



HAL
open science

Évaluation de la vaccination anti-pneumococcique chez les immunodéprimés dans un service d'hôpital de jour de médecine interne et de maladie vasculaire

Alexandre Voignier

► To cite this version:

Alexandre Voignier. Évaluation de la vaccination anti-pneumococcique chez les immunodéprimés dans un service d'hôpital de jour de médecine interne et de maladie vasculaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02530258

HAL Id: dumas-02530258

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02530258v1>

Submitted on 2 Apr 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

Année 2020 N°15

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présenté et soutenue publiquement

Par Monsieur VOIGNIER Alexandre

Né le 06 Novembre 1990 à Nancy (54)

Le 20 /01/2020

Evaluation de la vaccination anti-pneumococcique chez les immunodéprimés dans un service d'hôpital de jour de médecine interne et de maladie vasculaire

Directeur de thèse

Professeur Patrick MERCIE

Jury

Professeur Pierre DUFFAU, Président

Docteur Etienne RIVIERE, Rapporteur de thèse

Professeur Philippe CASTERA

Professeur Denis MALVY

Docteur Sophie SKOPINSKI

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre Duffau

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je suis également heureux d'avoir pu bénéficier de votre enseignement durant mon internat. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Etienne Riviere

Je vous remercie vivement pour vos conseils et votre disponibilité comme rapporteur de ce travail. C'est un très grand honneur de vous compter parmi ce jury. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Au Professeur Philippe Castera

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Je suis fier d'avoir pu bénéficier de votre enseignement au cours de mon internat. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Professeur Denis Malvy

Vous me faites l'honneur de juger ce travail avec votre œil d'expert. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Sophie Skopinski

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma gratitude.

Au Professeur Patrick Mercie

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail de thèse et pour m'avoir si bien guidé. Je vous suis reconnaissant pour l'ensemble de votre travail d'enseignement. Recevez ici toute ma gratitude.

A l'ensemble de ma famille

A Pauline

A l'ensemble de mes amis

Table des matières

I.	INTRODUCTION	7
A.	CONTEXTE SCIENTIFIQUE : LA VACCINATION ANTI- PNEUMOCOCCIQUE : LE POINT CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES.....	7
1.	<i>L'infection à pneumocoque.....</i>	7
a)	Le germe.....	7
b)	Épidémiologie de l'infection à pneumocoque en population générale.....	7
2.	<i>Rappels sur la vaccination</i>	14
a)	Composition.....	14
b)	Recommandation	15
3.	<i>Les bénéfices de la vaccination anti-pneumococcique</i>	16
a)	Le risque infectieux.....	16
b)	Le coût.....	17
c)	L'efficacité.....	18
B.	CIRCONSTANCE ACTUELLE.....	32
II.	ARTICLE.....	33
A.	INTRODUCTION.....	33
B.	MATERIEL ET METHODES.....	33
a)	Patients.....	34
b)	Recueil des données et critères de jugement :.....	34
c)	Le schéma vaccinal	34
C.	RESULTATS	35
a)	Description de la population.....	35
b)	Couverture vaccinale	38
D.	DISCUSSION.....	44
III.	CONSEQUENCE DE CETTE ETUDE : LE LOGICIEL INFORMATIQUE	47
IV.	LISTE DES ABREVIATIONS.....	49
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	51
VI.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	60
VII.	RESUME.....	61

I. INTRODUCTION

A. Contexte scientifique : la vaccination anti- pneumococcique : le point chez les patients immunodéprimés

1. L'infection à pneumocoque

a) *Le germe*

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) cocci Gram + en diplocoque, aéro-anaérobie fait partie de la famille des Streptococcaceae du genre Streptococcus. Il s'agit d'une bactérie commensale des voies aériennes supérieures, notamment de l'enfant avec de nombreux porteurs sains au niveau du rhinopharynx. La transmission s'effectue de manière directe par voie aérienne non épidémique. Cette bactérie est très virulente. Son pouvoir pathogène repose principalement sur son pouvoir invasif en lien avec sa capsule, ses adhésines et dans une moindre mesure l'existence d'exotoxines appelées pneumolysines. Sa capsule, à la fois polysaccharidique et antigénique, est la base de la classification des pneumocoques (> 90 sérotypes) et de la vaccination. Le pneumocoque est pourvoyeur d'infections invasives regroupant les méningites, les bactériémies et les infections non invasives regroupant les infections ORL et des voies respiratoires basses. La période d'incubation est variable, pouvant être de seulement 1 à 3 jours après la colonisation, à quelques semaines. La période de contagiosité persiste jusqu'à la disparition de la bactérie dans les sécrétions nasopharyngées et dure jusqu'à 24 heures après le début du traitement antibiotique.

b) *Épidémiologie de l'infection à pneumocoque en population générale*

La surveillance des infections invasives à pneumocoque est réalisée par deux réseaux :

- **Le réseau Epibac** coordonné par Santé publique France permettant d'estimer et de suivre les tendances du nombre de cas et de l'incidence des infections invasives à pneumocoque pour l'ensemble de la population française par groupe d'âge.
- **Le réseau du Centre National de Référence des pneumocoques (CNRP)** qui est associé aux réseaux des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP). Ils permettent la détermination de la sensibilité des souches de pneumocoques aux principaux antibiotiques utilisés ainsi que la détermination des sérotypes des souches de pneumocoques. Elle permet donc de suivre l'évolution de la couverture sérotypique des différents vaccins disponibles ou recommandés en France et l'évolution de la résistance aux antibiotiques

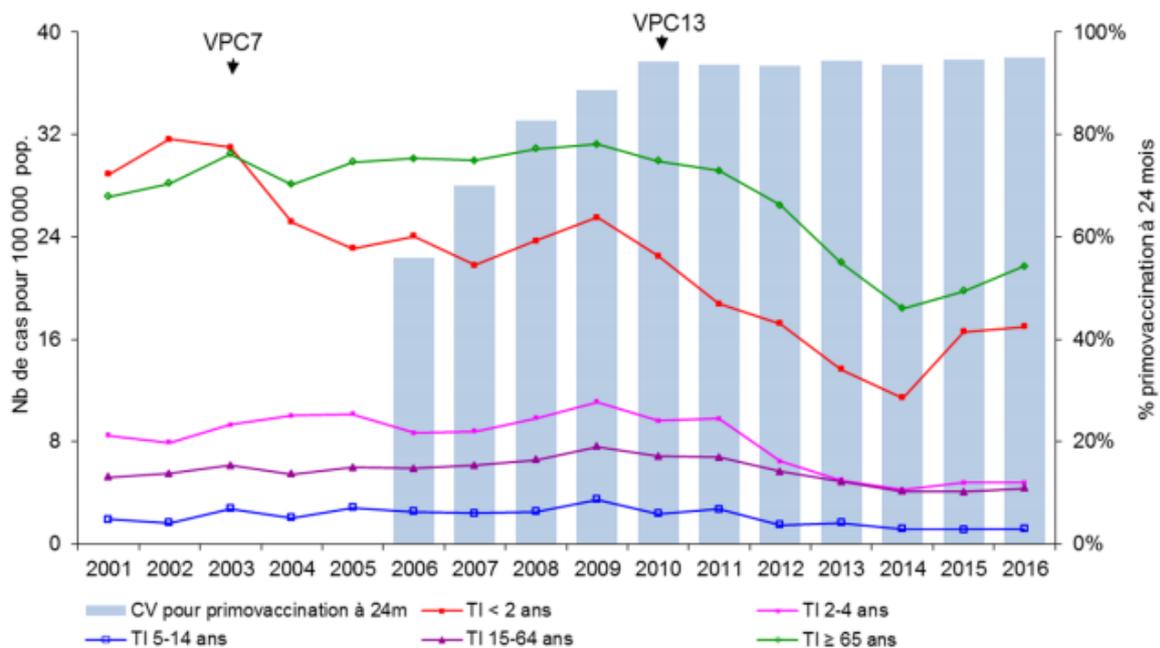
(1) *Les infections invasives à pneumocoques (IIP)*

D'après les données Epibac de 2016, tout âge confondu, l'incidence des infections invasives à pneumocoque tout sérotype confondu a diminué de manière significative de 9,1 à 7,6 cas pour 100 000 personnes entre la période prévaccinale (2000) et 2016 (1). Tout âge confondu l'incidence des IIP a diminué de 32% entre 2008-2009 (dernières années d'utilisation du PREVENAR 7) et 2016 de 11,2 à 7,6 cas/100 000 habitants ($p < 10^{-3}$). On observe une diminution de 13% des méningites à

pneumocoques de 1,0 à 0,9 cas/100 000) ($p < 10^{-3}$) et une diminution de 33% des bactériémies à pneumocoques (de 10,2 à 6,8 cas/100 000) ($p < 10^{-3}$) (1).

On note cependant une légère augmentation à partir de 2015 de l'incidence des IIP chez les patients de moins de 2 ans, les 15-64 ans et les plus de 65 ans (figure 1).

En comparaison avec les années 1998-2002, précédant la vaccination des nourrissons, l'incidence des IIP en 2016 a diminué significativement de 48% chez les enfants âgés de moins de 2 ans et entre 14% et 41 % selon l'âge chez les enfants plus âgés et les adultes non concernés par les recommandations de vaccination. L'augmentation d'incidence observée chez les enfants de 2 ans et plus après l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué 7 valents (VPC7) a été compensée par la diminution observée depuis l'utilisation du vaccin anti pneumococcique conjugué 13 valents (VPC13) (2).



Sources : Epibac, Echantillon généraliste des bénéficiaires, estimations Santé publique France

Figure 1 : Evolution 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).

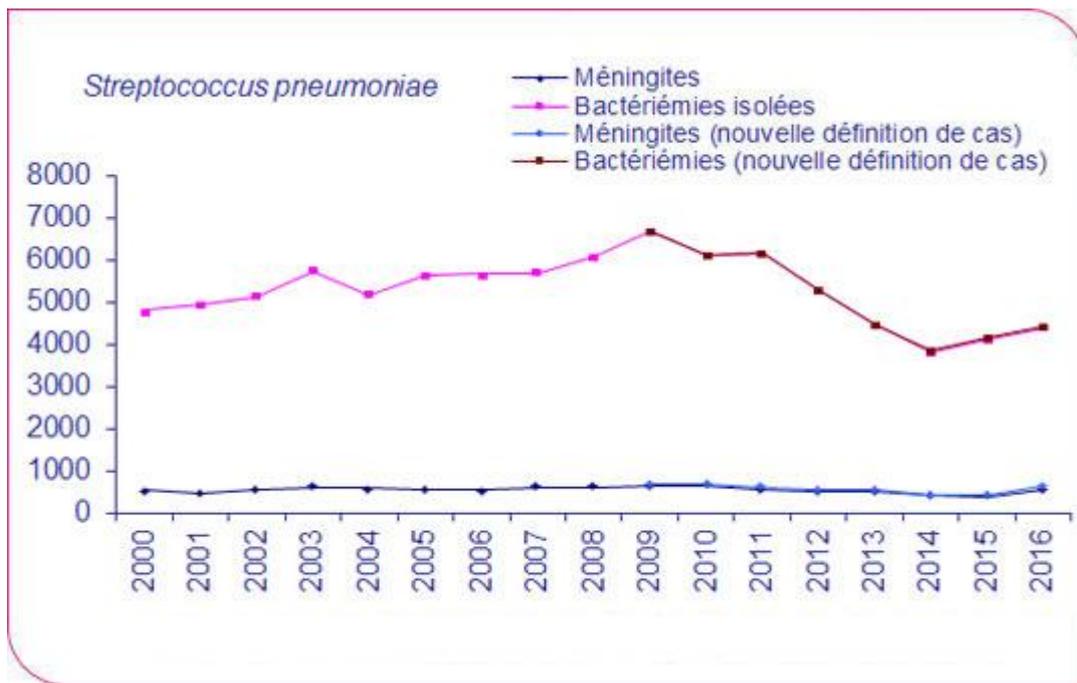


Figure 2 : Evolution de l'incidence des bactériémies isolées et des méningites observée au sein du réseau, 2000 à 2016, Epibac, France métropolitaine.

