



HAL
open science

Couverture vaccinale et impact d'une consultation dédiée auprès des patients atteints de MICI sous biothérapie

Lionel Grangeon

► **To cite this version:**

Lionel Grangeon. Couverture vaccinale et impact d'une consultation dédiée auprès des patients atteints de MICI sous biothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02507791

HAL Id: dumas-02507791

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02507791v1>

Submitted on 13 Mar 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté de Médecine

ANNÉE 2019

THÈSE N° 131

COUVERTURE VACCINALE ET IMPACT D'UNE CONSULTATION DÉDIÉE AUPRÈS DES PA- TIENTS ATTEINTS DE MICI SOUS BIOTHERAPIE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE

présentée et sputenué publiquement

le 26 Septembre 2019

par

Lionel GRANGEON

né le 22 juillet 1988, à Saint Paul (Ile De La Réunion)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur David LAHARIE.....Président
M. le Docteur Florian POULLENOT..... Directeur de thèse
M. le Professeur Frank ZERBIB.....Juge
M. le Docteur Yves MONTARIOL.....Juge
Mme le Docteur Pauline RIVIÈRE.....Juge

REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr David LAHARIE d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. J'ai pu bénéficier de votre enseignement lors de mon premier stage en tant qu'externe et pour mon premier stage en tant qu'interne. La boucle est bouclée ! Je garderai toujours mon esprit critique.

Je remercie le Dr Florian POULLENOT d'avoir été mon directeur de thèse. Merci pour l'aide que tu m'as apporté sur le plan professionnel mais surtout merci pour l'aide que tu nous as apporté sur le plan personnel à des moments de grande détresse.

Je remercie le Pr Frank ZERBIB d'avoir accepté de juger mon travail. Je me souviendrai toujours de vos cours à l'humour particulier. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Je remercie le Dr Yves MONTARIOL d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury, mais surtout je le remercie pour ses conseils avisés et non sans humour ainsi que cette passion qu'il met dans la transmission de cette belle spécialité qu'est la nôtre.

Je remercie le Dr Pauline RIVIERE d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour ta proposition d'aide et tes conseils en matière de statistiques.

Merci au Dr Mathilde PUGES pour ses conseils d'expert en matière de vaccination de l'immunodéprimé.

Merci à mes parents et à ma sœur Sophie de m'avoir encouragé et soutenu dans ce rêve de gamin de 2 ans. C'est grâce à vous qu'il se réalise. Je vous aime.

Merci à Elodie de m'avoir supporté pendant tout mon internat. Les épreuves que nous avons traversées sont le ciment de mon amour pour toi, puisse-t-il durer à jamais.

Merci à Emilie et Anne pour avoir relu et corrigé cette thèse. Sans vous Bescherelle se serait retourné dans sa tombe.

Merci aux membres de l'AFA gironde d'avoir servi de "cobaye" dans la réalisation des entretiens.

Merci à ma famille et ma belle-famille.

Merci à tous les enseignants, maîtres de stages, médecins, infirmiers, aides-soignantes, à tous les autres soignants et à tous les patients qui ont croisés ma vie de carabin. Vous avez participé à construire le médecin que je suis aujourd'hui. Merci à vous.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
GÉNÉRALITÉS	11
1. Rappel sur les MICI	11
1.1. Epidémiologie	11
1.2. Physiopathologie	12
1.3. Diagnostic	14
1.4. Traitement	17
2. Majoration du risque infectieux	19
2.1. MICI	19
2.2. Traitements	19
2.3. Cumul des risques	21
3. Vaccins	22
3.1. Efficacité du vaccin sous traitement immunosuppresseur	22
3.2. Recommandation vaccinale	24
4. Bibliographie	27
4.1. Couverture vaccinale	27
4.2. Connaissance des recommandations vaccinales par les médecins	29
ÉTUDE	30
1. Matériel et méthode	30
1.1. Type d'étude	30
1.2. Objectif principal	30
1.3. Objectifs secondaires	30

1.4. Critère d'inclusion et d'exclusion	30
1.5. Matériel	30
1.6. Déroulement de l'étude	31
1.7. Critère de jugement principal	32
1.8. Critères de jugement secondaires	33
1.9. Recueil des données	33
1.10. Analyse statistique	34
2. RÉSULTAT	35
2.1. Population	35
2.2. Traçabilité	37
2.3. Etat des lieux	37
2.4. Critère de jugement principale	41
3. Discussion	43
3.1. Résultat principal	43
3.2. Résultat secondaire	43
3.3. Vaccins vivants	45
3.4. Limites	46
AXE D'AMÉLIORATION	48
1. Au diagnostic de MICI	48
2. Au moment de la mise sous traitement	48
3. Améliorer la traçabilité	48
3.1. au niveau du CHU	49
3.2. Par le patient et son médecin traitant	49
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
SERMENT D'HIPPOCRATE	55
RÉSUMÉ	56

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AZA : azathioprine
Ca : coqueluche acellulaire
DTP : diphtérie tétanos poliomyélite.
HCSP : haut conseil de santé public
IFX : infliximab
MéningoC : méningocoque C
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTX : methotrexate
RCH : rectocolite hémorragique
ROR : rougeole oreillon rubéole
SEP : Sclérose en plaques
SPA : spondylarthrite ankylosante
TNFa : tumor necrosis factor alpha
USK : ustekinumab
VDZ : vedolizumab
VZV : varicelle zona virus

INTRODUCTION

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires intestinales chroniques de l'intestin (MICI) sur les vingt dernières années. Les trois classes à disposition à ce jour sont les anti-TNF (l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab), les anti-intégrines alpha4-béta7 (le védolizumab) et les anti-interleukines (l'ustekinumab, un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 des interleukines 12 et 23 ; seulement disponible dans la maladie de Crohn). Ces traitements sont introduits de plus en plus tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et ce alors même que l'incidence des MICI ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. Cette population jeune, traitée par biothérapie représente une catégorie à risque infectieux et doit être surveillée de près au niveau vaccinal (recommandations spécifiques existantes). En pratique, ces recommandations sont rarement suivies, du fait d'un manque de connaissance à la fois des malades et des soignants et parfois du fait des « croyances » de certains patients.

Partant de ce postulat nous avons voulu connaître la couverture vaccinale de ces patients, leur proposer une consultation dédiée à la vaccination afin de répondre à leurs questions et de relever les raisons de non-vaccination. Enfin nous avons voulu évaluer l'impact d'une telle consultation sur la couverture vaccinale.

GÉNÉRALITÉS

1. Rappel sur les MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont le fait d'une inflammation chronique permanente ou intermittente d'une ou de plusieurs parties du tube digestif. Elles regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les MICI inclassées. On peut également y associer les colites microscopiques (lymphocytaires et collagènes).

1.1. Épidémiologie

Les MICI sont des affections rares mais pas exceptionnelles. La prévalence de ces pathologies varie de façon importante selon les pays, avec un gradient Nord-Sud très marqué. On estime à 2,5 millions le nombre de malades en Europe (En France en 2016 cela représentait 218 600 patients soit 3,8‰ de la population et en Nouvelle Aquitaine 16 500 malades soit un taux de 3.42‰ [1]).

Il s'agit de pathologies touchant les sujets jeunes, entre 20 à 30 ans pour la MC et entre 30 et 40 ans pour la RCH.

Au niveau de sex-ratio on constate que la MC est plus fréquente chez la femme (sex-ratio F/M = 1,3) alors que la RCH est plus fréquente chez l'homme (sex-ratio F/M = 0,8) [2].

On constate également une augmentation de l'incidence des MICI avec le temps, en 2013 on comptait 199 400 patients en France (3,52‰).

Selon le registre EPIMAD l'incidence de la MC a augmenté de 30% (100% chez l'adolescent) entre 1998 et 2008 alors que l'incidence de la RCH tend à se stabiliser [3,4].

1.2. Physiopathologie

La physiopathologie des MICI reste mal connue ; elle fait intervenir des facteurs génétiques, des anomalies de la réponse inflammatoire ainsi qu'une part importante de facteurs environnementaux.

1.2.1 Facteurs environnementaux

Les MICI sont plus fréquentes dans les pays développés que dans ceux en voie de développement. Elles semblent suivre l'adoption du mode de vie occidental, touchant initialement les Etats-Unis puis s'étendant à l'Europe et maintenant à l'Asie.

Il est à noter que les populations occidentales émigrées en Asie présentent une incidence de MICI plus faible que dans leur pays d'origine et inversement [3].

L'alimentation est un thème récurrent concernant la recherche de facteurs de risques, particulièrement en ce qui concerne le rôle des fibres, des protéines animales et des graisses. Quelques données sur les régimes d'exclusion existent dans les formes pédiatriques [5], les données restent bien plus controversées chez l'adulte.

1.2.2. Facteur endogène

Il existe clairement une part génétique dans les MICI puisqu'il a toujours été décrit des formes familiales. Il ne s'agit pas pour autant de maladies génétiques "simples", plus de 160 gènes seraient impliqués dans la prédisposition génétique au MICI et sont pour la plupart commune à la MC et la RCH. Et il s'agit d'une liste non exhaustive.

Toutefois, pris individuellement les mutations de chaque gène n'a qu'un effet faible, avec un ratio maximal de 1,5. Il pourrait exister un effet conjoint de différentes mutations, mais même prises globalement il n'y a que peu de différence avec les groupes témoins [5].

Ces variations génétiques ne sont donc pas utiles pour le dépistage ou la prise en charge des malades.

1.2.3. Interaction facteurs endogènes et exogènes

Il existe donc un grand nombre de facteurs de risques à la fois génétiques et environnementaux où chacun augmente le risque de développer la maladie sans en être complètement le déterminant. Les MICI semblent donc se traduire par une

interaction entre génétique et environnement qui conduit à une anomalie fonctionnelle [5].

1.2.4. Microbiote intestinale

Une dysbiose, déséquilibre du microbiote intestinal est associée aux MICI, le microbiote des malades étant différent des témoins. L'origine de cette dysbiose est mal connue et l'on ne peut exclure qu'elle soit une conséquence, et non une cause, de l'inflammation clinique ou infraclinique. Une efficacité modeste de la transplantation fécale semble aller dans le sens de la causalité, mais celle-ci reste à valider [6,7].

Hormis le microbiote résident de l'intestin, il pourrait également exister un lien entre les MICI et des organismes de passages, virulents ou faiblement pathologiques (Yersinia, Candida, norovirus...).

La dysbiose est un concept en plein essor et représente aujourd'hui un axe de recherche majeur pour comprendre la physiopathologie des MICI [5].

1.2.5. Cellules épithéliales

L'atteinte de la muqueuse digestive est caractéristique des MICI, par anomalie des cellules épithéliales. Dans la RCH on retrouve une diminution de la mucosécrétion et le gradient inflammatoire est proportionnel au gradient d'épaisseur de mucus colique. La cellule à mucus semble donc être un bon point de départ pour initier l'inflammation. Au niveau iléal ce sont les cellules de Paneth, sécrétant des protéines régulant la prolifération microbienne qui semble être atteinte [5].

