistes

Connexion entre 19h45 et 20h. Bon déroulement de la réunion. Pas de problème de connexion pour les participants. Bon temps de parole de chacun. Participation de tous les médecins généralistes.

Pour les internes : bonne répartition des rôles durant la réunion

Fin de la séance 22h45

04/02/2021 : Jour de réunion avec les pédiatres

Début de la réunion à 19h50. Bon déroulement de la réunion. Pas de problème de connexion pour les participants. Bon temps de parole de chacun. Participation de tous les pédiatres.

Pour les internes : bonne répartition des rôles durant la réunion. Plus fluide et moins de "blanc" qu'à la réunion avec les médecins généralistes. Fin de la réunion : 22h10

18/02/2021 : Jour de réunion de synthèse entre les médecins généralistes et les pédiatres

Début de la réunion à 20h00. Bon déroulement de la réunion. Pas de problème de connexion pour les participants. Bon temps de parole de chacun. Fin de la réunion : 22h15.

Entre février 2021 et février 2022 :

- revue de littérature +++
- rédaction des synthèses narratives

13/02/2022 : Réunion des thésardes / Blanche Bertrand Hue

Discussion autour du visuel et contenu de chaque fiche.

Février et mars 2022 :

- Date de thèse fixée
- Recrutement du jury de thèse
- Courrier pour Mr le Doyen pour solliciter une soutenance commune

20/02/2022 : Deuxième réunion des thésardes / Blanche Bertrand Hu

Discussion autour du visuel et contenu de chaque fiche.

05/03/22 : Réunion des thésardes / Anita Tilly

- Discussion autour de la rédaction de la thèse
- Matériel et Méthode = recette de cuisine => juste dire ce que l'on prévoit de faire et non pas comment cela a été fait. Dichotomie du travail soit à la fin de l'introduction soit en début de matériel et méthode
- Résultat = le gâteau final.
- Discussion = critique de notre travail. Dans la discussion faire un rapprochement avec la littérature.
- Quoi aborder dans quelle thèse ?
 - Revue de littérature = seulement Fleur qui en parle dans sa thèse. Pauline et Justine, on aborde juste le fait que l'on a triangulé dans le début de la Matériel et Méthode et c'est tout. Par contre, le fait que l'on a tout triangulé est une force à mettre dans la discussion de fleur.

- Groupes nominaux : seulement dans la thèses de Justine et Pauline, on aborde juste que Fleur a participé en début de matériel et méthode.
- Création des fiches patients : dans les 3 thèses.
- Mise à jour des synthèses narratives : dans les 3 thèses
- Mise à jour du site VaccinClic qui se base sur les synthèses narratives : dans les 3 thèses.

13/04/2022 : Réunion des thésardes

- formation pour la mise à jour du site VaccinClic

24/04/2022 : Réunion des thésardes / Blanche

- synthèse sur les fiches / étude de chaque fiche prototype
- logo à changer

21/05/2022 : Réunion avec Blanche pour la version finale des fiches: fiches revues et modifications apportées

30/05/2022 : Appel Antiplagiat

30/05/2022 : Mise à disposition des fiches sur le site VaccinClic

1/06/2022 : Envoi des thèses centre anti plagiat

AUTEURE : Nom : BALDYSIK

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 07 juillet 2022

Titre de la thèse : Attentes des médecins généralistes recueillies par la méthode du groupe nominal concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.

Thèse - Médecine - Lille - 2022

Cadre de classement : Médecine

DES : Médecine générale

Mots-clés : vaccinations, pamphlet / brochure, nominal group

INTRODUCTION : Cette thèse s'inscrit dans la continuité d'une revue systématique dont l'objectif était de répondre scientifiquement aux patients hésitant à se faire vacciner. Elle a permis la création du site VaccinClic. En effet, le manque d'information est un frein régulièrement cité par les patients hésitant à se faire vacciner. De plus, l'information écrite renforce celle délivrée oralement. A ce jour, aucune fiche ne répond spécifiquement aux freins à la vaccination.

Objectif principal : recueillir les attentes des médecins généralistes (MG) concernant l'élaboration de fiches d'informations patient répondant à ces freins.

Objectifs secondaires : élaboration de ces fiches et mise à jour du site VaccinClic.

MÉTHODE : En collaboration avec deux thésardes : Etude qualitative par méthode de consensus du groupe nominal auprès de MG du Nord-Pas de Calais (thèse de JL auprès de pédiatres (PED)). Réunion de synthèse réunissant les deux spécialités.

Création des fiches : basées sur le guide HAS d'élaboration de documents d'information et réalisées en collaboration avec une graphiste.

Mise à jour du site : rédaction de synthèses narratives basées sur une revue systématique (thèse de FB) et sur la littérature grise.

RÉSULTATS : Groupe nominal : réalisé en visioconférence le 21/01/2021, rassemblant 12 MG. 37 propositions recueillies au premier tour. 14 propositions reformulées après suppression des doublons et clarification. 5 propositions retenues.

Réunion de synthèse : réalisée en visioconférence le 18/02/2021, rassemblant 5 MG et 3 PED. 7 propositions finales retenues.

Création de 7 fiches : adjuvants et autres composants d'un vaccin ; utilité du vaccin hexavalent ; utilité du vaccin contre le ROR ; fonctionnement d'un vaccin et de l'immunité collective ; sclérose en plaques et vaccination contre le VHB : la controverse ; utilité et effets indésirables de la vaccination antigrippale ; vaccination contre les HPV.

Rédaction de 43 synthèses narratives, 39 synthèses "En Bref" mises sur le site.

CONCLUSION : L'hésitation vaccinale est un phénomène grandissant. Les professionnels de santé (PDS) jouent un rôle crucial dans l'adhésion du patient à la vaccination. VaccinClic permet aux PDS d'accéder à des informations scientifiques fiables et actualisées. En complément, les fiches patient réalisées, basées sur une méthodologie rigoureuse, constituent un support de qualité facilement utilisable en consultation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

Assesseures : Madame le Docteur Delphine LEGRAND-DUFOUR, Madame le Docteur Flore CHAGNON

Directrice de thèse : Madame le Docteur Anita TILLY-DUFOUR