La répartition des infections invasives selon l'âge montre une nette prédominance aux âges extrêmes de la vie.

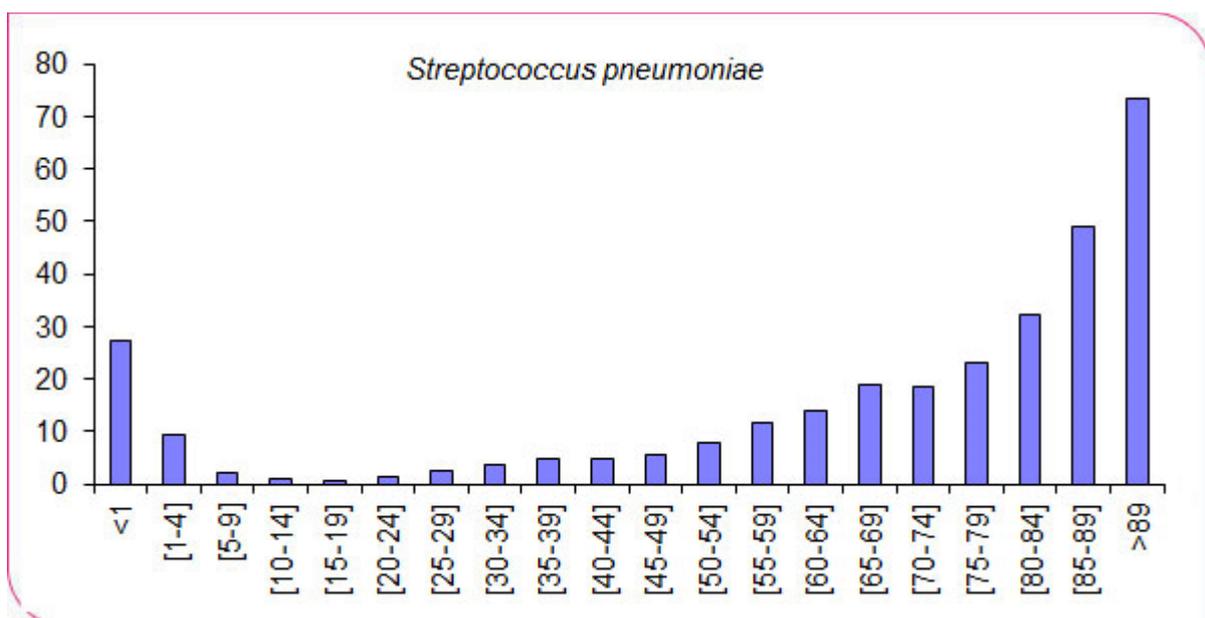
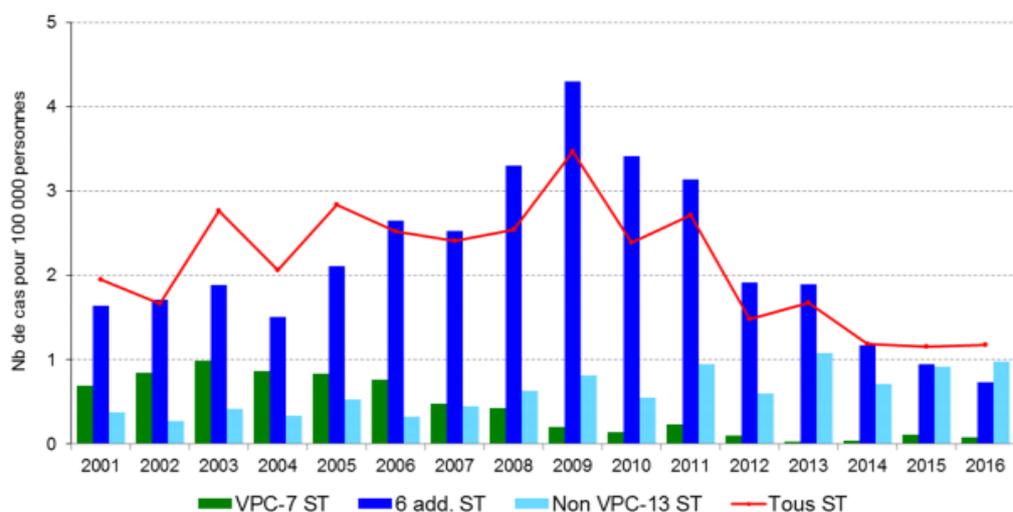
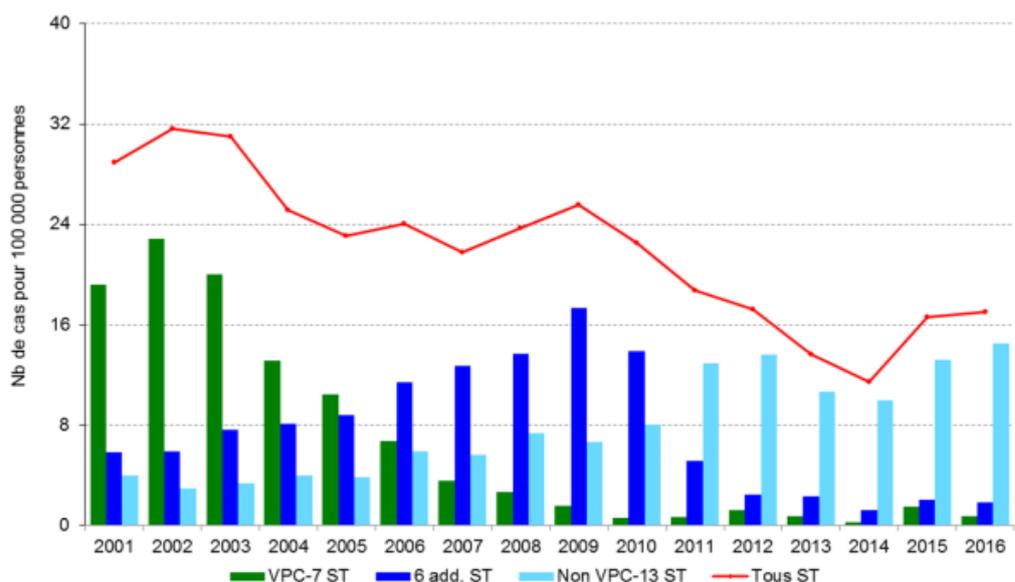


Figure 3 : Incidence pour 100 000 habitants spécifique des infections invasives par groupe d'âge au sein du réseau, 2016, Epibac, France métropolitaine.

L'étude des données du réseau CNRP concernant l'évolution des sérotypes montre que la vaccination par le VPC7 a été suivie d'une baisse modérée de l'incidence des infections invasives à pneumocoque 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, par effet indirect, des cas dus à des souches vaccinales chez les enfants de moins de 2 ans et chez les personnes de tout âge n'ayant pas été vaccinés, s'est accompagnée d'une augmentation des cas de souches non vaccinales. Ce remplacement ayant atteint tous les groupes d'âge (2).

L'incidence des cas dus aux 6 sérotypes additionnels du VPC13 a diminué dans tous les groupes d'âge. L'incidence des cas dus à des souches non couvertes par le VPC13 a augmenté entre 2008-2009 et 2016 de 102% chez les enfants de moins de 2 ans, 84% chez les 2 à 4 ans, 36% chez les 5 à 14 ans, 48% chez les adultes âgés de 15 à 64 ans et 29% après 65 ans (figure 4) (2). Si bien qu'un VPC13 couvrirait 75 à 90 % selon l'âge des sérotypes des infections invasives en 2001 contre 7 à 24 % en 2015 (figure 5).



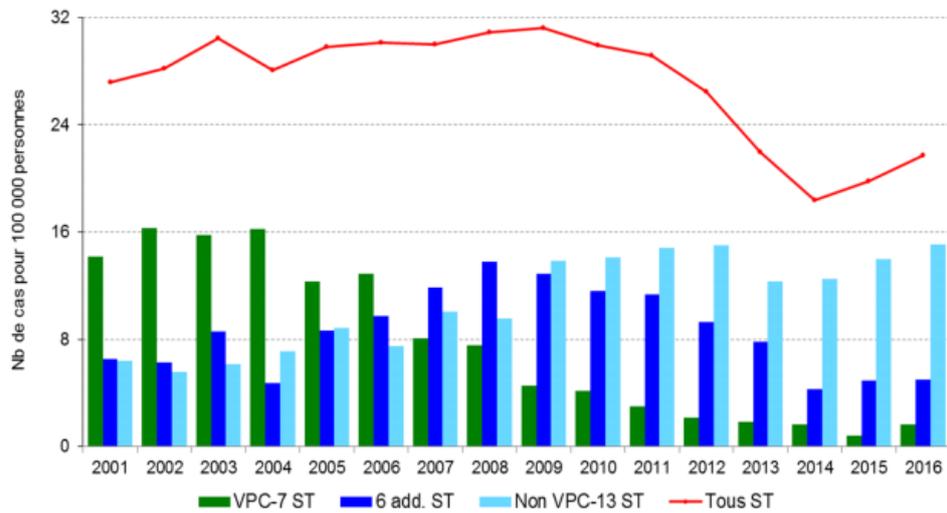
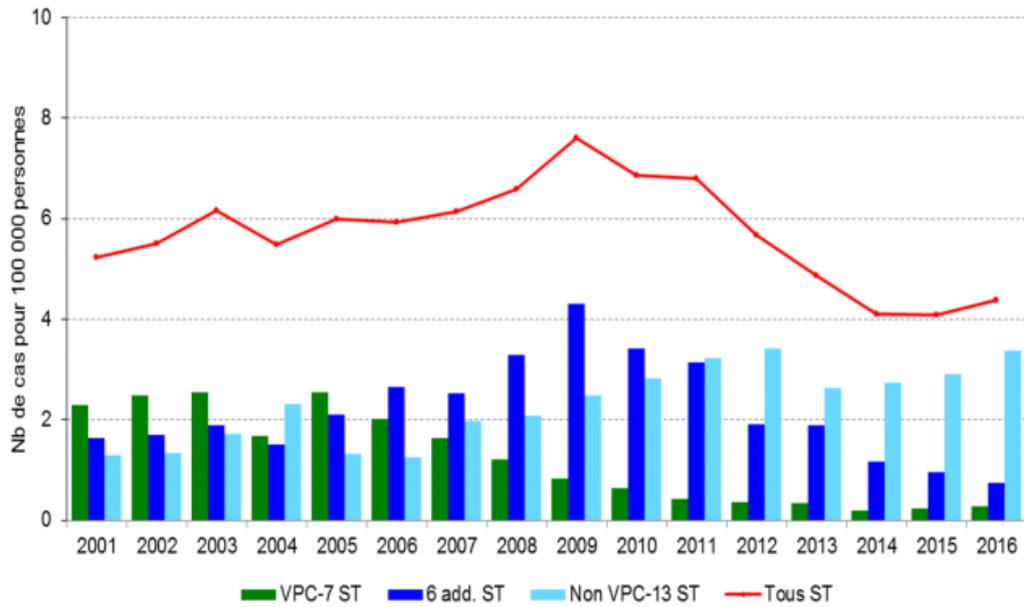


Figure 4 : Incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes, chez les enfants et adultes âgés de moins de 2 ans, 5 à 14 ans, 15 à 64 ans et plus de 65 ans en France métropolitaine de 2001 à 2016 (2).