1.2.6. Perméabilité intestinale et système immunitaire muqueux

Une augmentation de cette perméabilité intestinale est constatée notamment dans la MC. Par ailleurs la MC est caractérisée par la présence de follicules lymphoïdes au niveau des lésions. C'est au sein de ces follicules qu'ont lieu la réponse immunitaire de la muqueuse, avec une augmentation de lymphocyte T4 sécrétant des cytokines (TNF α , IFN γ) majorant la perméabilité épithéliale. Cette majoration entraîne un plus grand passage des antigènes qui activent de façon plus importante la réponse

inflammatoire. L'atteinte de cette barrière formée par la perméabilité et la réponse immunitaire locale est donc liée à la physiopathologie de la maladie [5].

1.2.7. Réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire ainsi initiée fait intervenir plusieurs cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes...) qui sont capables de circuler dans l'intestin et de transporter l'inflammation.

1.3. Diagnostic

1.3.1. Maladie de Crohn

Tableau clinique

Les atteintes iléo-coliques sont les plus fréquentes, mais la MC peut atteindre toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus.

Elle peut regrouper :

- Une diarrhée chronique avec un nombre variable d'exonération. Elle peut être glairo-sanglante ce qui traduit le plus souvent l'existence de lésions du rectum ou du sigmoïde.
- Une impériosité des selles pouvant aller jusqu'à l'incontinence.
- Des douleurs abdominales de type et d'intensité variable, parfois rythmées par les selles.
- Un syndrome de malabsorption, qui peut être dû à la maladie en elle-même mais également à une anorexie par peur de l'alimentation, pouvant entraîner une perte de poids importante notamment lors des poussées.
- Des lésions anales et périanales, souvent multiples et atypiques : on y retrouve, abcès, suppuration, fistule complexe et récidivante, sténose. Plus de 20% des patients présentent des lésions périanales après 10 ans d'évolution de la maladie. [9]
- Dans les formes pédiatriques on peut observer un retard staturo-pondéral.
- Des signes extra-digestifs qui manifestent un contexte inflammatoire systémique, on y retrouve des arthralgies ou arthrites, des uvéites antérieures, des érythèmes noueux.

- La préexistence de maladie inflammatoire et notamment de spondylarthrite ankylosante (SPA) et un fort argument pour évoquer une MICI en cas de symptôme digestif. Ainsi au cours d'évolution d'une SPA, il a été retrouvé 31% de lésion endoscopique évocateur de MC [9].

Examens morphologiques

L'endoscopie permet la confirmation diagnostique, elle comprend une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une coloscopie avec biopsies étagées. Les lésions sont habituellement des ulcérations en carte de géographie, séparées par des intervalles de muqueuses saines, mais elles ne sont pas spécifiques de la MC.

En cas de suspicion d'une atteinte grêlique elle doit être complétée par une entéro-IRM ou une vidéo-capsule.

L'anatomopathologie peut mettre en évidence une perte de substance muqueuse, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion ou de toute la paroi intestinale. On retrouve parfois (20-30%) des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires très évocateurs de MC.

Evolution

L'évolution de la MC se fait par poussée avec des intervalles de rémission plus ou moins long mais il peut exister des formes quasi-continues, ponctuées par des exacerbations.

Les complications observables sont :

- Des sténoses digestives pouvant évoluer jusqu'à l'occlusion.
- Des fistules
- Des abcès avec un risque de perforation.
- Parfois des hémorragies digestives.
- Une colite aiguë grave peut-être observée en cas de MC colique.
- Sur le long terme la MC expose à un sur-risque de cancer colique [10].

1.3.2. Rectocolite hémorragique

Tableau clinique

L'atteinte est uniquement colique, on retrouve :

- Une diarrhée chronique, souvent hémorragique, avec des évacuations parfois afécales de glaires et de sang.
- Des impériosités allant jusqu'à l'incontinence
- Des douleurs abdominales, notamment rythmées par les selles
- Une altération de l'état général
- Une carence martiale

Contrairement à la MC, il n'y a jamais d'atteinte anale.

Mais comme elle, il peut y être associé les mêmes signes extra digestifs.

Le diagnostic de RCH doit être évoqué en cas de symptôme digestif associé à une autre maladie inflammatoire et doit systématiquement être recherchée en cas de cholangite sclérosante compte tenue de l'association fréquente des deux maladies.

Endoscopie

Une atteinte continue commençant à la jonction ano-rectale et s'étendant en amont caractérise la RCH en coloscopie. Il peut également classiquement exister un deuxième foyer caecal péri-appendiculaire. La muqueuse est rouge, granitée, saignant au contact ; on peut y observer des ulcérations plus ou moins sévères pouvant atteindre dans les formes sévères la musculature.

En histologie on retrouve sur les biopsies des bifurcations et distorsions glandulaires, un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion.

Evolution

Comme la MC elle évolue sur un mode poussée/rémission avec parfois des formes continues.

La complication la plus fréquente est la colite aiguë grave qui concerne 15 à 20 % des patients et qui peut être inaugurale.

Il existe un risque de cancer colo-rectal (multiplié par 2 par rapport à la population générale).

1.4. Traitement

Il se décline en traitement des poussées et en traitement d'entretien afin de maintenir le patient en rémission. Il s'agit d'une stratégie de riposte graduée en fonction de la sévérité.

1.4.1 Dérivés salicylés

Traitement historique des MICI avec la Salazosulfapyridine, on utilise aujourd'hui des formes moins toxiques : l'acide 5 aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine, disponible par voie générale ou locale sous forme de lavement.

Ils sont des traitements de choix des poussées de RCH. La forme locale permet une amélioration ou une rémission plus rapide que les formes orales des poussées de rectite. Avec une efficacité de 50 à 70% [11]. L'association forme orale et forme rectale a montré une supériorité d'efficacité comparativement à la monothérapie [12].

Les traitements au long court permettent de diminuer le risque d'extension des lésions et de prévenir la rechute dans 70% des cas [13,14].

Les dérivés salicylés ne font pas partie des traitements recommandés dans les poussées de MC, mais restent utilisés pour les poussées minimales, notamment dans les formes coliques chez le sujet âgé.

Une étude réalisée sur des patients suivis par des gastroentérologues libéraux en 2014 retrouvait 57,9% de patients sous 5-ASA (75% des patients atteints d'une RCH et 42% de MC) [15].

1.4.2 Les corticoïdes

Ils ont largement fait leurs preuves dans le traitement des poussées de MICI, avec une rémission clinique sous corticoïde dans 61% des cas. Mais il a été montré, que 26,5% des malades étaient corticorésistants, ne répondant pas aux corticoïdes et que 12,2% des patients étaient corticodépendants, c'est à dire ayant présenté une rechute lors de la décroissance des corticoïdes. Toutefois la corticothérapie n'est pas utilisable au long cours compte tenu de ses importants effets secondaires (prise

pondérale, modification de la répartition des graisses, insuffisance surrénalienne, sur-risque infectieux, etc....) [16].

1.4.3. Les immunosuppresseurs

Il s'agit de traitement cytotoxique dont les plus utilisés sont l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate et la ciclosporine.

Ils permettent d'obtenir une rémission chez les patients corticodépendants ou corticorésistants [17].

En 2014, 41% de patients suivis par des gastro-entérologues libéraux étaient sous immunosuppresseurs [15].

1.4.4. Les biothérapies

Elles consistent à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ayant pour cible des acteurs de l'inflammation.

Pan révolutionnaire de la prise en charge des MICI, les biothérapies ont permis d'obtenir une rémission chez les patients non-répondeurs aux autres traitements.

Parmi les biothérapies utilisées on retrouve :

- Les anti-TNFa sont les premiers anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge des MICI, en 2014 ils étaient utilisés chez 25% des patients porteurs de MICI suivis en libéral [15].

Ils ont montré leur efficacité dans la MC avec des rémissions cliniques, endoscopiques mais également des fermetures de fistules anopérinéales avec l'infliximab [18,19].

Dans la RCH les anti-TNFa ont permis d'obtenir des rémissions chez les patients cortico-dépendants et cortico-résistants [16], et ont également diminués de plus de 30% le recours à la colectomie totales lors de poussées modérées à sévères [20,21].

On retrouve parmi les anti-TNFa: l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab.

- Le vedolizumab qui est un antagoniste de l'intégrine intestinale alpha4-béta7. Il permet une inhibition de la migration lymphocytaire dans le tube digestif en cas d'inflammation [22]. Il est indiqué chez les patients présentant une

intolérance ou un échappement aux immunosuppresseurs et aux anti-TNF. Chez les patients porteurs d'une RCH non-répondeurs primaires aux anti-TNF, le VDZ a permis d'obtenir une rémission clinique à 6 semaines chez 47,1% des patients et une cicatrisation de la muqueuse chez 40,9% d'entre eux [23]. Pour les patients porteurs de MC c'est 14,5% de rémission clinique à 6 semaines et jusqu'à 39% en phase de maintenance [24].

- L'ustekinumab (USK), ciblant la sous-unité p40 des interleukines 12 et 23, qui sont surexprimées dans la MC. L'USK était initialement utilisé dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique. Dans la MC les études de phase initiale ont montré un taux de rémission clinique de 41,7% en phase de maintenance à 22 semaines [25].

1.4.5. Chirurgie

Malgré l'avancée des thérapeutiques et notamment des biothérapies la chirurgie reste présente dans la prise en charge des patients. Ainsi dans une étude suivant des patients porteurs de RCH sous IFX le taux de colectomie totale était de 17% à 33 mois [21].

Dans une étude similaire suivant des MC sous IFX le taux de recours à une résection iléale était de 23,5% à 55 mois [21].

2. Majoration du risque infectieux

2.1. MICI

Il existe, de par la modification de la réponse immune, du profil inflammatoire, de la dysfonction de la barrière intestinale une dysimmunité intrinsèque aux MICI. Les MICI constituent donc en soi une situation d'immunodépression [26].

2.2. Traitements

2.2.1. Corticoïdes

Les complications infectieuses sous corticothérapie sont décrites depuis les années cinquante. Les traitements par corticoïdes augmentent le risque de toutes les infections, qu'elles soient virales, bactériennes ou fongiques. Un traitement par

corticoïde retarde également le diagnostic en plus de majorer à la fois l'incidence et la sévérité des infections. Ce sur-risque concerne à la fois les infections communautaires "banales" mais aussi des infections opportunistes comme la tuberculose et la pneumocystose.

Le traitement par corticoïde expose à un risque relatif d'infection de 1,6 [27]. Ce risque varie avec la dose quotidienne, la dose cumulée et la durée de la corticothérapie. Ainsi le risque relatif pour une dose cumulé de 700 mg d'équivalent-prednisone est de 2.

Il est intéressant de noter que le facteur le plus important de réactivation d'une hépatite B est la présence de corticoïde dans le traitement immunosuppresseur. Les corticoïdes agissant directement sur le virus de l'hépatite B pour en activer la réplication [28,29].