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	PPV23	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	PPV23	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	PPV23	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	PPV23	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	PPV23	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2011	PCV7	4,0	3,1	8,2	6,4	9,6
	PCV13	29,1	56,6	64,9	47,2	46,9
	PPV23	65,1	76,0	89,6	77,7	76,2
2013	PCV7	5,5	1,8	1,6	10,1	8,8
	PCV13	19,1	26,3	35,5	44,3	37,8
	PPV23	60,9	70,2	61,3	78,5	68,6
2014	PCV7	4,1	6,3	3,8	5,6	7,5
	PCV13	13,3	25,0	28,8	34,1	30,8
	PPV23	54,1	56,2	53,9	72,2	65,3
2015	PCV7	7,4	3,4	7,3	6,8	5,1
	PCV13	10,3	6,8	12,7	19,7	24,3
	PPV23	82,4	89,8	80,0	73,5	70,6

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polyosidique PPV23 : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7E, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F.

Figure 5 : Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (VPC7) et 13-valent (VPC13), et du vaccin polyosidique 23-valent (VPP23) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2015(3).

Globalement les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 3 (vaccinal) et 12F (non vaccinal). Plusieurs autres sérotypes non vaccinaux sont en augmentation par rapport à 2013, comme les sérotypes 8, 22F et 9N (figure 6).

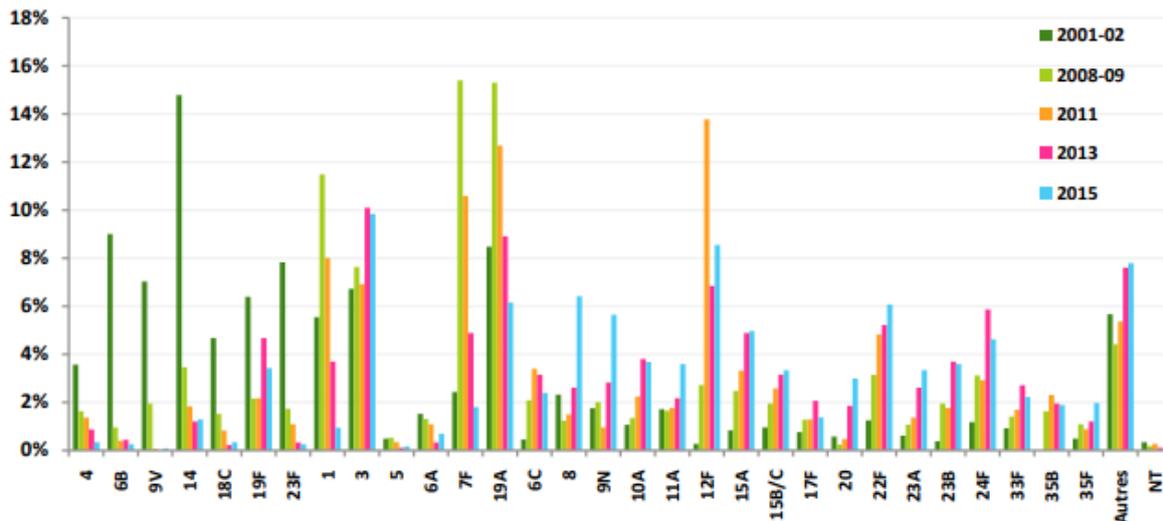


Figure 6 : Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2631), 2009 (n=1657), 2011 (n=1473), 2013 (n=921) et en 2015 (n=1169)(3).

(2) Les infections respiratoires à pneumocoque non bactériémiques

En 2015, les sérotypes vaccinaux contenus dans le VPC13 représentent 23% des sérotypes isolés dans les prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 70% de l'ensemble. De plus, les sérotypes prédominants sont les sérotypes non vaccinaux 11A, 35B, 15A, plus fréquents que les sérotypes vaccinaux 19A, 19F, et 3. On observe une nette diminution du sérotype 19A par rapport à 2011 (6% en 2015 vs. 13% en 2011), et une stabilité des sérotypes 3 et 19F.

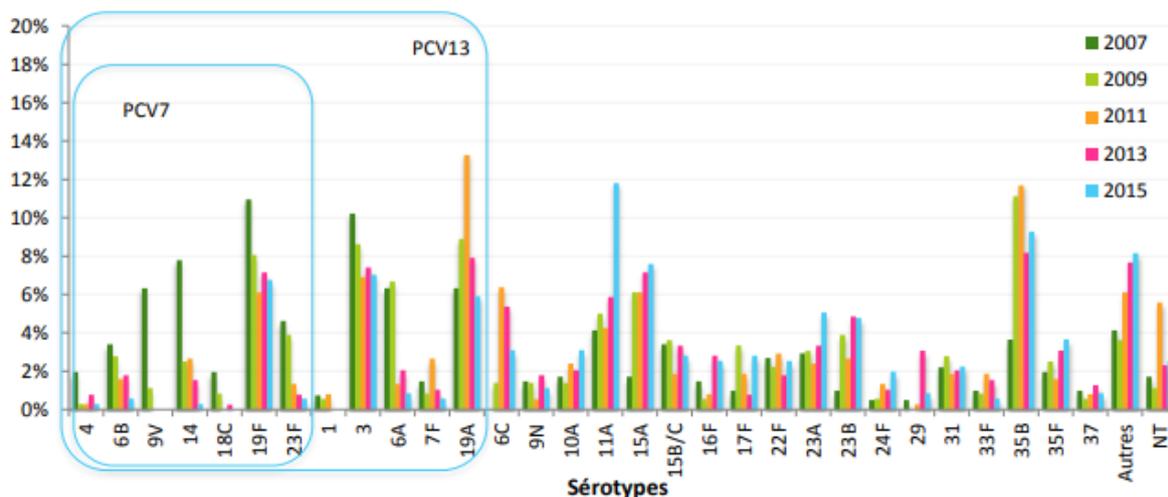


Figure 7 : Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400) et 2015 (n=358)(3).

2. Rappels sur la vaccination

Les données épidémiologiques sont formelles, la vaccination a permis une nette diminution de l'incidence des infections à pneumocoque en population générale.

a) Composition

Les vaccins utilisés contre les pneumocoques sont fabriqués à partir des polysides qui composent la capsule. Il en existe deux types : Les vaccins anti-pneumococciques **polyosidiques non conjugués** et les vaccins anti-pneumococciques **polyosidiques conjugués**.

Le seul vaccin pneumococcique conjugué actuellement disponible est le vaccin **PREVENAR 13**, qui contient les polysides de 13 sérotypes conjugués à la protéine CRM197. Ce vaccin confère une protection plus efficace que les vaccins 23-valents de par cette conjugaison qui améliore l'immunisation contre le pneumocoque. Il a aussi l'avantage de réduire le portage et peut être utilisé dès l'âge de deux mois. Son seul inconvénient étant sa faible couverture sérotypique (4).

Les vaccins polyosidiques non conjugués sont les «23-valents" (Pneumo23 puis Pneumovax). Son principal avantage est l'étendue de sa couverture sérotypique avec une couverture potentielle de 70 % des IIP en France (CNRP 2015). Mais ces vaccins possèdent aussi plusieurs inconvénients. Ne possédant pas de conjugaison à une protéine ils ne sont pas efficaces avant l'âge de deux ans, ne sont pas capables de supprimer le portage du pneumocoque et confèrent une protection de courte durée (5 ans environ) (4).

Tableau : Les sérotypes présents dans les vaccins.

Vaccins anti-pneumococciques et leur couverture sérotypiques disponibles en France	
Vaccin (nom commercial)	Sérotypes contenus dans le vaccin
VPC7 (non commercialisé)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
VPC13 (Prevenar®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
VPP23 (Pneumo 23®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 7F, 19A, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F

b) Recommandation

Dans l'optique d'une diminution des infections à pneumocoque les recommandations ont évolué ces dernières années.

Concernant le vaccin pneumococcique conjugué, en décembre 2002, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque a été recommandée en France (5) avec le VPC7 selon un schéma à quatre doses (une dose respectivement aux âges de 2, 3 et 4 mois et un rappel à 12- 15 mois) chez les enfants âgés de 2 mois à 2 ans à haut risque de contracter une infection invasive à pneumocoque .

En juillet 2006, les recommandations ont été élargies (6) à tous les enfants âgés de moins de 2 ans selon un schéma à quatre doses et aux enfants âgés de 2 à 5 ans qui ne sont pas vaccinés et qui sont à risque élevé de faire une infection invasive à pneumocoque selon le schéma vaccinal comprenant deux doses de primo-vaccination avec le VPC7 et un rappel d'une dose avec le vaccin 23- valent .

En octobre 2008, un schéma vaccinal allégé comportant deux doses à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois et un rappel à l'âge de 12 mois) a été proposé chez les enfants âgés de moins de deux ans en dehors des nourrissons à haut risque et des prématurés (7).

Dès 2010 (8,9) la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est recommandée, dès que possible, à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, en remplacement du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et selon le même schéma vaccinal comportant deux injections à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois)et un rappel à l'âge de 12 mois).

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, les enfants ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valents voient leurs doses suivantes remplacées par le 13-valents. Ceux ayant reçu un schéma de vaccination complet (primo-vaccination et rappel) avec le vaccin conjugué 7-valent, une dose de rattrapage avec le vaccin conjugué 13-valent est recommandée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

En 2012 le Haut conseil de la santé publique (HCSP) (10) étend l'indication aux personnes atteintes d'une immunodépression congénitale ou acquise ou d'une asplénie.

Concernant le vaccin pneumococcique non conjugué la première AMM a été obtenue pour le Pneumo 23® en 1983. Dans son histoire récente en 2013, les recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque (10) des personnes âgées de 2 ans et plus visaient à prévenir le risque d'infection invasive à pneumocoque (méningite ou septicémie) chez les personnes immunodéprimées et celles non immunodéprimées atteintes d'une maladie sous-jacente les exposant à un risque majoré d'infection invasive à pneumocoque par rapport à la population générale.

Nous assistons actuellement à un arrêt de commercialisation du Pneumo 23, remplacé par le vaccin Pneumovax depuis le 5 septembre 2017.

Les recommandations actuelles (11,12)

Depuis 2017 en plus de la prévention des infections invasives à pneumocoque (méningites et septicémies), les recommandations vaccinales sont maintenant justifiées par la prévention des pneumopathies. Ceci a entraîné une modification du chapitre correspondant du calendrier vaccinal, qui s'intitulait "*Infections invasives à pneumocoque* " et s'intitule maintenant "*infections à pneumocoque* ".

La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent³² est effectuée selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois.

À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque et les immunodéprimés jugés comme à très haut risque (13) et donc aux patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique Elle est effectuée avec un vaccin conjugué 13-valent, ainsi qu'avec un vaccin non conjugué 23-valent deux mois plus tard . Le schéma vaccinal est donc identique pour tous les patients à risque.

Par la suite une nouvelle dose de vaccin 23-valent est recommandée après un délai d'au moins 5 ans. Pour les personnes ayant reçu antérieurement une dose de vaccin 23-valent, il est recommandé d'administrer une dose du vaccin VPC13 au moins un an après (au lieu de trois ans dans la précédente recommandation), puis à nouveau une dose de VPP23 5 ans après la dose précédente de 23-valent.

3. Les bénéfices de la vaccination anti-pneumococcique

a) *Le risque infectieux*

Les sujets atteints de maladie systémique ont un risque accru d'infections sévères (14,15) Ce risque est en lien avec une immunodépression d'origine multifactorielle comprenant (16,17)

1. **Les mécanismes intrinsèques de la maladie immunologique** : comme dans le lupus érythémateux systémique (LES) où il peut exister un dysfonctionnement du système immunitaire adaptatif impliquant lymphocytes T et B, association possible à une neutropénie auto-immune, et dans certains cas asplénie fonctionnelle avec déficit des fonctions phagocytaires macrophagiques.

2. **Les traitements immunosuppresseurs** (corticothérapie à forte dose, immunosuppresseurs et biothérapies) (18,19).

3. **Les complications liées à l'évolution de la maladie** : dénutrition, éventuelle insuffisance rénale compliquant la maladie systémique.

4. **Des facteurs génétiques** : par exemple certains polymorphismes génétiques du MBL (*Mannose-binding-lectine*) et du récepteur Fc RIIA des immunoglobulines qui sont associés à un risque accru de développer un LES et qui en parallèle augmentent le risque de développer une infection sévère à

pneumocoque. Un autre exemple est celui de l'existence d'un déficit héréditaire de la fraction C2 du complément également associée à la survenue d'un LES, et facteur de risque d'infections invasives à germes encapsulés tel que le pneumocoque (16).

Certaines de ces infections peuvent être évitées, ou leur gravité diminuée, par une vaccination préalable. C'est le cas des infections invasives à pneumocoque qui peuvent être prévenues par la vaccination.

En dehors de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et du LES, il existe peu d'études épidémiologiques en fonction d'un type précis de pathologie systémique du fait de leur rareté. Dans ces études, les infections représentent la principale cause de mortalité (15,20). Il en est de même pour les vascularites à ANCA (21).

Des études ont montré un risque accru d'infections à pneumocoque chez les patients atteints de PR (22) ainsi que chez les patients atteints de maladie systémique sans atteinte articulaire (23) et en particulier pour le LES (14,24).

Dans une étude rétrospective menée dans un service hospitalier français entre 1960 et 1997 sur un effectif de 87 patients lupiques suivis en médiane pendant 9 ans, 40 % avaient eu au moins un épisode infectieux nécessitant une consultation à l'hôpital ou une hospitalisation (25). Dans 82 % des cas il s'agissait d'infection bactérienne et dans 40 % des cas l'infection touchait le poumon. Les patients dont le LES avait justifié l'emploi d'immunosuppresseurs ou de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse avaient un risque d'infection 3 à 4 fois plus élevé que ceux n'ayant pas reçu de tels traitements. En cas d'identification bactérienne, le pneumocoque était le germe le plus fréquemment mis en évidence (25,26). Les infections sévères à pneumocoque pourraient ainsi compliquer l'évolution du LES chez 2 à 5 % des patients, ce qui représente un risque bien supérieur à celui qui est attendu dans la population générale (16).

L'étude de Kyaw (27) a estimé que l'incidence des infections à pneumocoque chez l'adulte immunodéprimé était 20 à 40 fois plus élevée comparativement à une population d'adultes sains (300 à 500/100 000 vs. 9/100 000). L'étude de Klemets retrouve quant à elle un odds-ratio à 3,1 (IC à 2,3 à 4,4 ; $p < 0,001$) (28).

En parallèle la mortalité de ces infections invasives à pneumocoque est élevée, avec un taux de décès associé de l'ordre de 20 % (29,30) avec une variabilité entre les études de l'ordre de 10 à 30 % selon l'INVS (31).

Enfin, il faut prendre en considération l'augmentation des résistances à la pénicilline (PDSP ou PRP ainsi que des bactéries multi résistantes).

Nous avons donc dans cette population un germe fréquent, mortel qui devient résistant aux antibiotiques et pour lequel il existe un vaccin capable de prévenir en partie ces infections.

b) Le coût

Selon le rapport de l'HCSP (13), pour 2017, le modèle estime à 320 le nombre de méningites, à 71 242 le nombre de pneumonies traitées en ambulatoire et à 14 743 le nombre d'hospitalisations pour

pneumonie, conduisant à environ 1 607 décès et 24 700 QALY (année de vie pondérée par la qualité) perdues par 48 millions de personnes âgées de 18 à 84 ans. Le coût de la prise en charge de ces pathologies a été estimé à environ 151 millions d'euros.

Sur les 6 nouvelles stratégies possibles de vaccination proposées le schéma actuel est celui qui a le meilleur coût efficacité. Il est difficile de trouver des chiffres exacts des économies de santé que peuvent réaliser les vaccins sur les infections à pneumocoque de l'immunodéprimé.

Dans la population immunocompétente, une étude américaine a démontré un gain entre 6 et 27 dollars par vaccin pour les patients à haut risque d'infection pneumococcique (32). L'étude de Nichol et al. (33) montre une diminution du nombre d'hospitalisation, de la mortalité et un gain de coût pour la santé chez des patients âgés atteints de pathologie respiratoire chronique. Ces études montrent un coût efficacité bénéfique en faveur de la vaccination chez des groupes de patients dont les infections sont moins fréquente que dans la population immunodéprimée (27).

En ce qui concerne ces derniers, l'étude de Cho et al (34) a montré un bénéfice coût-efficacité du schéma VPC13-VPP23 chez les patients immunodéprimés dans les populations atteints de SIDA, hémopathie maligne, transplanté d'organe et les insuffisants rénaux terminaux. Pour une cohorte l'économie apportée par l'ajout d'un VPC13 à la vaccination par le PPV23 est de 5 millions de dollars.

L'étude de Chen et al. (35) a montré un bénéfice coût-efficacité du schéma VPC13-VPP23 chez les patients immunodéprimés par rapport au schéma Pneumo 23 seul précédemment recommandé.

c) L'efficacité

Les éléments nécessaires à prendre en compte pour établir des recommandations comportent la tolérance du vaccin et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente, l'immunogénicité du vaccin et son efficacité clinique. En l'absence quasi constante de données d'efficacité clinique dans les populations de sujets immunodéprimés, l'efficacité est le plus souvent estimée indirectement, par l'immunogénicité, à partir des corrélats de protection obtenus par extrapolation chez les personnes immunocompétentes (16,36).

Les recommandations vaccinales chez les patients atteints d'une maladie auto immune concernent les patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

Nous allons donc étudier l'efficacité dans la population générale puis l'efficacité vaccinale en fonction du traitement immunosuppresseur et biothérapie utilisé

Il existe en effet peu d'études sur l'efficacité clinique chez les patients atteint de maladie auto immune et inflammatoire, nous n'avons retrouvé qu'une étude récente, la cohorte de Nagel et al. (37) regroupant 497 patients (248 PR , 249 SPA) vaccinés par le VPC7 appariés à 4 pour 1 non vacciné (soit 1988 contrôles) évalue le risque d'infection sévère. Les résultats ont montré une réduction de 45 % du

risque d'infection sévère à pneumocoque chez des patients atteints d'arthrite inflammatoire (PR et SPA).

(1) Dans la population générale

(a) Concernant le VPC13 :

La prévention des infections invasives à pneumocoque n'est plus à démontrer. Deux méta-analyses successives de Moberley et al. parues dans la Cochrane en janvier 2008 et janvier 2013 montre une efficacité de la vaccination anti-pneumococcique après avoir analysé respectivement 22 et 25 études (18 ERC et 7 non ERC) (38,39).

La première étude de 2008 montre de manière significative une efficacité contre les infections invasives (OR 0,26, 95% IC 0,15 à 0,46) mais pas d'arguments significatifs contre les pneumopathies. (38).

L'étude de 2013 montrent une efficacité de la vaccination contre les infections invasives (OR : 0,26 ; IC à 95% 0,14 à 0,45) ainsi qu'une efficacité contre les pneumopathies dans les pays en voie de développement (OR 0,54 ; IC à 95% 0,43 à 0,67) mais pas dans les pays industrialisés (39).

La preuve d'une efficacité sur la prévention des pneumopathies est plus récente. Une étude publiée dans « The New England Journal of Medicine » en mars 2015 par Bonten et al. (40), aussi appelée étude CAPITA a étudié l'efficacité du VP13 contre un premier épisode de pneumopathie communautaire invasive ou non à sérotype vaccinal . Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo avec plus de 42 000 personnes dans chaque bras. En étudiant uniquement les sérotypes vaccinaux l'étude montre une efficacité vaccinale contre un premier épisode de pneumopathie en étude per protocole de 45,6 % (intervalle de confiance à 95%, 21,8 à 62,5; P<0,001). Dans l'étude en ITT on retrouve une efficacité vaccinale de 37,7 % (IC à 95% ; 14,3-55,1 ; p<0,001). Dans les résultats concernant les objectifs secondaires cette étude montre une efficacité vaccinale dans le cadre de la prévention des infections invasives à pneumocoque en analyse per protocole de 75 % (IC 95% : 41,4-90,8; p< 0,001). En ITT l'efficacité vaccinale est de 75,8 % (IC 95% ; 46,5-90,3; p<0 ,001). Dans le cadre d'un premier épisode de pneumopathies strictement non invasive l'analyse per protocole retrouve une efficacité vaccinale de 45 % (IC 95% ; 14,2-65 ,3; p=0 ,007). En ITT 41,1 % (IC 95 % ; 12,7-60,7; p=0,007). Concernant tous les épisodes de pneumopathie communautaire à sérotype vaccinal l'efficacité vaccinale est de 42,4 % (IC 95 % 18,4 59,7; p <0,004) en per protocole et 37,5 % en ITT (IC 95 % ; 15-54,3 ; p = 0,006)

Lorsque les sérotypes non vaccinaux sont inclus, l'efficacité vaccinale pour un premier épisode de pneumopathie est de 30,6 % (IC 95 % ;9,8-46,74 ; p =0,008) en per protocole contre 22,4 % (IC 95% 2,3-38,5 ;P=0,05) en ITT. Pour les IIP, il est de 51,8 % (IC 95 % 22,38-70,72 : p = 0,004) en *per protocol* contre 48,5 % (IC 95 % 20,9 -67; p=0,006) en ITT .