2.2.2. Immunosuppresseurs

Leur action immunosuppressive est responsable d'une majoration du risque infectieux.

Ainsi le sur-risque d'infection opportuniste sous immunosuppresseur à un Odds Ratio de 2,9 en monothérapie [30].

Il existe également un risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs. Le MTX expose essentiellement à une réactivation de l'EBV. En plus de l'EBV, l'AZA expose à un risque de virale (primo-infection et réactivation) du VZV, CMV et des herpès-virus [30 ;31].

La cohorte CESAME ainsi qu'une méta-analyse [32] ont montré que les immunosuppresseurs exposaient à un sur-risque de lymphome (RR 4,88 [32]).

2.2.3. Biothérapies

Anti-TNFa

Le sur-risque infectieux lié aux anti-TNFa est connu depuis les premières études. Ainsi sur les 500 premiers patients traités par IFX à la Mayo Clinic, 8,2% ont développé une infection et dans 83% des cas il s'agissait d'infection bactérienne non opportuniste (pneumopathie, septicémie, abcès) [33].

Le risque d'infection opportuniste sous anti-TNF α est similaire à celui des autres traitements immuno modulateur avec un odds ratio de 4,4. La première cause d'infection opportuniste est la tuberculose, d'où l'importance du dépistage à l'initiation du traitement [34].

Le risque d'infection sévère est ainsi estimé à 5%, ce risque est majoré avec d'autre comorbidité notamment avec l'âge [35].

L'utilisation d'anti-TNF expose à un sur-risque de sévérité d'infection.

Vedolizumab

Dans les études Gemini I et II, le taux d'infection était de 0,85 par patient-année chez les patients sous VDZ contre 0,7 sous placebo. Avec essentiellement des infections oropharyngiennes de gravités sévères à modérées, le taux d'infection grave était de 0,07 patient-année sous VDZ contre 0,06 sous placebo. Parmi ces infections sévères on retrouvait un cas de tuberculose, un cas de septicémie et un cas de méningite à listéria [22].

Il existe également une augmentation théorique d'infection digestive (gastro-entérite aiguë, colite à *C. Difficile*, colite à CMV) induite par la diminution l'immunosuppression digestive spécifique [22].

Ustekinumab

Les premières études sur l'utilisation de l'USK dans la MC n'ont pas montré un plus grand nombre d'infection que dans le groupe témoin (23,4% contre 24,2%) [25].

2.3. Cumul des risques

Ces différents risques infectieux se retrouvent bien souvent cumulés dans la prise en charge des patients. La combothérapie, l'utilisation d'un immunosuppresseur et d'un anti-TNF α a montré son efficacité dans la prise en charge des MICI [36]. Initialement il avait été montré une majoration des infections opportunistes sous combothérapie dans une étude de la Mayo clinic [37], Cette étude a toutefois une faible preuve scientifique. Il semblerait que le risque infectieux et notamment d'infection opportuniste ne sois pas plus élevé que lors d'une monothérapie [36].

3. Vaccins

3.1. Efficacité du vaccin sous traitement immunosuppresseur

Les traitements utilisés dans les MICI induisent une diminution de la réponse immunitaire. La question de l'efficacité d'une vaccination se pose donc. L'efficacité vaccinale est définie comme l'aptitude d'un vaccin à réduire significativement l'incidence d'une maladie. Elle se mesure directement en contexte épidémique ou indirectement par le taux du titre d'anticorps sérique.

Il n'existe que peu de données concernant l'efficacité vaccinale dans les MICI et dans les maladies auto-immunes en général. Une revue de la littérature permet toutefois d'avoir quelques informations sur les vaccins anti-viraux [38] :

3.1.1. Vaccin contre la grippe

Dans une étude menée chez des patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde, il a été montré que le vaccin était immunogène chez l'ensemble des patients mais avec des taux d'anticorps moins élevés que ceux des sujets sains.

Il a également été montré chez des patients porteurs d'une sclérose en plaque, que le vaccin antigrippal n'induisait pas de poussée de la maladie mais que l'on pouvait observer une brève augmentation des auto-anticorps [38].

La corticothérapie et les anti-TNF n'altèrent pas l'immunogénicité du vaccin anti-grippal [39].

Une étude menée chez des patients suivis pour maladie auto-immune (parmi lesquels des patients suivis pour MICI) a montré la présence d'anticorps anti-grippaux après vaccination chez 79,2% des patients sous anti-TNF [40].

3.1.2 Vaccin contre l'hépatite B

Dans une étude effectuée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde 68% des patients ont obtenu un taux d'anticorps protecteur après 3 doses de vaccin. Les patients du groupe vacciné n'ont pas eu plus de signes de poussée que le groupe témoin [36].

Concernant la SEP la vaccination n'apparaît pas comme un facteur de risque de la survenue de poussée.

Chez les patients suivis pour un lupus érythémateux systémique, traité par corticothérapie et/ou immunosuppresseur les taux sériques d'anticorps anti-HBs étaient 2 fois moins élevés que chez les témoins [41].

3.1.3. Vaccin anti-pneumococcique

Une étude a montré une diminution des taux d'anticorps sériques au cours d'un traitement par corticothérapie initié avant la vaccination, mais le taux d'anticorps restait significatif [42,43]. Il en est de même pour les anti-TNFa [44]. L'effet du MTX sur la vaccination anti-pneumococcique semble être lui plus délétère.

Une étude portant sur les MICI a montré un taux d'anticorps anti-pneumocoque significatif chez 59% des patients sous traitement contre 80% chez les patients sans traitement immunosuppresseur. Cette diminution était plus importante chez les patients sous combothérapie. Il n'y avait pas plus d'effets secondaires entre les groupes traités et le groupe contrôle [45]. Dans une autre étude un taux d'anticorps significatif était retrouvé après vaccination chez 86,6% des patients sous anti-TNFa et chez 93,8% des patients sous autres traitements immunosuppresseurs (thiopurine, MTX, corticothérapie) [46].

3.1.4. Rougeole-Oreillons-Rubéole

Contre-indiqué en cas de traitement immunosuppresseur, le risque de survenue d'une infection étant considéré comme important. Il n'existe que peu d'études évaluant la tolérance du vaccin sous immunosuppresseur.

Il a par ailleurs été montré que les taux d'anticorps vaccinaux n'étaient pas modifiés après six mois de traitement par anti-TNF [44].

3.1.5. Fièvre jaune

Une étude rétrospective avec de faibles effectifs a montré que la vaccination contre la fièvre jaune n'induisait pas plus d'effets secondaires que chez la population générale [44].

3.2. Recommandation vaccinale

Il s'agit des recommandations vaccinales émises par le HCSP concernant les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapies pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique [47].

Elles tiennent le médecin traitant et le médecin spécialiste pour responsables de la bonne application des recommandations.

3.2.1. Vaccins vivants atténués

Avant l'instauration du traitement il est recommandé :

- De vacciner contre le VZV 6 semaines avant l'instauration du traitement en l'absence d'antécédent ou si la sérologie est négative. Le schéma étant de deux doses à quatre semaines d'intervalle.
- De mettre à jour la vaccination contre ROR quatre semaines avant l'instauration du traitement.
- D'envisager une vaccination contre la fièvre jaune quatre semaines avant l'instauration du traitement pour les patients désireux de voyager en zone épidémique.

Les immunosuppresseurs et biothérapies à visé immunosuppressive contre-indiquent l'utilisation de vaccins vivants.

Cette contre-indication s'applique également aux nouveau-nés dans leur première année de vie si la mère était traitée par biothérapie pendant la grossesse.

Cas de la corticothérapie

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués au-delà d'une dose de 10 mg d'équivalent-prednisone par jour depuis plus de deux semaines. (2 mg/kg chez l'enfant)

Les traitements courts contre-indiquent la vaccination pendant les trois mois suivants.

L'utilisation de vaccin vivant est possible après l'arrêt de traitement avec un délai minimum de trois mois.

Vaccins vivants contre-indiqués
BCG
ROR
VZV
Rotavirus
Grippe saisonnière (vaccin nasal uniquement)
Fièvre jaune
Poliomyélite (voie orale uniquement)

3.2.2. Vaccins inactivés et sous-unitaires

Ils sont pour la plupart recommandés en cas d'utilisation d'immunosuppresseurs, de biothérapies ou de corticothérapies.

Diphthérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche (DTCaP)

Chez l'enfant le schéma est renforcé par une dose supplémentaire soit à M2, M3, M4, M11 puis à 6 ans puis entre 11 et 13 ans.

A l'âge adulte un rappel à 25 ans (DTCaP) puis tous les dix ans (DTP). Contrairement à la population générale ou les rappels se font tous les 20 ans entre 25 et 65 ans.

Vaccin chez l'adulte :

DTCaP : Boostrix tetra ®, Repevax ®

DTP : Revaxis ®

Haemophilus influenzae de type b

Il est recommandé chez le nourrisson avec un vaccin conjugué (avec DTCaP).

Hépatite B

Les recommandations sont les mêmes que pour la population générale.

Pour l'adulte un schéma en 3 injections : M0, M2 et M6. Un schéma accéléré peut être proposer dans certain cas ou une immunisation rapide est souhaité avec des dose à J0, J7 et J21 associé à un rappel à 12 mois.

Vaccin chez l'adulte :

Genhevac B ®

Engerix B 20 ® (seul recommandé dans le schéma accéléré)

HBVAXPRO 10 ®

Hépatite A

Les recommandations sont les mêmes que pour la population générale. Elle ne s'applique que pour :

- Des voyages en pays endémique
- Les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance.
- Les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chronique.
- Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Méningocoque

Méningocoque C

Les recommandations sont les mêmes que pour la population générale à savoir une dose à M5 puis une à M12.

Une dose unique entre 12 mois et 24 ans en cas de non-vaccination antérieure.

Vaccin chez l'adulte :

NeisVac ®

Pour les autres sérogroupes (B, A, Y, W) les recommandations ne s'appliquent qu'autour d'un cas avéré ou en cas d'asplénie, de déficit en complément, de greffe de cellule souche hématopoïétique.

Pneumocoque

Les recommandations insistent sur la vaccination contre les infections à pneumocoque. Elle est recommandée chez l'ensemble des patients sous traitement immunosuppresseur ou biothérapie.

Chez le nourrisson il s'agit d'un schéma renforcé de vaccin 13-valent à M2, M3, M4 avec un rappel à M11 suivi d'une dose de vaccin 23-valent après 2 ans.

Chez l'adulte non vacciné 1 dose de vaccin 13-valent, puis une dose de vaccin 23-valent à 2 mois puis un rappel à 5 ans.

Chez les personnes ayant reçu que le vaccin 23-valent une injection de vaccin 13-valent pourra être faite après un délai d'au moins 1 an. Puis une dose de vaccin 23-valent à 5 ans.