Le vaccin n'a pas eu d'efficacité significative contre un premier épisode de pneumonie communautaire confirmée non invasive, (p = 0,11 dans la population en analyse per protocole et 0,25 en ITT). Le vaccin n'a pas eu d'efficacité significative contre un premier épisode pneumonie toute cause

(pneumococcique ou non) acquise dans la communauté, (efficacité du vaccin, 5,1%; IC 95%, -5,1 à 14,2).

La différence entre l'efficacité en per protocole et en ITT peut être en lien avec l'immunité. En effet en analyse en sous-groupe en ITT comprenant immunocompétent et immunodéprimé on ne retrouve pas d'efficacité vaccinale significative pour les immunodéprimés sur tous les objectifs avec un $p > 0,05$ et un IC comprenant la valeur nulle. Ces évènements conduisant à l'immunosuppression ont été exclus de l'analyse per protocole. De plus le nombre d'évènement dans cette population en ITT est faible (25 pour l'objectif principal 17 pour les pneumopathies non invasives, 4 pour les IIP) et l'étude n'est pas réalisée pour étudier l'efficacité de la vaccination dans cette population.

L'étude de l'objectif principal en fonction de l'âge révèle une disparité avec une efficacité non significative pour les patients >75 ans ($p > 0,05$ et IC comprenant la valeur nulle). Les analyses post hoc des paramètres primaires et secondaires dans lesquels le nombre cumulé d'épisodes a été rapporté en fonction du temps écoulé depuis la vaccination ont prouvé l'efficacité du traitement dès la vaccination. Ils ont également montré la persistance de l'efficacité pendant toute la durée de l'essai (suivi moyen, environ 4 ans) sans signes de déclin.

(b) Concernant le VPP23 :

L'étude d'Andrews et al. (41) publiée en novembre 2012 concerne l'évaluation de l'efficacité du VPP23 dans une population âgée de plus de 65 ans.

L'efficacité vaccinale contre les IIP était initialement de 48% à 2 ans de la vaccination et a baissé à seulement 15% après plus de 5 ans de vaccination. Bien que les différences d'efficacité du vaccin selon l'âge et les conditions à risque ne soient pas statistiquement significatives, les estimations les plus élevées se retrouvent dans le groupe d'âge le plus jeune de l'étude (65-74 ans) et dans celles sans risque avec une efficacité vaccinale estimée à 65% à 2 ans de la vaccination.

La méta-analyse de Falkenhorst et al. (42) publiée en janvier 2017 reprenant 17 études concernant des patients de plus de 60 ans dans les pays industrialisés montre une efficacité vaccinale du VPP23 contre les infections invasives avec une efficacité variable selon les types d'études. Respectivement 73 % 45 % et 59 % pour les études types essais cliniques, cohorte et cas-témoin

En ce qui concerne les pneumopathies l'efficacité vaccinale était de 64% (IC à 95 % : 35-80%) après exclusion des études à haut risque de biais (sinon 25 %) pour les essais cliniques, 48% (IC 95 %: 25-63%) dans les études de cohorte, 53 % (IC 95 %: 33-68%) pour les études cas témoin.

Ces résultats sont à prendre en compte pour une durée de cinq ans après la vaccination.

La méta analyse de Kraicer-Melamed et al. (43) publiée en 2016 a pour objectif d'évaluer les résultats des études de l'efficacité vaccinale du VPP23 chez les patients de plus de 50 ans.

Il montre donc une efficacité envers les IPD mais les résultats sont non concluants en ce qui concerne les pneumopathies. Contre les infections invasives l'efficacité est de 50% (IC 95 %: 21%- 69%) dans les études de cohorte et de 54% (IC à 95%: 32%-69%) dans les études cas-témoins.

Les estimations de l'efficacité pour les pneumopathies étaient de - 10 % (IC à 95 %: -36% - 12%) pour les essais (44), 17% (IC à 95%: -26% - 45%) pour les études de cohorte, et 7% (IC à 95%: - 10% - 21%) pour les études cas-témoins. Avec un IC comprenant la valeur nulle dans chaque groupe d'études.

La méta analyse de Diao et al. (45) publié en 2016 concernant l'efficacité du VPP23 dans les pneumopathies communautaire chez les adultes immunocompétents sur l'analyse de 7 études.

Il en ressort que le VPP23 était faiblement associé à la prévention de la pneumonie toutes causes confondues ([RR] 0,87, [IC95%] 0,76-0,98, p = 0,11)

La population cible comprenait les adultes âgés de plus de 65 ans et les patients à risque élevé de pneumonie en raison d'une maladie pulmonaire chronique, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou vivant dans une maison de soins infirmiers.

De même la méta analyse sortie elle aussi en 2016 de Schiffner-Rohe et al. (46) évaluant 6 études ne montre pas de preuve dans la prévention des pneumopathies communautaire via le VPP 23 . 5 études ne montraient pas de lien significatif et une étude montrait un lien. Il existait une hétérogénéité significative sur les premiers résultats de la méta analyse dont la recherche de la cause par une analyse en sous groupe révèle une valeur aberrante qui se révèle provenir de l'étude qui montrait un lien significatif entre vaccination et prévention. L'hétérogénéité de la méta analyse étant résolu lorsque cette étude est exclu de l'analyse renforçant l'hypothèse d'une étude aberrante.

L' étude prospective de Suzuki et al. (47) sur 2036 patients infectés par le pneumocoque a montré une efficacité du PPV23 de 27,4% (IC à 95% de 3,2 à 45,6) contre l'ensemble des pneumonies à pneumocoques et de 33,5% (5,6 à 53,1) contre les sérotypes de VPP23.

Les différentes études publiées concernent principalement les personnes âgées de plus de 65 ans . Concernant les infections invasives l'efficacité est variable de 48 % à 65 % en fonction du type d'étude avec une diminution de l'efficacité à 5 ans de la vaccination.

En revanche les résultats de l'efficacité contre les pneumopathies sont plus hétérogènes bien que les dernières études semblent pencher vers une efficacité du vaccin sur les pneumopathies .

Que ce soit pour le VP13 ou le VPP23, l'efficacité en population générale est donc prouvée par plusieurs études à la fois pour les IPP et les pneumopathies. La question qui se pose désormais est l'immunogénicité du vaccin lors d'un traitement par immunosuppresseur ou biothérapie.

(2) Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur

Devant les recommandations portant sur les patients traités par immunosuppresseur, il est important de connaître qu'elles sont les molécules diminuant l'immunogénicité du vaccin afin d'adapter au mieux les stratégies vaccinales.

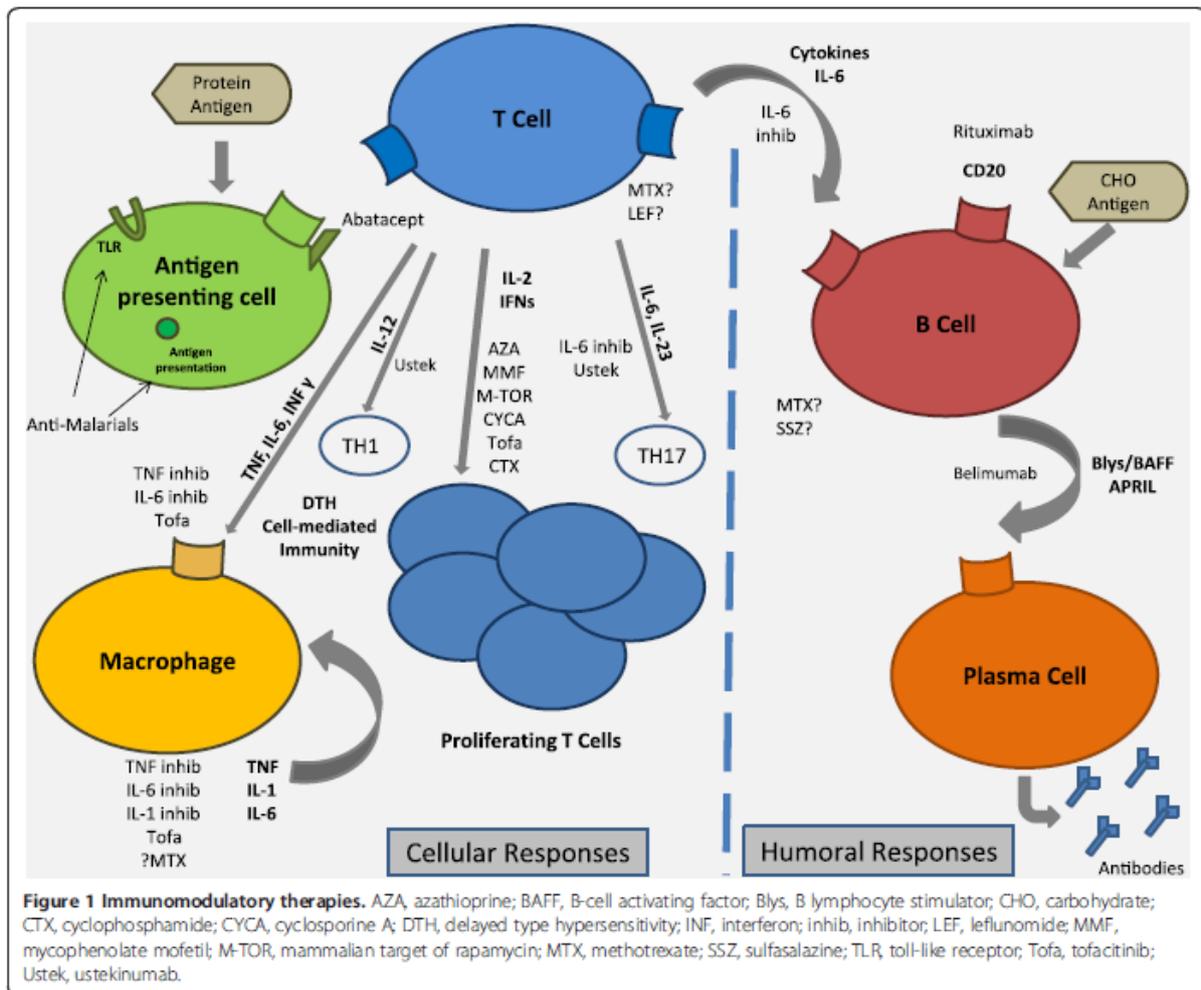


Figure 8 : zone d'action des molécules immunomodulatrices.

- (a) Biothérapie
 - (i) *Anti-TNF alpha*

Concernant le vaccin conjugué l'étude de Kapetanovic et al. publiée en 2011 (48) les auteurs étudient la réponse vaccinale après la vaccination par le VPC7 chez des patients atteints d'arthrites inflammatoires. Elle a inclus 505 patients vaccinés répartis en différents groupes : PR sous méthotrexate , PR sous anti-TNFalpha seul, PR sous anti-TNFalpha et méthotrexate, spondylarthrite ankylosante sous anti-TNF alpha et spondylarthrite ankylosante sous AINS (groupe témoin). La réponse à deux sérotypes, 23F et 6B, a été étudiée avec une réponse positive s'il existait un doublement du taux d'anticorps prévacinal. On observe une meilleure réponse dans le groupe témoin, non significativement différente du groupe avec anti-TNF alpha en monothérapie. **L'efficacité n'est donc pas modifiée par un traitement anti-TNFalpha.**

Concernant le vaccin non conjugué une autre étude de Kapetanovic et al. (49) parue en 2006 évalue l'influence du méthotrexate, des anti-TNFalpha et de la corticothérapie sur la réponse immunitaire chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. Ils ont comparé des groupes traités par anti-TNF seuls (ou avec DMARD en dehors du méthotrexate), associé à du méthotrexate (anti-TNF + méthotrexate +/- un autre DMARD), du méthotrexate seul (méthotrexate +/- DMARD autre que anti TNF) et un bras contrôle. Une réponse immunitaire était définie par un doublement ou plus de la concentration en anticorps pour le sérotype 23F et 6B. Tous les groupes ont présenté une réponse vaccinale selon la définition donnée, avec un taux d'anticorps plus importante dans le groupe anti TNF sans méthotrexate que le groupe avec ou le groupe traité uniquement par méthotrexate. Plus de 60 % du groupe TNF seul ont eu une réponse pour les sérotypes 23 F et 6 B comparé à plus de 40 % avec un anti-TNF associé au méthotrexate et moins de 20 % pour le 23F et plus de 30 % pour le 6B avec du méthotrexate seul. Les patients traités par anti-TNF sans méthotrexate ont montré une meilleure réponse immunitaire que ceux traités par anti-TNF en association avec le méthotrexate ($p = 0,037$ pour 23F et $p=0,004$ pour 6B) ou le méthotrexate seul ($P<0,001$ pour 23F et 6B). **Les patients recevant le méthotrexate seul présentaient les réponses immunitaires les plus faibles. Le traitement à la prednisolone n'a pas influencé les réponses.**

Aucune différence ou tendance significative n'a pu être relevée quant aux influences du sexe, de l'âge, de la durée de la maladie, de l'activité de la maladie, de la durée du traitement anti-TNF, de la durée du traitement par méthotrexate et de la concentration en anticorps par rapport à ceux présentant une augmentation <2 fois et au sein des différents groupes de traitement. **Ces résultats tendent à penser que le traitement anti-TNF n'affecte pas les réponses en anticorps après la vaccination antipneumococcique à 23 valents.**

Mease et al. (50) ont eux aussi étudié l'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique 23 valents sous ETANERCEPT chez des patients atteints d'un rhumatisme psoriasique. Il s'agit d'une étude randomisée versus placebo comprenant 184 patients et évaluant 5 sérotypes. Les patients ayant un doublement du taux d'anticorps sont comparables dans le groupe placebo et le groupe ETANERCEPT pour tous les sérotypes (40 % à 65 % contre 35 % à 65 % sur les 5 sérotypes). Dans le groupe des patients recevant du méthotrexate ou non, il existe moins de patients répondeurs dans le groupe traité par du méthotrexate que dans le groupe non traité (27 % à 42% contre 47 % à 79 %). Dans l'étude du quadruplement du taux d'anticorps le schéma est le même, avec une réponse similaire pour les patients traités ou non traités par ETANERCEPT. Il existe une proportion moindre de réponses chez les patients traités par méthotrexate que non traités. En analyse de régression logistique, il n'y a pas de risque accru de mauvaise réponse à la vaccination lors de l'administration concomitante d'ETANERCEPT avec le méthotrexate comparé au méthotrexate seul, montrant donc que **l'ETANERCEPT ne joue aucun rôle sur la diminution de l'efficacité vaccinale.**

L'étude de Kaine et al. (51) en 2007 a comparé l'immunogénicité du vaccin anti-pneumococcique 23-valents et anti-grippal chez les patients atteint de polyarthrite rhumatoïde traitée par ADALIMUMAB. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo incluant 226 patients. La vaccination a été effectuée durant le traitement et jugée 4 semaines plus tard. Après la vaccination antipneumococcique, les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse vaccinale étaient similaires dans les groupes ADALIMUMAB et placebo [respectivement 37,4% et 40,4%; IC95% :-16,2%, 10,3%]. Les pourcentages de patients présentant des titres d'anticorps protecteurs étaient similaires

dans les deux groupes de traitement (ADALIMUMAB: 85,9%, placebo: 81,7%). **Il n'y a donc pas de perte d'efficacité vaccinale durant un traitement par ADALIMUMAB.**

Deux études réalisées par Visvanathan et al. (52) et Elkayam et al. (53) vont dans ce sens mais manquent de puissance de part la taille de la population étudiée. L'étude de Visvanathan et al. (52) publiée en 2007 étudie la réponse immunitaire du VPP23 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant de l'INFLIXIMAB plus méthotrexate ou méthotrexate seul. Les patients de l'étude ont été vaccinés 34 semaines après le début du traitement. 12 sérotypes du VPP23 ont été analysés dans 3 groupes : placebo + méthotrexate, INFLIXIMAB (3 mg/kg) associé à du méthotrexate et de l'INFLIXIMAB (6 mg/kg) associé à du méthotrexate. Concernant la réponse au vaccin, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes INFLIXIMAB associé au méthotrexate et le groupe placebo et méthotrexate. Près de 80 à 85% des patients ont répondu à au moins un sérotype; toutefois, seuls 20 à 25% des patients des différents groupes de traitement ont répondu à au moins 6 sérotypes différents. Globalement, les résultats sont cependant non significatifs. **Il semble exister une moins bonne réponse sous méthotrexate et l'INFLIXIMAB ne semble pas diminuer la réponse vaccinale des patients sous méthotrexate.**

L'étude de Elkayam et al. (53) a étudié l'effet de la vaccination anti-pneumococcique VPP23 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante traités par ETANERCEPT et INFLIXIMAB. Il s'agit d'une étude avec une faible population (11 PR et 5 Spa). Les auteurs ont étudié 7 sérotypes en les comparant au groupe témoin (composé de PR sous DMARD et corticoïde). Le critère de jugement principal évaluait l'efficacité de la réponse vaccinale par un doublement du taux d'anticorps initial ou une augmentation du taux d'anticorps >1 microg/ml. Les résultats montrent une augmentation du taux d'anticorps chez les patients sous anti-TNF alpha. Cependant les résultats ne sont significatifs que pour les sérotypes 23 F et 7F. **De plus, il existait plus de non répondeur dans le groupe traité par anti-TNF que dans le groupe témoin, respectivement 31 % contre 18 %.**

La méta analyse réalisée par Hua et al. (54) de 2014 évalue l'effet des anti-TNF, du méthotrexate et du Rituximab sur la réponse immunitaire au VPP et au vaccin antigrippal chez des patients atteints d'une PR. Douze études ont été incluses dont 6 concernant le pneumocoque. **Il n'existait pas d'efficacité réduite pour les anti-TNF alpha** (258 patients); OR : 0,96 [IC 95% 0,57-1,59] pour 6B et OR : 1,20 [IC 95% 0,57-2,54] pour 23F).

Ces études montrent dans l'ensemble une efficacité vaccinale optimale ou sub-optimale des patients traités par antiTNF alpha.

(ii) RITUXIMAB

Concernant le vaccin conjugué,

L'étude de Crnkic Kapetanovic et al. (55) a étudié la réponse immunitaire au VPC7 chez des patients atteints d'une PR sous rituximab, abatacept et tocilizumab. 88 patients ont été inclus dont 55 patients traités par rituximab avec 26 (46%) sous méthotrexate associé, 17 patients étaient sous abatacept et 16 sous tocilizumab (n=16) avec une association par méthotrexate chez 13 patients (76%) et 9 patients (56%) respectivement. 85 patients sont inclus dans un groupe méthotrexate seul et 86 dans un groupe

contrôle (SPA sous AINS). Dans cette cohorte, les traitements par rituximab et abatacept étaient associés à une diminution de la réponse immunitaire plus prononcée pour les patients sous rituximab. Il existait une faible réponse statistiquement significative chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par méthotrexate seul, au groupe contrôle et au groupe traité par tocilizumab. **Il n'existait pas de différence significative entre rituximab et rituximab + méthotrexate comparativement à l'abatacept.**

L'étude de Nguyen (56) et al. Publiée en décembre 2017 a montré une efficacité et une activité comparables de la vaccination par un schéma PCV13 puis PCV23 pour les biothérapies et les DMARDs (57) chez les patients ayant une PR. 87 % des 65 patients ayant reçu un traitement par bDMARD et 94 % des 35 patients recevant une thérapie par CsDMARD ont atteint le critère de jugement principal qui était d'avoir une réponse vaccinale sur au moins 6 stéréotypes sur les 12 étudiés. Cependant, il existait une nette différence avec l'utilisation du RITUXIMAB en comparaison aux autres bDMARD. La réponse étant de 25 % chez les patients sous RITUXIMAB contre >89 % chez les autres biothérapies (anti-TNF 89%, anti-CTLA 4 : 92% et anti-IL6 100%).

La méta analyse réalisée par Hua et al. (54) retrouve une réponse réduite pour le VP13 et le VPP23 sous rituximab (88 patients; OR : 0,25 [IC à 95% 0,11-0,58] pour 6B et OR : 0,21 [IC à 95% 0,04-1,05] pour 23F).

Concernant le vaccin polysaccharidique :

L'étude réalisée par Bingham et al. (58) a évalué la réponse immunitaire chez des patients ayant une PR sous RITUXIMAB. Ils ont examiné les réponses immunitaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab. Deux groupes ont été comparés. Un groupe méthotrexate seul et un groupe méthotrexate + Rituximab. Quatre réponses immunitaires ont été étudiées dont celle au vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque. La réponse indépendante au lymphocyte T du vaccin polysaccharidique a diminué chez une proportion plus élevée de patients traités par rituximab. Cinquante-sept pourcent des patients avaient au moins un sérotype répondeur sur les 12 testés contre 82 % dans le groupe méthotrexate seul. **Ces données suggèrent que les immunisations polysaccharidiques doivent être administrées avant les perfusions de rituximab pour maximiser les réponses.**

Une étude publiée en 2010 réalisée par Rehnberg et al. (59) a étudié la réponse vaccinale du VPP23 chez des patients ayant une PR après un traitement par RITUXIMAB. Ils ont étudié un groupe vacciné à 6 mois d'un traitement par rituximab (groupe post rituximab) , un groupe vacciné 6 jours avant le traitement par rituximab (groupe pré rituximab) , et un groupe contrôle non traité par rituximab. Un traitement par rituximab va altérer les fonctions de réponses humorales des cellules B. Les patients traités ont montré une diminution significative de la production de chaînes légères κ spécifiques. Il existe une production d'IgG significativement plus importante dans le groupe pré-rituximab par rapport au groupe post-rituximab sans qu'il n'existe de distinction dans les sous classes. **L'étude en sous-groupe n'a pas retrouvé de relation entre le nombre d'injection de rituximab et la baisse de l'efficacité vaccinale.**

L'étude de Heusele et al. (60) est une des rares études évaluant le risque infectieux sous traitement immunomodulateur. Ils ont montré que la vaccination anti-pneumococcique diminue

significativement le risque d'infection bactérienne sévère chez les patients ayant une pathologie auto-immune traitée par RITUXIMAB.