Vaccin chez l'adulte :

13-valent : Prevenar 13 ®

23-valent : Pneumovax ®

Papillomavirus humains

Les recommandations sont les mêmes que dans la population générale. Elles concernent les jeunes filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible entre 15 et 19 ans et les hommes homosexuels jusqu'à 26 ans.

Grippe

La vaccination anti-grippale saisonnière (vaccin injectable) est particulièrement recommandée chez les patients sous immunosuppresseur et sous biothérapie.

Calendrier vaccinal du patient sous immunosuppresseur et/ou biothérapie

Schéma vaccinal	M0	M2	M6	Tous les ans	Tous les 5 ans	Tous les 10 ans
Diptérie Tétanos Poliomyélite						
Coqueluche						
Hépatite B						
Méningocoque C	Avant 24ans					
Pneumocoque 13V Pneumocoque 23V						
Grippe (voie injectable)						
BCG Rougeole-Oreillons- Rubéole Fièvre Jaune Grippe(voie nasale) Poliomyélite (voie orale) Varicelle-Zona Rotavirus	Contre-indiqués					

4. Bibliographie

4.1. Couverture vaccinale

La littérature concernant l'évaluation de la couverture vaccinale des patients adultes suivis pour une MICI est pauvre.

Une étude réalisée à St Etienne en 2010, ne retrouve que 3 patients ayant reçu une vaccination antipneumococcique et étant à jour sur toutes les autres vaccinations (MICI de l'enfant). Pour les autres patients la couverture vaccinale était de :

69,6% contre le DTP,

35,7 % contre l'hépatite B,

23,5% contre la grippe saisonnière.

Seuls 6,1% des patients étaient à jour pour les 3 vaccins [47].

Une étude publiée en 2016 retrouvait dans le Vaucluse sur 41 patients sous anti-TNFa une couverture anti-grippale chez seulement 9,8% d'entre eux et anti-pneumococcique chez 7,3% [49].

Chez l'enfant une étude a montré qu'informer les parents sur le risque infectieux permettait d'améliorer significativement la couverture vaccinale des enfants. Avec une couverture après information de 100% (contre 92%) contre le DTP, 51% (contre 52%) contre le VHB, 57% (contre 36%) contre le pneumocoque et de 41% (contre 17%) contre le méningoC [50].

Pour les rhumatismes inflammatoires chroniques on retrouve des chiffres allant de 34% (n=37) [48] à 44% (n=260) [52] pour la couverture anti-grippale et de 11% (N=12) (x) à 62% (n=370) [51] pour la couverture anti-pneumococcique.

La littérature semble conclure à une très mauvaise couverture vaccinale des patients sous immunosuppresseurs ou sous biothérapies.

Couverture vaccinale dans la population générale

Si le taux de couverture vaccinale est conforme aux objectifs de santé publique dans la population pédiatrique. La couverture vaccinale des adultes est peu étudiée.

On retrouve en 2002 une couverture anti-tétanique de 62% [53] (selon les recommandations de l'époque) 36% contre la diphtérie et 29% contre la poliomyélite. La couverture anti-VHB était de 32% chez l'adulte en 2002 et selon l'institut de veille sanitaire de 43,1% à 15 ans en 2009.

Concernant la couverture vaccinale anti-pneumococcique elle était en 2011 de 4,8% chez les patients âgés de plus de 65 ans et en bonne santé et de 8,1% chez ceux suivis pour une pathologie chronique.

4.2. Connaissance des recommandations vaccinales par les médecins

Au cours de la recherche bibliographique aucune étude évaluant la connaissance des recommandations vaccinales par les médecins spécialistes et notamment les gastro-entérologues n'a été trouvée.

Un travail de thèse [54] a réalisé une évaluation des pratiques de vaccination de patients porteurs de maladies auto-immunes par les médecins généralistes. Il conclut à une mauvaise connaissance des recommandations spécifiques de vaccination pour les patients ayant un traitement immunosuppresseur. 25% ont répondu que le vaccin contre ROR n'était pas contre indiqué sous traitement immunosuppresseur, 30,2% pour le vaccin contre le VZV ; 50% pour celui contre les rotavirus, 18,8% pour le vaccin contre la fièvre jaune.

ÉTUDE

1. Matériel et méthode

1.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude interventionnelle de type avant/après, monocentrique sur le CHU de Bordeaux réalisée de septembre 2018 à avril 2019.

1.2. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact d'une consultation dédiée à la vaccination sur la couverture vaccinale des patients traités par biothérapie pour une MICI.

1.3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la traçabilité de la vaccination dans le dossier informatique du patient
- D'identifier les raisons du refus de la vaccination
- D'évaluer l'importance qu'accordent les patients à la vaccination
- D'évaluer l'utilité ressentie par les patients d'une consultation dédiée à la vaccination

1.4. Critère d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients de plus de 18 ans, porteur d'une MICI, suivis à l'hôpital de jour du pôle Hépatogastro-entérologie du CHU de Bordeaux ont été inclus entre le 24/09/18 et le 19/10/18.

Les critères d'exclusions étaient :

- Âge inférieur à 18 ans
- Sous tutelle ou curatelle
- Le refus de patient de participer à cette consultation

1.5. Matériel

Il a été choisi de s'intéresser aux vaccins recommandés contre les affections suivantes :

- Diphtérie
- Tétanos
- Poliomyélite
- Coqueluche
- Hépatite B
- Méningocoque C
- Pneumocoque
- Grippe

Nous nous sommes également intéressés, à titre informatif au statut vaccinal concernant les vaccins suivants :

- Rougeole, oreillon, rubéole, compte tenu de l'actualité épidémiologique.
- Fièvre jaune, car sa contre-indication rend impossible un voyage pour certaines destinations.

1.6. Déroulement de l'étude

1.6.1. Phase préparatoire

Les patients étaient appelés la veille, ou dans les trois jours précédant leur venue à l'hôpital de jour. Il leur était demandé de rapporter leur carnet de vaccination ou tout autre document sur la traçabilité de leur vaccination. En cas de non-réponse un message leur était laissé.

Le dossier des patients était étudié afin de recueillir leurs antécédents, leurs traitements, la durée de ceux-ci, les antécédents de traitement et s'il existait une traçabilité de leur statut vaccinal. Il s'agissait du dossier du logiciel DxCare regroupant observation, prescription, biologie et examen complémentaire.

1.6.2. Entretien

Chaque patient bénéficiait d'une consultation vaccinale individuelle. Il était demandé au patient "Quelle importance accordez-vous à la vaccination ? Connaissez-vous votre statut vaccinal ? Possédez-vous un carnet de vaccination ?"

Nous expliquions au patient l'existence de deux types de vaccin : vivant et recombiné.

Nous les informions que les vaccins vivants étaient contre-indiqués, le risque étant de déclencher une infection aux pathogènes présents dans le vaccin. Nous expliquions alors que leur protection contre ces pathogènes venait de leur vaccination antérieure ou de la vaccination de leur entourage et de la population générale.

Nous les informions que les vaccins recombinés étaient au contraire recommandés. Pour chaque pathogène nous leur présentions le mode de contamination et les risques associés à aux différentes infections.

Un temps était dédié pour répondre à leurs questions sur la vaccination.

Leur statut vaccinal était alors recherché soit via leur carnet de vaccination, soit de façon déclarative.

Nous demandions au patient s'il avait reçu une invitation à la vaccination antigrippale par voie postale cette année.

Les patients désirant mettre à jour leur vaccination pouvaient être vaccinés le jour de l'entretien ou se voir remettre une prescription.

Il était également recueilli les raisons d'un éventuel refus.

A la fin de l'entretien nous leur demandions "Une consultation, comme celle-ci, dédiée à la vaccination, est-elle utile ?"

Finalement un courrier récapitulatif le schéma vaccinal recommandé leur était remis à destination de leur médecin traitant.

1.6.3. Réévaluation à 6 mois

Tous les patients ayant donné leur accord étaient rappelés à 6 mois afin de collecter de nouveau leur statut vaccinal.

Les patients non joignables après 5 appels étaient considérés comme non répondant et sortis de l'étude.

1.7. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la comparaison de la couverture vaccinale des patients au moment de l'entretien et à 6 mois.

1.8. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La présence d'une traçabilité vaccinale dans le dossier patient.
- Le recueil des raisons de refus d'une vaccination.
- Les notes (de 0 à 10) que donnaient les patients sur l'importance de la vaccination et sur l'utilité d'une consultation vaccinale.

1.9. Recueil des données

Elles étaient recueillies par un unique investigateur sur un CRF dédié anonyme (numéroté) puis compilées dans un tableur anonymisé.

1.9.1. Traçabilité

Concernant la traçabilité au sein du logiciel du CHU (DxCare), le statut vaccinal pour un vaccin était considéré comme recherché si :

- L'on retrouvait une trace de cette recherche dans les observations.
- Une ordonnance pour un vaccin était retrouvée dans le dossier informatique.
- Pour le VHB une sérologie était retrouvée.

1.9.2. Statut vaccinal

Un patient était considéré comme à jour d'un vaccin si nous retrouvions :

- Pour le DTP et la coqueluche, une injection réalisée dans les dix ans.

- Pour l'hépatite B : une séquence vaccinale complète (M0, M2, M6) réalisée et/ou une sérologie témoignait d'une vaccination (anti-HbS+) et/ou s'il était en cours de vaccination.
- Pour le méningocoque C : deux injections réalisées avant l'âge de 12 mois. Ou une injection réalisée entre 1 et 24 ans.
- Pour le pneumocoque : une séquence vaccinale complète réalisée (Vaccin 13-valent puis 23-valent à 2 mois), ou si une séquence vaccinale était en cours.
- Pour la grippe : une injection réalisée avant le pic épidémique hivernal.
- Pour le ROR : deux injections réalisées.
- Pour la Fièvre jaune : Une injection réalisée.

1.9.3. Importance de la vaccination

Il était demandé aux patients de répondre sur une échelle verbale numérique allant de 0 (la vaccination est inutile) à 10 (la vaccination est très importante).

1.9.4. Utilité d'une consultation vaccinale

Elle était également évaluée sur une échelle verbale numérique allant de 0 (une consultation dédiée est inutile) à 10 (une consultation dédiée est très utile).

1.10. Analyse statistique

Pour l'analyse statistique il était utilisé des tests de Chi² de Mac Nemar. Un résultat était considéré comme statistiquement significatif si $p < 0,05$.

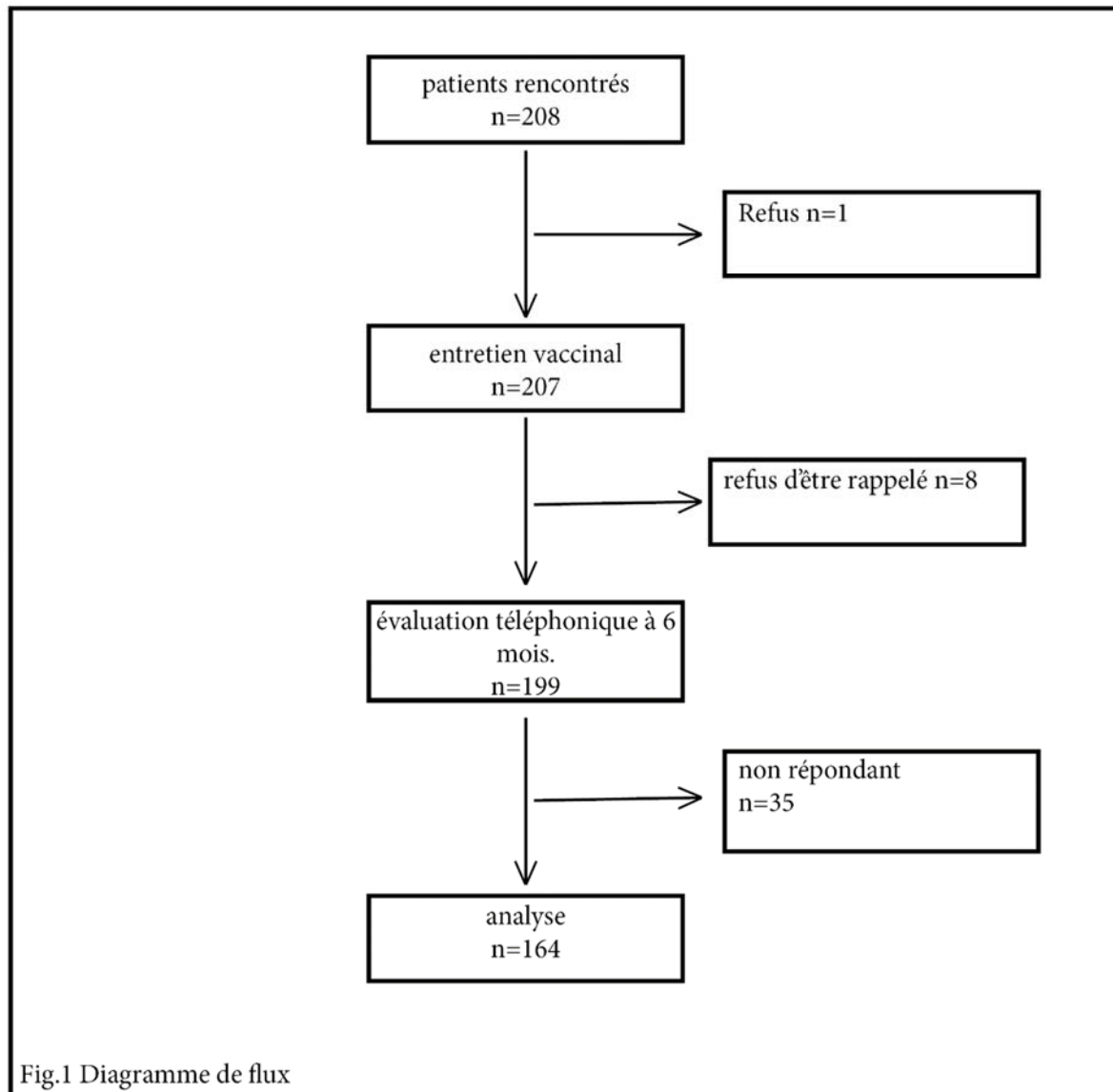
2. RÉSULTAT

2.1. Population

L'ensemble de la population est présenté dans la Fig.1.

A la phase initiale, 208 patients ont été vus. Une patiente a refusé catégoriquement de parler de vaccination. 207 entretiens vaccinaux individuels ont été menés, d'une durée moyenne de 30 minutes.

A la phase analytique 42 patients ont été retirés de l'étude. 7 ayant refusés d'être rappelés et 35 ayant été considérés comme non répondants. L'analyse porte sur les 164 (79,2%) patients ayant répondu au moment de la réévaluation à 6 mois.



2.1.1. Caractéristiques de la population

Parmi les 207 patients vus en entretien dédié à la vaccination, 144 (69,6%) étaient suivis pour une MC, 60 (29%) pour une RCH, 2 pour une MICI indéterminée et une patiente était suivie pour une colite collagène.

181 (87,4%) patients étaient traités par IFX, 22 (10,6%) par VDZ et 4 (1,9%) étaient sous ADA.

Une association biothérapie et immunosuppresseur (combothérapie) était retrouvée chez 65 (31,4%) patients.

L'ensemble des caractéristiques de la population est présenté dans le tableau 1.

caractéristique	Effectif n=207 n(%)
sexe	
homme	105(50,7)
femme	102(49,3)
pathologie	
MC	144(69,6)
RCH	60(29)
MICI indéter	2(1)
colite collagene	1(0,5)
traitement	
IFX	181(87,4)
ADA	4(1,9)
VDZ	22(10,2)
combothérapie	65(31,4)
AZA	54(26,1)
MTX	10(4,8)
Mercaptopurine	1(0,5)
antécédants	
Chirurgie digestive	46(22,2)
Cholangite sclérosante	5(2,4)
Spondylarthrite	15(7,2)
Psoriasis	3(1,4)
antécédants de traitement	
AZA	112(54,1)
MTX	35(16,9)
Ciclosporine	4(1,9)
Purinethol	2(1)
IFX	34(16,4)
ADA	37(17,9)
Golimumab	9(4,3)
USK	2(1)
Certolizumab	1(0,5)
VDZ	4(1,9)

Tableau 1. caractéristique de la population
Effectif n=207

2.2. Traçabilité

Pour 2 patients l'ensemble du statut vaccinal était présent dans le dossier DxCare. Il s'agissait de patients anciennement suivis en pédiatrie pour leur MICI.

Pour 1 patient une prescription de vaccin contre DTCaP a été retrouvée dans DxCare et pour un autre une prescription de vaccin contre le pneumocoque. Nous avons considéré les statuts vaccinaux comme recherchés pour ses deux patients.

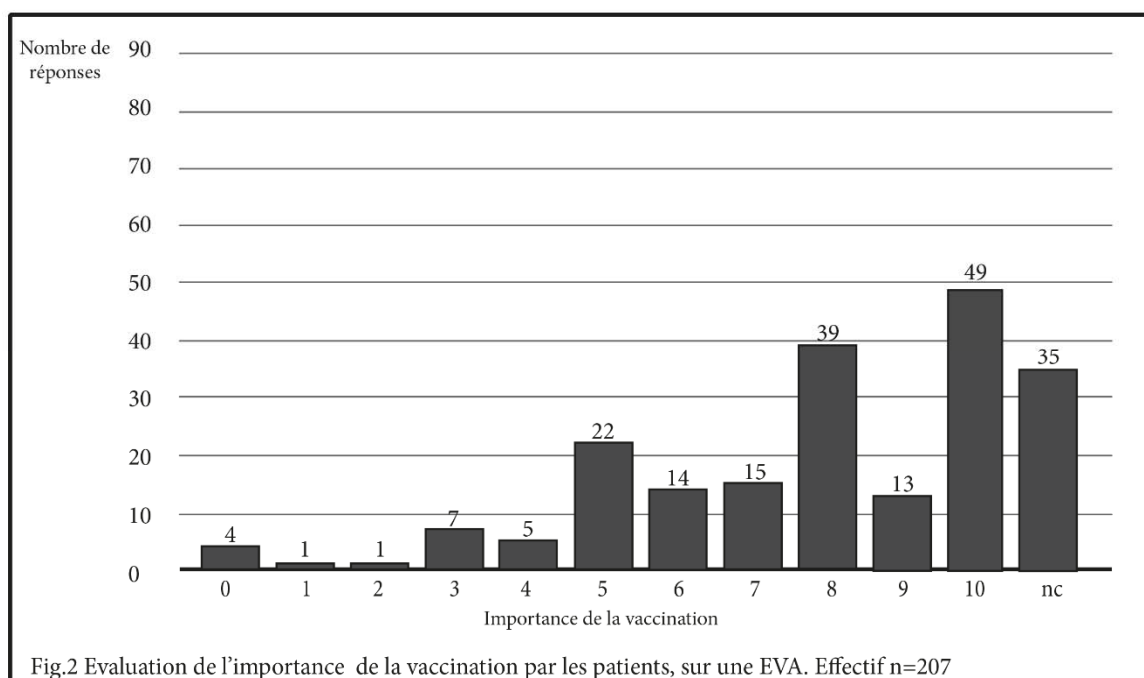
Chez 138 (66,7%) patients il était retrouvé une sérologie VHB dans le logiciel DxCare.

2.3. Etat des lieux

Sur 207 patients, 73 (35,2%) déclarent connaître leur statut vaccinal et 157 (74,3%) déclarent avoir un carnet de santé ou carnet de vaccination dont 108 (52,1%) ont été vus avec le jour de l'entretien.

2.3.1 Utilité de la vaccination

A la question de l'importance de la vaccination sous biothérapie, 35 patients ne se sont pas prononcés, la moyenne des autres réponses était de 7,4. La médiane de réponse était à 8. La répartition des réponses est présentée dans la Fig.2.



2.3.2. Couverture vaccinale initiale

La couverture vaccinale des 207 patients au moment de l'entretien est présentée dans le tableau 2.

Vaccin	couverture vaccinale n(%)	sur carnet n(%)	déclaratif n(%)	Incertitude n(%)
diphtérie	104(50,2)	69(33,3)	35(16,9)	12(5,8)
tétanos	109(52,7)	72(34,8)	37(17,9)	12(5,8)
poliomyélite	102(49,3)	68(32,9)	34(16,4)	12(5,8)
coqueluche	62(30)	52(25,1)	10(4,8)	18(8,7)
VHB	126(60,9)	58(28)	48(23,2)	12(5,8)
méningoc	23(11,1)	18(8,7)	5(2,4)	15(7,2)
Pneumocoque	31(15)	23(11,1)	8(3,9)	19(9,2)
Grippe	61(29,5)	33(15,9)	28(13,5)	1(0,5)
rougeole	119(57,5)	68(32,9)	51(24,6)	4(1,9)
Oreillon	120(58)	69(33,3)	51(24,6)	4(1,9)
Rubéole	123(59,4)	71(34,3)	52(25,1)	4(1,9)
fièvre jaune	22(10,6)	12(5,8)	10(4,8)	3 (1,4)

Tableau 2. Couverture vaccinale au moment de l'entretien
Effectif n=207

2.3.3. Vaccination anti-grippale

Concernant l'invitation à la vaccination contre la grippe saisonnière seulement 65 (31,4%) patients déclarent l'avoir reçue pour la saison hivernale 2017-2018. Si l'on exclut les patients de 65 ans et plus qui reçoivent l'invitation selon les recommandations de la population générale ce chiffre tombe à 44 (21,2%) patients.

2.3.4. Questions des patients

Parmi les questions les plus posées par les patients on retrouve :

- Chez 38 d'entre eux des questions sur le lien entre le vaccin contre le VHB et la SEP.
- 22 patients se sont inquiétés de leur protection contre la rougeole et du fait que ce vaccin leur soit contre-indiqué.
- 17 patients ont posé des questions en lien avec la fièvre jaune et la possibilité de voyager dans des pays endémiques de la maladie en cas de non-vaccination.
- 4 patients ont posé des questions sur le lien entre l'autisme et le vaccin anti-ROR.