L'ensemble de ces études montre une forte diminution de l'immunogénicité du vaccin chez les patients sous RITUXIMAB. La durée de vaccination avant la prise de rituximab devrait être d'au moins 4 semaines (61).

(iii) *Les autres*

(a) L'ABATACEPT :

L'étude de Tay et al. publiée en 2007 (62) évalue la réponse vaccinale au vaccin pneumocoque VPP23 lors d'un traitement par abatacept. Ils ont évalué 7 sérotypes sur 80 volontaires sains qui ont été répartis en 4 groupes : groupe A : témoin (vacciné uniquement), groupe B : recevant la vaccination 2 semaines avant l'abatacept, groupe C : recevant la vaccination 2 semaines après l'abatacept et groupe D : recevant le vaccin 8 semaines après. Plus de 70% des sujets traités par l'abatacept versus tous les sujets témoins (100%) ont répondu à au moins trois sérotypes pneumococciques et environ 25 % des sujets traités par abatacept contre 45% des sujets témoins ont répondu à au moins six sérotypes montrant une diminution de l'efficacité du vaccin sous abatacept. **Le groupe le plus atteint était le groupe C incitant donc à vacciner les patients avant la mise sous traitement.**

Une autre étude réalisée par Alten et al. (63) a évalué la réponse immunitaire au VPP23 chez des patients traités par ABATACEPT dans le cadre d'une PR. On retrouve des résultats allant dans le même sens que l'étude précédente avec 55,4 % des 113 patients qui avaient au moins un doublement du taux d'anticorps dans au moins 3 sérotypes. Il existait une hétérogénéité entre les patients recevant une primo-injection et les patients ayant un rappel (73,9 % vs 42,4). Ces données suggèrent qu'il existe une réponse adaptée (primaire ou rappel) au vaccin anti-pneumococcique. Il n'existe malheureusement pas de groupe non traité par abatacept pour juger la perte d'efficacité ou non .

L'étude de Migita et al. (64) a étudié l'effet de l'abatacept sur l'immunogénicité du VPP23 chez des patients ayant une PR. L'étude randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle, a inclus 111 patients divisés en 3 groupes : contrôles (35 =DMARD), méthotrexate seul (55), abatacept (21). Les résultats montrent que les patients atteints de PR recevant de l'abatacept continuent à bénéficier de la vaccination PPSV23, même s'ils produisent moins d'IgG.

Une étude française réalisée par Combe et al. (65) retrouve une réponse à au moins 1 sérotype chez 81 % des 21 patients inclus. Il confirme qu'il existe une réponse vaccinale lorsque l'on vaccine un patient en cours d'un traitement par Abatacept. Cependant, l'étude a un faible échantillon et ne permet pas de juger de l'efficacité par rapport à un groupe non traité par Abatacept.

L'étude de Crnkic Kapetanovic et al. (55) déjà détaillée précédemment, retrouve une réponse significativement plus faible chez les patients traités par abatacept que le groupe contrôle (patients sous AINS) ou tocilizumab.

L'étude de Tay et Crnkic montre une diminution de l'efficacité vaccinale des patients sous Abatacept bien qu'il existe une réponse adaptée.

Ces données montrent une diminution de l'efficacité vaccinale malgré une réponse adaptée. Elles sont donc en faveur d'une vaccination avant la mise en place du traitement.

(b) TOCILIZUMAB :

L'étude de Tsuru et al. Publiée en 2014 (66) a montré un doublement du taux basal d'anticorps concernant au moins 9 serotypes sur les 12 étudiés chez 21 (100%) des patients sous TOCILIZUMAB ayant une PR.

L'étude de Crnkic Kapetanovic et al. (55) citée plus haut montrait que les patients traités par TOCILIZUMAB ont une réponse à la vaccination significativement meilleure que le groupe rituximab abatacept et méthotrexate prouvées comme étant des molécules diminuant la réponse vaccinale.

L'étude de Bingham et al. (67) publié en 2015 évalue la réponse vaccinale chez des patients atteints de PR et traitées par TOCILIZUMAB. Les patients sont répartis en 2 groupes : méthotrexate seul et méthotrexate + TOCILIZUMAB chez des patients en échec d'anti-TNF alpha. La vaccination a lieu à la troisième semaine de traitement. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patient ayant une réponse \geq à 6 sérotypes avec une réponse positive définie comme l'augmentation > 1 mg/l ou un doublement du taux d'anticorps basale. Il existe une réponse vaccinale chez les patients traités par TOCILIZUMAB et méthotrexate. Les résultats retrouvent une proportion de réponders au PPV23 plus élevée dans le groupe méthotrexate que dans le groupe TOCILIZUMAB + méthotrexate (70,8% contre 60,0%, respectivement) avec une différence non significative. L'utilisation de méthotrexate dans les deux groupes est la principale limite de cette étude étant donné qu'il est démontré qu'il diminue l'efficacité vaccinale ne permettant pas de conclure sur un potentiel effet négatif sur l'immunogénicité du TOCILIZUMAB .

En conclusion, le TOCILIZUMAB ne semble pas modifier la réponse vaccinale .

(c) USTEKINUMAB (anti IL 12 23)

L'étude de Brodmerkel et al.(68) publiée en 2013 a évalué la réponse au VPP23 chez les patients atteints de psoriasis (modéré à sévère) sous USTEKINUMAB au long court. 60 patients ont été inclus avec un traitement supérieur à 3 ans. Une augmentation ≥ 2 fois des taux d'anticorps sur au moins 7 des 14 sérotypes du vaccin antipneumococcique a été observée chez les patients traités par l'USTEKINUMAB (96,6%) et non traités (92,6%) après la vaccination.

Il ne semble pas exister de diminution de l'efficacité vaccinale chez les patients psoriasique traité par USTEKINUMAB .

(d) Ixekizumab (anti-IL17)

Une étude de 2017 sur l'IXEKIZUMAB (69) (anti IL 17 A) chez des personnes en bonne santé ne montre **pas de perte d'efficacité vaccinale.**

Nous n'avons pas retrouvé de publication concernant **le SECUKINUMAB** dans la littérature.

(e) TOFACITINIB (anti JAK) :

Deux études réalisées par Winthrop et al. (70) évaluent la réponse vaccinale du VPP23 sous TOFACITINIB. **Dans l'étude A** les patients sont répartis en 2 groupes chez des patients naïfs de TOFACITINIB : TOFACITINIB ou placebo stratifié sur la prise de méthotrexate associé ou non. Il existe une moins bonne réponse vaccinale pour le groupe TOFACITINIB que le groupe placebo, 45,1 % versus 68,4 % respectivement, d'autant plus qu'il existait une prise de méthotrexate concomitante. L'initiation ultérieure du TOFACITINIB a été associée à une diminution des réponses au VPP23, en particulier chez les patients prenant simultanément du méthotrexate. **Dans l'étude B**, Les vaccins PPSV-23 et grippaux ont été administrés à des patients prenant du TOFACITINIB au long court, certains arrêtant le TOFACITINIB 2 semaines avant la vaccination et d'autres sans interruption du TOFACITINIB. Ils sont aussi stratifiés en fonction de la prise de méthotrexate. Le groupe TOFACITINIB en continu présente une réponse moindre que lors de l'interruption de celui-ci avec une réponse chiffrée à 75 % versus 84% respectivement.

Il existe donc une diminution de la réponse vaccinale sous TOFACITINIB . Il faut donc vacciner les patients avant l'introduction du traitement.

(f) Belimumab

L'étude de Nagel et al. (71) publiée en 2017 a évalué l'effet du BELIMUMAB sur la réponse vaccinale du VPC13. Pour cela 2 groupes de patients ont été comparés. Un groupe contrôle de 21 patients sains et 40 patients atteints d'une maladie lupique répartis en 5 groupes traités par DMARD dont 11 sous BELIMUMAB. Le niveau d'anticorps augmente de façon significative dans les 2 groupes : lupus et contrôle ($p < 0,001$ et $0,005$). Il n'y a pas de différence significative entre les patients traités par BELIMUMAB et les patients traités par Dmard. De même il n'existe pas de différence par rapport au groupe contrôle.

L'étude de Chatham et al. (72) publiée en décembre 2017 a également recherché l'effet du BELIMUMAB sur la vaccination anti-pneumococcique chez les patients lupiques. Il retrouve des résultats similaires avec plus de 85% des patients des deux cohortes ayant répondu à au moins 10 sérotypes. Environ 80% ont répondu à au moins 12 sérotypes et environ les deux tiers ont répondu à au moins 16 sérotypes. La réponse est donc identique pour les patients vaccinés avant et pendant un traitement par BELIMUMAB argumentant donc sur l'absence d'effet sur la réponse vaccinale contre le pneumocoque.

(b) Immunosuppresseur

(i) *Méthotrexate (MTX)*

Concernant le vaccin conjugué l'étude de Kapetanovic et al. (48) a étudié la réponse vaccinale du VPC7 chez des patients atteints d'arthrites inflammatoires. Cette étude a montré une diminution de l'efficacité vaccinale du vaccin anti-pneumococcique chez les patients traités par MTX. La réponse est meilleure dans le groupe contrôle que les patients sous méthotrexate ($p < 0,046$ pour 6B, $p < 0,002$ pour 23F) ou MTX et anti-TNFalpha ($P < 0,002$ pour 6B et $P < 0,001$ pour 23F). Chez les patients traités par anti-TNF et méthotrexate, il n'y avait pas de différence significative avec les patients traités par méthotrexate seul. L'efficacité est significativement inférieure chez les patients traités par MTX que les patients non traités par MTX ($p < 0,001$). L'étude de Kapetanovic et al. (49) concernant la réponse vaccinale du VPP23 ainsi que l'étude de Mease et al. (50) citée précédemment montre une diminution de l'efficacité vaccinale du vaccin anti-pneumococcique chez les patients traités par MTX. L'étude de Kaine (51) étudiant la réponse vaccinale sous ADALIMUMAB a démontré en analyse univariée que l'utilisation concomitante de MTX ($p < 0,0001$) réduisait significativement la réponse vaccinale.

Dans la méta analyse de Hua et al. (54), la réponse à la vaccination antipneumococcique a été étudiée chez 139 patients recevant du MTX. Il existe une diminution d'efficacité par rapport aux témoins. Tous ces résultats ne sont pas récents déjà en 1996 l'étude de O'Dell et al. (73) sur 40 patients atteints de PR en comparant ceux recevant du MTX et ceux n'en recevant pas. Il existait une réponse diminuée significativement ($p = 0,03$) chez les patients sous MTX

Ces résultats suggèrent que la vaccination contre le pneumocoque doit être effectuée avant l'initiation du méthotrexate.