- 3 patients ont posé des questions en lien avec l'aluminium dans les vaccins.
- 1 patient a posé des questions sur l'utilité du vaccin anti-HPV.

2.3.5. Evènements notables

Au cours de l'entretien un patient rapportait avoir été vacciné contre ROR alors qu'il était déjà sous biothérapie. Il n'a rapporté aucun événement au décours de cette vaccination.

Une patiente est arrivée à l'entretien avec un vaccin ROR dans le but de se faire vacciner.

Un patient a déclaré avoir un antécédent de réaction allergique après une injection de vaccin antigrippal, un autre après une injection de vaccin anti-VHB. Un dernier patient a déclaré avoir fait une allergie après un vaccin anti-pneumococcique 13-valent, mais pas après le vaccin 23-valent.

Un patient a déclaré avoir fait un épisode d'herpès après une injection de vaccin anti-pneumococcique 23-valent.

2.3.6. Refus

Au total 42 (20,2%) patients ont refusé au moins une des vaccinations.

Seul 5 (2,4%) patients ont refusé l'ensemble des vaccinations recommandées.

Chez ces 5 patients les raisons de refus évoquées étaient :

_ "On tombe plus souvent malade en étant vacciné" pour 2 d'entre eux.

_ "Je suis contre la vaccination" pour 2 d'entre eux.

_ "Quand j'étais petite mon médecin traitant était contre la vaccination" pour la dernière d'entre eux.

Pour les patients refusant plus d'un vaccin les raisons les plus évoquées étaient :

_ "Je ne fais que les vaccins obligatoires" pour 6 d'entre eux

_ "J'ai peur/une phobie des aiguilles " pour 2 d'entre eux

_ "Je ne vois pas l'utilité de la prévention" pour 2 d'entre eux

_ "Je ne tombe pas malade" pour 2 d'entre eux.

De façon plus spécifique, le vaccin le plus refusé était le vaccin contre la grippe saisonnière avec 31 (14,9%) refus. Les raisons les plus souvent évoquées étaient :

_ Une peur, ou une histoire personnelle ou celle d'un proche étant tombé malade après le vaccin, évoqué chez 12 patients.

_ "J'utilise des mesures d'évictions" évoqué par 3 patients

_ "Je me vaccine par homéopathie" évoqué par 3 patients

_ "Je ne suis pas sujet à la grippe" évoqué par 2 patients

_ "Le vaccin ne marche pas tous les ans" évoqué par 2 patients

Le second vaccin le plus refusé était le vaccin contre le VHB avec 19 (9,2%) refus. Les raisons les plus évoquées étaient :

_ 7 patients exprimaient un doute sur le lien entre la vaccination contre le VHB et la SEP, dont une patiente rapportait un cas chez une personne de sa famille.

_ 5 patients ne s'estimaient pas à risque de contracter une IST.

Concernant les autres vaccins recommandés, le vaccin anti-diphtérique et anti-poliomyélite a été refusé par 8 (3,9%) patients, le vaccin anti-tétanique par 5 (2,4%) patients, le vaccin contre la coqueluche par 9 (4,3%) patients et le vaccin anti-pneumococcique par 16 (7,7%) patients.

Il est à noter que 36 (17,4%) patients ont déclaré préférer faire le point avec leur médecin traitant et n'ont pas été retenu comme refusant.

2.3.7. Vaccination

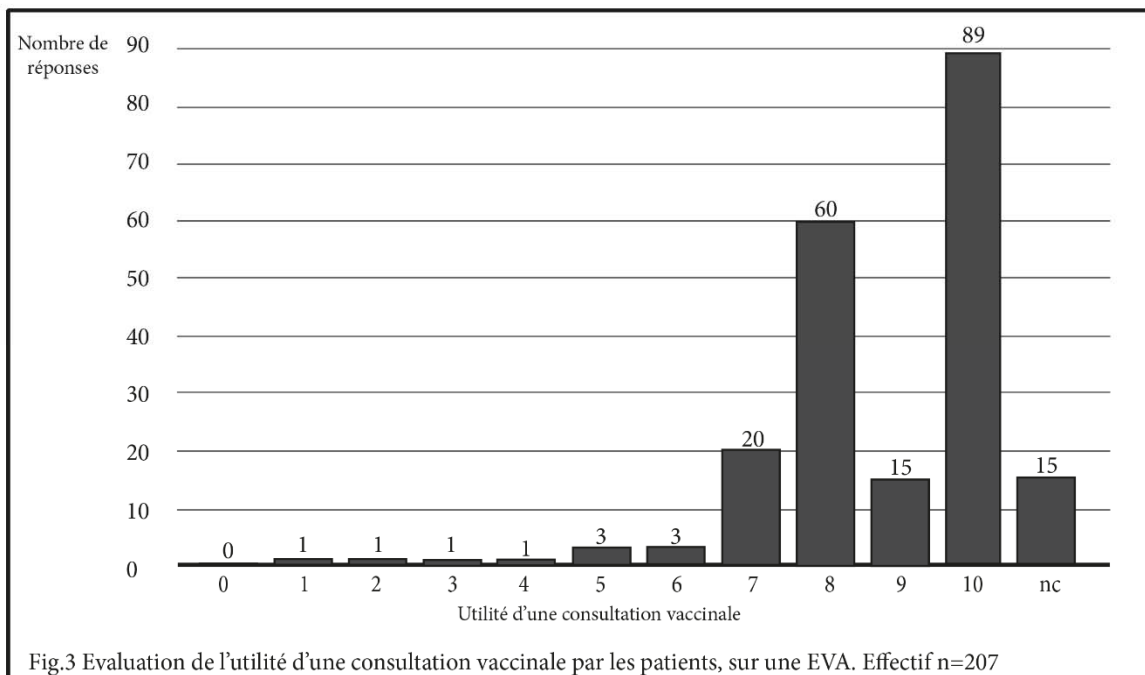
Au cours des entretiens 2 patients ont été vaccinés contre DTCaP, 6 ont reçu une primo vaccination contre le VHB et 13 ont reçu une primo-vaccination contre le pneumocoque (vaccin 13-valent).

Le faible nombre de patients vaccinés le jour de leur venue s'explique par le manque de vaccins disponibles dans le service.

2.3.8. Evaluation de l'utilité d'une consultation dédiée à la vaccination

A la question si une consultation dédiée exclusivement à la vaccination était utile. Sur les 207 patients interrogés 13 (6,3%) n'ont pas répondu. Pour les autres la moyenne de réponse était à 8,7 et la médiane à 9.

La répartition des réponses des patients est présentée dans la Fig3.



2.4. Critère de jugement principal

Sur les 164 patients rappelés à 6 mois, 33 (15,9% des inclus) patients ont mis à jour leur couverture contre la diphtérie, 32 (15,4%) contre le tétanos, 35 (16,9%) contre la poliomyélite, 37 (17,9%) contre la coqueluche, 11 (5,3%) contre le VHB, 3 (1,4%) contre le méningocoque C et 55 (26,6%) contre le pneumocoque. 2 patients n'ont reçu qu'une vaccination partielle contre le pneumocoque (rupture du vaccin 23-valent en pharmacie).

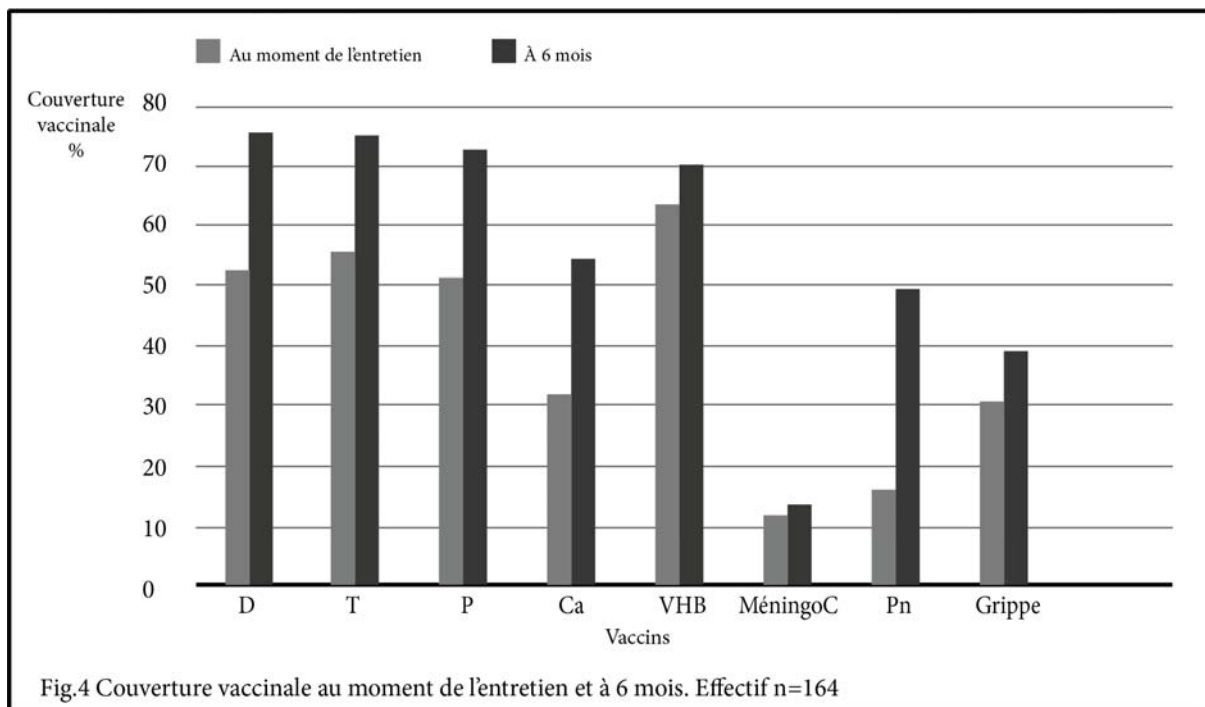
6 patients ayant reçu le vaccin contre la grippe pour l'hiver 2017-2018 ne se sont pas vaccinés pour la saison 2018-2019 et 20 patients non vaccinés pour la saison 2017-2018 ont été vaccinés pour l'hiver 2018-2019.

La couverture vaccinale était significativement plus élevée à 6 mois qu'au moment des entretiens pour l'ensemble des vaccins observés à l'exception de la couverture vaccinale contre le méningocoque C.

Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau 3 et la Fig4.

Vaccin	à l'entretien n(%)	à 6 mois n(%)	p
diphtérie	86(52,4)	119(72,6)	<0,01
tétanos	91(55,5)	123(75)	<0,01
poliomyélite	84(51,2)	119(72,6)	<0,01
coqueluche	52(31,7)	89(54,3)	<0,01
VHB	104(63,4)	115(70,1)	<0,01
méningo C	19(11,6)	22(13,4)	0,25
Pneumocoque	26(15,9)	81(49,4)	<0,01
Grippe	50(30,5)	64(39)	<0,01

Tableau 3. couverture vaccinale au moment de l'entretien et à 6 mois.
Effectif n=164



Un patient ayant initialement refusé la vaccination contre le VHB c'était finalement fait vacciner.

2.4.1. Effet secondaire

Aucun effet secondaire post vaccinal n'a été signalé par les patients.

2.4.2. Non vaccination

La raison de non-vaccination à 6 mois été recherchée chez les patients n'ayant pas initialement refusé un ou plusieurs vaccins.

Les raisons "Je n'y ai pas repensé", "Je n'ai pas eu le temps" et "Je ne m'en suis pas occupé" regroupaient l'essentiel des réponses avec 46 (28 %) patients les évoquant.

Deux patients ont déclaré avoir le ou les vaccins dans leur réfrigérateur.

Deux patients ont déclaré que leurs médecins traitants étaient "contre l'idée de les vacciner" ou "pas chaud pour les vacciner sous biothérapie"

Un patient a déclaré ne pas avoir fait le vaccin contre la grippe car son médecin traitant lui a dit qu'il s'agissait d'un vaccin vivant contre indiqué.

Un patient a déclaré que tous les vaccins étaient contre indiqués chez lui compte tenu de son traitement.

3. Discussion

3.1. Résultat principal

Une consultation dédiée à la vaccination permet d'améliorer significativement la couverture vaccinale des patients suivis pour une MICI et sous biothérapie. Systématiser une discussion sur la vaccination dès qu'un traitement immunosuppresseur est envisagé permettrait d'assurer une meilleure protection.

Nous avons vu que les patients ont à la fois des questions autour de la vaccination et un manque d'information concernant celle-ci. Il paraît important de les informer. Il est nécessaire que les patients soient au courant des recommandations vaccinales spécifiques à leur cas ; et de la contre-indication des vaccins vivants.

Cette information peut être donnée par le spécialiste et/ou par le médecin généraliste s'il est sensibilisé à la question. Idéalement il faudrait une communication entre spécialiste et généraliste autour de la vaccination chez l'immunodéprimé. Une fiche de recommandation à destination du patient et du médecin généraliste pourrait être une piste pour améliorer la couverture vaccinale.

Concernant la vaccination contre le méningocoque, l'amélioration non significative de la couverture vaccinale peut s'expliquer par le fait que peu de patients de l'échantillon étaient concernés par les recommandations. Celles-ci n'étant valable que pour un âge de 24 ans ou moins.

3.2. Résultat secondaire

3.2.1. Traçabilité

Au sein du logiciel DxCare, les informations concernant la vaccination dans l'unité ne sont disponibles sur presque aucun vaccin à l'exception du VHB pour lequel on peut retrouver la plupart du temps une sérologie. L'outil de traçabilité des vaccins (questionnaire dédié) bien qu'existant, n'a été que très peu retrouvé dans les dossiers. Ces résultats sont à nuancer, les dossiers patients étant importants. Il est possible qu'une trace écrite de la vaccination n'ait pas été retrouvée par l'investigateur.

Il doit y avoir une meilleure traçabilité vaccinale, particulièrement chez ces patients. Plusieurs outils peuvent être utilisés pour celle-ci. Un outil propre au CHU d'une part, mais qui a pour défaut de pouvoir difficilement être partagé. Une traçabilité propre au médecin traitant, mais qui n'a pas été évalué dans cette étude. Enfin une traçabilité portée par le patient, sous forme de carnet de vaccination qu'il soit physique ou numérique. Ces derniers ont l'avantage de placer le patient comme un acteur de sa vaccination et d'ainsi lui permettre une meilleure connaissance de celle-ci.

3.2.2. Vaccin anti grippal

Alors qu'ils font partie des patients chez qui la vaccination antigrippale saisonnière est recommandée, peu d'entre eux - 21% des moins de 65 ans - reçoivent une invitation à la vaccination.

Ce faible taux s'explique par la difficulté d'identifier les patients par la sécurité sociale.

Un bon de prise en charge existe et doit être rempli afin de bénéficier de la gratuité du vaccin.

3.2.3. Refus

Dans un contexte actuel de méfiance vis à vis de la vaccination véhiculé par les néo-médias il n'y a finalement que peu de patients (2,4%) qui refusent tous les vaccins.

Il se dégage des entretiens un sentiment de doute vis à vis de la vaccination et les patients semblent être demandeurs d'explications. Ils ont beaucoup de questions sur le sujet. Leurs questions portaient essentiellement sur des sujets d'actualités avec les liens VHB/SEP, ROR/autisme et sur l'aluminium.

Le vaccin le plus refusé reste celui contre la grippe avec une idée très ancrée que le vaccin pourrait donner une grippe. Cette idée persiste chez certains patients malgré des informations concernant le vaccin. Il est primordial d'informer les patients, de leur expliquer que l'efficacité du vaccin n'est pas parfaite du fait du caractère recombinant du virus de la grippe. Qu'en aucun cas la vaccination antigrippale (voie injectable) peut être responsable d'une grippe. Et qu'il est important de se vacciner tôt en début de saison, avant l'apparition de l'épidémie.

Concernant le vaccin anti-VHB, les refus se partagent entre une croyance persistante d'un lien avec la SEP et une sous-estimation du risque de contracter une IST.

Globalement chez les patients refusant au moins un vaccin il se dégage une impression de maximisation des risques liés à la vaccination et une diminution des bénéfices.

3.2.4. Utilité de la vaccination et d'une consultation dédiée

Malgré un sentiment de méfiance vis à vis de la vaccination, les patients jugent tout de même celle-ci assez importante du fait d'un sur-risque infectieux induit par les traitements. La quasi-totalité des patients ont bien intégré ce sur-risque, certains rapportant une plus grande fréquence d'infection "banale" d'autres paradoxalement une fréquence moins élevée depuis qu'ils sont sous traitement.

Les patients ont jugé qu'une discussion autour de la vaccination était globalement très utile. Beaucoup ignoraient qu'il y avait des vaccins contre-indiqués

et d'autres recommandés. Ils sont demandeurs et plutôt satisfaits de recevoir des informations concernant la vaccination.

3.3. Vaccins vivants

Le contexte épidémique actuel a montré une augmentation des cas de rougeoles en France, avec selon l'ARS Nouvelle-Aquitaine 226 cas durant les 6 premiers mois de 2019. On peut citer notamment en 2018 un cas de décès au CHU de Bordeaux dû à la rougeole chez un patient immunodéprimé.

La couverture vaccinale contre la rougeole de notre échantillon atteint 57,5%. Il est impossible d'améliorer cette couverture du fait de la contre-indication des vaccins vivants.

Dans la prise en charge des MICI le délai entre le moment où un traitement à visée immunosuppresseur est envisagé et celui où il est mis en place est court. Cette décision arrive souvent lors de poussée sévère et/ou d'échappement thérapeutique. Le délai nécessaire de 4 à 6 semaines entre un vaccin vivant et le début du traitement n'est donc pas possible.

Afin d'obtenir une meilleure protection vaccinale il faudrait proposer la vaccination avant tout traitement immunosuppresseur, idéalement au moment du diagnostic de MICI.

Pour les patients déjà sous traitement, la protection vis à vis de la rougeole passe par une vaccination des proches et de la population générale.

Concernant la fièvre jaune la non-vaccination contre-indique, ou rend dangereux, les voyages dans les pays endémiques. Comme pour le ROR, la question de la vaccination doit se poser avant la mise sous traitement, donc idéalement au diagnostic pour les patients ayant des projets plus ou moins lointains de voyages. Avant un éventuel départ le statut protégé ou non doit être recherché par sérologie.

3.4. Limites

3.4.1. Biais de sélection

Par facilité de disponibilité des patients, il a été choisi de les sélectionner parmi ceux venant à l'hôpital de jour, les patients bénéficiant d'une biothérapie à domicile sont donc sous représentés. On ne peut que difficilement étendre ces résultats à

l'ensemble des patients sous biothérapie et/ou immunosuppresseur. On peut toutefois supposer que les résultats sont similaires ou moins bons, la fréquence de contact avec le milieu médical étant à priori moins élevé.

3.4.2. Biais d'information

Une partie des informations au moment des entretiens et la totalité des informations au moment de la réévaluation à 6 mois étaient déclaratives. Ce qui implique les biais de mémorisation, d'omission etc...

Il s'agissait d'une étude réalisée avec un investigateur unique, du recueil des données à l'analyse statistique, qui expose à un biais de subjectivité.

3.4.3 Couverture vaccinale contre le VHB

La couverture vaccinale a peut-être été surévaluée dans le cas du vaccin contre l'hépatite B, en effet elle était considérée comme acquise si un taux d'anticorps anti-HBs était significatif quel que soit la date du prélèvement. On peut s'attendre à une perte d'immunisation avec le temps.

AXES D'AMÉLIORATION

Afin d'améliorer la couverture vaccinale de ces patients à risque nous pouvons proposer un changement des pratiques en plusieurs points.

1. Au diagnostic de MICI

Nous l'avons vu, au moment de la décision de mettre en place un traitement immunosuppresseur il est souvent trop tard pour les vaccins vivants. Précocement après le diagnostic et si un traitement par corticoïde, immunosuppresseur ou biothérapie n'est pas envisagé d'emblée, il faudrait :

- Proposer de mettre à jour le vaccin anti-ROR
- Proposer une vaccination anti-VZV chez les patients n'ayant jamais fait de varicelle
- Discuter avec le patient du vaccin contre la fièvre jaune
- Mettre à jour les vaccins inactivés (meilleure réponse immunitaire)

2. Au moment de la mise sous traitement

Qu'il s'agisse de corticothérapies longues, d'immunosuppresseurs et/ou de biothérapies il faudrait :

- Refaire le point sur l'ensemble de la vaccination.
- Informer sur les vaccins vivants contre-indiqués, recommander la vaccination des proches notamment contre le ROR.
- En cas de voyage en pays endémique de fièvre jaune, faire une sérologie.
- Mettre à jour les vaccins recommandés.
- Remettre une fiche récapitulative des contre-indications, des recommandations et des schémas vaccinaux.
- Informer le médecin traitant des recommandations.

3. Améliorer la traçabilité

3.1. Au niveau du CHU

Idéalement il faudrait :

- Inclure un onglet vaccin dans les outils de suivi déjà utilisés dans les MICI. Au niveau des consultations, des hospitalisations, des antécédents.
- Sensibiliser les soignants, médecins et infirmiers à cette traçabilité.

3.2. Par le patient et son médecin traitant

- Proposer un carnet de vaccination adapté, une version physique porté par le patient.
- Informer sur l'existence de support numérique partagé. (Nouveau DMP, mesvaccins.net).

CONCLUSION

Les biothérapies, traitement révolutionnaire dans la prise en charge des MICI majorent le risque infectieux.

De ce fait des recommandations vaccinales spécifiques s'appliquent pour ces patients. Ces recommandations s'appliquent également aux patients sous immunosuppresseurs et sous corticothérapies.

La couverture vaccinale des patients sous biothérapie suivis à l'hôpital de jour du CHU de Bordeaux était insuffisante. Ces patients étaient globalement satisfaits de recevoir des informations sur la vaccination.

Cette discussion sur la vaccination a permis d'améliorer la couverture vaccinale. Les entretiens ont aussi montré que malgré un climat général de méfiance vis à vis de la vaccination, peu de patients restaient fermement opposés à celle-ci. On observe plus vraisemblablement un sentiment de "flou" que les professionnels de santé doivent éclairer.

L'amélioration de la couverture vaccinale des patients suivi pour une MICI doit passer par un changement des pratiques, une meilleure éducation et une meilleure communication entre les patients, les spécialistes et les médecins généralistes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SNIIRAM. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015.
- [2] Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994 ;35 :1433-8.
- [3] Lerebours E, Savoye G, Guedon C. Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. *Gastroentérologie Clinique et biologique*. Masson. 2003.
- [4] Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994 ;35 :1433-8.
- [5] Hugot JP, Jérôme Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. *POST'U*. 2015 ; 181-188.
- [6] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jul ;149(1) :102-109
- [7] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):110-118
- [8] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 ;18(1) :43-8.
- [9] Zerhouni W, Meyiz H, Elyousfi M, Mellouki I, Aqodad N, Benajah Dafr A, Ibrahim A, Elabkari M. P500 - Prévalence des MICI au cours des SPA : faut-il demander systématiquement une endoscopie ? [Résumé] *JFHOD*. 2014.
- [10] Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006 ;130 :1039-46.
- [11] Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, et al. Recommandation de pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 ;28(10 Pt 2) :955-60.
- [12] Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997 ;92 :1867-71.
- [13] Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ;10 :731-6.
- [14] Coelho J, Marteau P. Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin *Post'U*. 2009 : 79-84.
- [15] Duchesne C, Faure P, Kohler F, Pingannaud MP, Bonnaud G, Devulder F, Abramowitz L, Boustière C, Peyrin-Biroulet L. Prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale en France : une enquête nationale auprès des gastro-entérologues libéraux. *Hegel*. 2014 ; 4(1).
- [16] Kharbachi FZ, Choukri A, Haddad F, Tahiri Joutei Hassani M, Hliwa W, Badre W. P.75 - Qu'en est-il de la corticodépendance et de la corticorésistance chez les malades porteurs de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? [Résumé]. *JFHOD*. 2018.

- [17] Kull E, Beau P. Efficacité comparée de l'azathioprine dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2002 Avr; 26(4).
- [18] Allez M. Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008 Mai ; 32(5) :467-477.
- [19] Danese S, Stefanelli T, Omodei P, Zatelli S, Bonifacio C, Balzarini L, and al. Successful treatment of fistulizing Crohn's disease with certolizumab pegol. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 ; 14 : 292-293
- [20] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, and al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 2462-2476
- [21] Peyrin-Biroulet L. Les anti-TNF diminuent-ils le recours à la chirurgie dans les MICI ? *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*. 2010 Jan ; 13(1)
- [22] Van Kemseke C, Louis E, Reenaers C. LE MÉDICAMENT DU MOIS Vedolizumab (Entyvio®), nouveau traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Liège*. 2015 ; 70(11) : 575-582.
- [23] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 : 699-710.
- [24] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 : 711-721.
- [25] Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 ;367 :1519-28.
- [26] Laharie D. Tolérance aux biothérapies. *Post'U*. 2012 : 263-272.
- [27] Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev. Infect. Dis*. 1989 ; 11 : 954-963.
- [28] Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *La revue de médecine interne*. 2007 Dec ; 28(12) :841-851. 2007)
- [29] Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol*. 2002 ; 3 : 333-340.
- [30] Roblin X, Phelip JM. Infections opportunistes et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2009 Fév; 16(1)
- [31] Cosnes J. Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque. *Post'U*. 2007 : 17-22.
- [32] Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005 ; 54 : 1121-5.
- [33] Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004 ;126 :19-31.
- [34] Morel J, Puechal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011 ;70 :616-23
- [35] Lichtenstein GR, Brian G, Russell D, Bruce A, Robert H, Donny M, Michelle L, William J. Sandborn Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2006 ;4:621-630.

- [36] Bouguen G, d'Halluin PN, Bretagne JF, Siproudhis L. Faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF ? POST'U. 2014 ; 1-8.
- [37] Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Jean-Frederic Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 ;134 : 929-36
- [38] Duchet Niedziolka P, Launay O, Salmon Ceron D, Consigny PH, Ancelle T, Van der Vliet D, Lortholary O, Hanslik T. Vaccination antivirale des adultes immunodéprimés revue de la littérature. *La revue de médecine interne*. 2008 Jul; 29(7): 554-567.
- [39] Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza : a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994 ; 21 : 1203-1206.
- [40] Richi P, Martín M, Navío M, González-Hombrado L, Salido M, Llorente J, et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Medicina clínica*. 2019.
- [41] Gartner S, Emlen W, Hepatitis B vaccination of SLE patients [abstracts]. *Proceedings of the ACR Congress, Orlando, October 1996*. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 39 Suppl: 291.
- [42] Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease: the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006 ; 24 : 1408-1412.
- [43] Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids *Respir. Med*. 2004 ; 98 : 1187-1194
- [44] Goëb V, Arnaud L, Bouvard B, Coquerelle P, Dadoun S, Diguët A, Launay D, Lebouc D, Loulergue P, Mahy S, Mestat P, Mouterde G, Varoquier C, ANTI-TNF : Conseils d'utilisation et recommandations de bonne pratique.
- [45] Van Aalst, M, Garcia Garrido H, Van der Leun J, Meek B, Van Leeuwen E, Löwenberg M, et al. Immunogenicity of the currently recommended pneumococcal vaccination schedule in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2019.
- [46] Pittet L, Verole, C, Michett, P, Girardin M, Juillerat P, Mottet C, et al. High Immunogenicity of the Pneumococcal Conjugated Vaccine in Immunocompromised Adults With Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019 Jul; 114(7), 1130-1141.
- [47] HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques recommandation.
- [48] Roblin X, Pillet S, Faulques B, Berthelot P, Del Tedesco E, Coulaud X, Phelip JM, Pozzetto B. CO57 - Etat vaccinal des patients porteurs de MICI suivis [résumé]. *JFHOD*. 2011.
- [49] Coulibaly B, Margerit A, Raoto A, Arpurt JP. Statut vaccinal anti-grippal et anti-pneumococcique chez le patient atteint de MICI et traité par anti-TNF α dans le Vaucluse [résumé]. *JFHOD*. 2016.
- [50] Fleurier A, Pelatan C, Willot S, Ginies JL, Breton E, Bridoux L, Segura JF, et al. Couverture vaccinale des enfants atteints de MICI après information sur le risque infectieux. *Archives de Pédiatrie*. 2016 Mai ; 23(5).
- [51] Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, Destombe C, et al. Couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque à partir de 584 patients atteints de rhumatisme chronique inflammatoire et traités par biomédicaments dans le Sud-Est de la France. *Revue du rhumatisme*. 2015 Mai ; 83(3): 179-183.
- [52] Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harnry S. Taux effectifs de la vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque chez les patients immunodéprimés consultant dans un service de rhumatologie. *Revue du rhumatisme*. 2011 Jul; 78(4):340-343.

[53] Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection sociale, 2002. Bull Epidemiol Hebd. 2007 ; 51-52 : 441-445.

[54] Denizot J. La vaccination des patients adultes ayant une maladie auto-immune systémique en médecine générale [thèse]. Université de Limoges. 2013.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 de 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont 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 et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

OBJECTIF : évaluer l'impact d'une consultation dédiée à la vaccination sur la couverture vaccinale des patients traités par biothérapie pour une MICI.

MÉTHODE : Il s'agissait d'une étude quantitative interventionnelle de type avant/après, monocentrique sur le CHU de Bordeaux réalisée de septembre 2018 à avril 2019. 208 patients ont été sélectionnés à l'hôpital de jour et se sont vus proposer une consultation vaccinale.

RÉSULTATS : 207 patients ont participé à un entretien vaccinal et ont permis de dresser un état des lieux de la couverture vaccinale. 164 patients ont été rappelés à 6 mois. La consultation vaccinale a permis d'améliorer la couverture vaccinale. Pour la diphtérie de 72,6% à 6 mois contre 52,4% ($P<0,01$) initialement. Pour le tétanos de 75% à 6 mois contre 55,5% ($P<0,01$) initialement. Pour la poliomyélite de 72,6% contre 51,2% ($P<0,01$). Pour la coqueluche de 54,3% contre 31,7% ($P<0,01$). Pour le VHB de 70,1% contre 63,4% ($P<0,01$). Pour le méningocoque C de 13,4% contre 11,6% ($P<0,25$). Pour le pneumocoque de 49,4% vs 15,9% ($P<0,01$) et pour la grippe de 39% à 6 mois contre 30,5% ($P<0,01$) à l'entretien. Le refus d'au moins un des vaccins était de 20,2%. Le motif principal de refus était une méfiance vis-à-vis d'un ou de plusieurs vaccins. Globalement les patients jugeaient comme utile de recevoir une consultation dédiée à la vaccination.

CONCLUSION : Une consultation dédiée à la vaccination permet d'améliorer significativement la couverture vaccinale des patients.

Mots clés : Vaccination, MICI, Biothérapies.

ABSTRACT

OBJECTIVE : Evaluate the impact of a consultation dedicated to vaccination on the vaccination coverage of patients treated with biotherapy for IBD.

METHOD : This was a quantitative interventional study of before-after type, monocentric on the Bordeaux University Hospital, conducted from September 2018 to April 2019. 208 patients were selected at the day hospital and offered a vaccination consultation.

RESULTS : 207 patients participated in a vaccination interview and permitted to draw up an inventory of vaccination coverage. 164 patients were recalled 6 months later. Vaccination counseling provided a coverage against diphtheria of 72.6% vs. 52.4% ($P < 0.01$); against tetanus 75% vs. 55.5% ($P < 0.01$); against poliomyelitis 72.6% vs 51.2% ($P < 0.01$); against pertussis 54.3% vs 31.7% ($P < 0.01$); against HBV 70.1% vs 63.4% ($P < 0.01$); against meningococcus C 13.4% vs 11.6% ($P < 0.25$); against pneumococcus 49.4% vs 15.9% ($P < 0.01$) and against influenza 39% vs 30.5% ($P < 0.01$). The refusal of at least one of the vaccines was 20.2%. The main reason for refusal was mistrust of one or more vaccines. Overall patients considered it useful to receive a consultation dedicated to vaccination.

CONCLUSION : A consultation dedicated to vaccination can significantly improve the vaccination coverage of patients.

Faculté de Médecine de Bordeaux

Département de Médecine Générale, 146 rue léo saignat collège santé case 148 ;
33076 bordeaux cedex