(ii) *Les autres*

(a) SULFASALAZINE

On considère que la SULFASALAZINE n'entraîne que peu ou pas d'immunodépression (74,75)

(b) Azathioprine

L'étude de Fiorino et al. (76) concernant la réponse vaccinale au VPP23 chez des patients atteints de la MICI ne retrouve pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe traité par Azathioprine seul avec une réponse respective de 89 vs. 79 %. En parallèle, il existe une différence significative entre le groupe témoin et le groupe INFLIXIMAB et le groupe associant AZATHIOPRINE et

INFLIXIMAB. L'analyse en régression logistique montre qu'il n'existe pas d'influence de l'AZATHIOPRINE sur la réponse vaccinale .

L'étude de Lipnick et al. (77) chez des patients lupique va dans ce sens avec une immunisation comparable à un groupe contrôle.

(c) Mycophénolate

L'étude de Struijk et al. (78) réalisée chez des transplantés rénaux montre que les patients sous mycophénolate ne présentaient pas de réponse primaire à la vaccination ni au rappel .du vaccin antipneumococcique. Struijk ne précise pas la posologie utilisé mais les recommandations pour des patients transplantés rénaux est de 2 grammes par jour . Il s'agit de la même posologie utilisé dans les maladies auto immune.

(d) Cyclosporine

Concernant la cyclosporine, nous n'avons trouvé qu'une étude datant de 1998 (79) publiée par Dengler et al. évaluant la réponse immunitaire à la vaccination par du VPP23 chez des patients sous CYCLOSPORINE ayant subi une greffe cardiaque. **La réponse vaccinale ne semblait pas modifier vis-à-vis du groupe contrôle.**

(e) Cyclophosphamide :

L'étude de Lipnick et al. (77) ne retrouve pas de diminution de l'immunogénéicité chez 17 patients lupique traités par corticoïde et CYCLOPHOSPHAMIDE ou AZATHIOPRYNE.

(f) Hydroxychloroquine et leflunomide

On considère que l'hydroxychloroquine n'entraîne que peu ou pas d'immunodépression (74,75) . Nous n'avons pas retrouvé de publications concernant cette molécule.

Cependant l'étude de Kaine et al. a montré en analyse univariée que l'utilisation de DMARDs autre que le méthotrexate (51 % HCQ et 43 % LEFLUNOMIDE) réduisait la réponse vaccinale à la vaccination antipneumococcique ($p < 0,044$) en association avec un traitement par ADALIMUMAB qui a comme nous l'avons vu précédemment, a peu d'effet sur la vaccination anti-pneumococcique.

(c) Corticoïdes

Il existe peu d'études sur l'effet de la corticothérapie seule chez les patients atteints de pathologie auto immune de par leur fréquente association à d'autres molécules. Une étude parue en juin 2017 dans « Vaccine » de Nived et al. (21) a montré une activité sûre et immunogène par le PCV13 chez les patients présentant une vascularite établie. Cependant il existait une altération de la réponse immunitaire chez les patients traités par les DMARD, principalement l'AZATHIOPRYNE, le CYCLOPHOSPHAMIDE et le méthotrexate, mais pas la prédnisolone systémique.

Des études ont été réalisées dans d'autres populations.

L'étude de Fischer et al. (80) a étudié la vaccination anti-pneumococcique dans le cadre des maladies inflammatoires. Il existe une tendance pour les patients non répondeurs à recevoir de fortes doses de corticoïdes (dose quotidienne d'équivalent prédnisone ≥ 20 mg dans 57 % des non-répondeurs contre 22 % chez les répondeurs ; $p=0.07$).

Chez les enfants atteints de syndrome néphrotique il existe une efficacité de la vaccination sous corticothérapie à haute dose (81). Chez des patients asthmatiques une corticothérapie au long cours ne semble pas modifier la réponse vaccinale en comparaison à des patients asthmatiques non cortico dépendants (82).

(d) Synthèse

Molécule	Modification de l'efficacité vaccinale
Biothérapie	
Abatacept	↓
Anti-TNF alpha	-
Belimumab	-
Ixekizumab	-
Rituximab	↓
Tocilizumab	-
Tofacitinib	↓
Ustekinumab	-
Immunosuppresseur	
Azathioprine	-
Cyclophosphamide	-
Cyclosporine	-
Léflunomide	-
Méthotrexate	↓
Mycophénolate mofétil	↓
Sulfasalazine	-
Corticoïde	
Hydroxychloroquine	-

- : pas de modification de l'efficacité vaccinale

↓ : diminution de l'efficacité

Tableau de synthèse de la littérature actuelle sur la modification de l'efficacité vaccinale en fonction de la molécule utilisée

B. Circonstance actuelle

Nous avons donc dans cette population un germe fréquent, mortel qui devient résistant aux antibiotiques et pour lequel il existe un vaccin efficace capable de prévenir en partie ces infections.

S'il est difficile de jouer sur les facteurs immunodépresseurs propre à la maladie nous pouvons prendre en compte la part thérapeutique du traitement en tenant comptes des modifications de l'immunogénicité de chaque molécule afin d'assurer une vaccination efficace.

En France la couverture vaccinale dans les services de médecine interne contre le pneumocoque reste faible. Deux études réalisées dans des services de médecine interne retrouvent une couverture vaccinale de 34,3%. (83) et 16,2 % (84). Même constat à l'hôpital Cochin où la couverture vaccinale de patient atteints de maladies auto immunes traitées par corticoïde et immunosuppresseur est évaluée à 58% (85).

La couverture vaccinale est de 62 % chez les patients sous biothérapie dans le cadre d'arthrites inflammatoires dans les hôpitaux du sud-est de la France (SPA et PR) (86).

Cette faible couverture vaccinale est multifactorielle avec des barrières chez le patient, le médecin et les institutions (87). Néanmoins la principale raison de non vaccination est la non proposition par le médecin avec un pourcentage variable de 50 à 80 % selon les études (83–86,88,89).

Dans ce contexte nous avons décidé d'évaluer la couverture vaccinale anti-pneumococcique dans les services d'HDJ de médecine interne et de médecine vasculaire afin de savoir si nous respectons les recommandations en vigueur ainsi que de proposer une intervention si la couverture devait être faible.

II. Article

A. Introduction

Les infections à pneumocoque sont fréquentes et potentiellement graves chez les patients immunodéprimés atteints de maladies auto-immunes et autres maladies inflammatoires traitées par immunosuppresseurs (14,22–24). Dans ce contexte, cette population jugée à très haut risque voit ses recommandations vaccinales se préciser progressivement (13).

Bien que dans la population générale l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique contre les infections invasives et les pneumopathies n'est plus à démontrer (38-40,42,43,45), l'efficacité chez l'immunodéprimé est moins claire de par une immunosuppression multifactorielle intrinsèque à la maladie et/ou secondaire aux traitements pouvant potentiellement diminuer la réponse vaccinale (16,17). La vaccination anti-pneumococcique reste néanmoins nécessaire en raison d'un risque infectieux élevé (14,15) potentiellement grave associé à une augmentation du risque de décès (29–31). L'analyse économique coût/efficacité est en faveur de la vaccination.

Les pathologies auto-immunes et inflammatoires ayant une prévalence relativement faible, il n'existe qu'un nombre limité d'études jugeant de l'efficacité de cette vaccination dans le cadre des maladies inflammatoires en dehors du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde. Ces travaux montrent, comparativement à la population générale, un taux d'anticorps post-vaccinaux plus faible et un risque d'infection invasive plus important bien que diminué grâce à la vaccination (30,37,90).

S'il paraît difficile d'influencer les causes intrinsèques de l'immunomodulation au cours de ces différentes pathologies, il est cependant possible d'anticiper dans une certaine mesure l'immunosuppression secondaires aux traitements immunosuppresseurs et aux biothérapies.

Au final, il semble que la couverture vaccinale reste faible dans cette population de patients malgré des recommandations précises sur l'intérêt de la vaccination anti-pneumococcique. Les raisons de cette insuffisance de vaccination sont en grande partie secondaire à l'absence de prescription par le médecin spécialiste ou généraliste (83-86,88,89), mais aussi en lien avec des freins chez les patients et les institutions comme cela est observé classiquement dans la population générale (87).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la couverture vaccinale anti-pneumococcique dans un hôpital de jour d'un service de médecine interne et d'un service de pathologie vasculaire, au centre hospitalier-universitaire de Bordeaux chez des patients atteints de maladie auto-immune et inflammatoires. Notre objectif secondaire est, en fonction des résultats, de mettre en place un outil informatique adapté d'aide à la prescription et à la surveillance du calendrier vaccinal chez ces patients potentiellement immunodéprimés.

B. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et mono-centrique menée au sein du service d'hospitalisation de jour associant un service de médecine interne et un service de médecine vasculaire à l'hôpital Saint André (CHU de Bordeaux).

a) Patients

Ont été inclus dans l'étude tous les patients adressés en hospitalisation de jour du 1er février au 30 avril 2018 traités par un immunosuppresseur ou une biothérapie pour une pathologie inflammatoire ou auto-immune quel que soit l'âge. Le seul critère d'exclusion de l'étude était de ne pas être atteint d'une maladie inflammatoire ou auto-immune ou de ne pas être traité par immunosuppresseur ou biothérapie.

b) Recueil des données et critères de jugement :

Le recueil des données a été réalisé du 1^{er} Février 2018 au 30 Avril 2018. Le critère de jugement principal de l'étude était l'existence ou non d'une vaccination anti-pneumococcique à 13 valences (VPC13) et 23 valences (VPP23) répertoriées dans le dossier informatique du CHU de Bordeaux (DXCARE) concernant le patient inclus dans l'étude et, lorsque cela s'avérait nécessaire, l'appel du médecin traitant. Nous avons également renseigné le temps écoulé entre la date de la vaccination par le PCV13 et le début du traitement initial afin d'estimer l'efficacité vaccinale selon la thérapeutique d'après les dernières données de la littérature.

De manière arbitraire compte tenu du délai moyen d'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique, nous avons catégorisé la population étudiée en 4 groupes : *groupe 1* : vaccinés plus de 3 semaines avant l'introduction du traitement ; *groupe 2* : vaccinés dans les 3 semaines avant l'introduction du traitement ; *groupe 3* : vaccinés après l'introduction du traitement ou le jour même et *groupe 4* : absence de vaccination tout au long de la prise en charge.

Les autres variables étudiées étaient l'âge et le genre.

c) Le schéma vaccinal

Le schéma vaccinal conseillé actuellement est celui en vigueur au moment de la réalisation de l'étude selon le haut conseil de la santé publique (13).

Il concerne les patients traités par immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, salazopyrine, mycophénolate mofétil, léflunomide), biothérapie (rituximab, anti-TNF alpha, ustékinumab, éculizumab, tocilizumab) et / ou corticoïdes pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

Comme cela est actuellement recommandé le schéma vaccinal consistait en une injection du VPC13 (PREVENAR13®) suivie d'une injection du VPP23 (PNEUMO23® ou PNEUMOVAX®) dans un délai minimal de huit semaines. Le rappel du VPP23 ensuite prévu 5 an après la première injection n'était pas concerné dans note étude.

C. Résultats

a) Description de la population

Durant la période de l'étude 443 dossiers ont été étudiés et 153 patients ont été inclus. Il s'agissait de 62 hommes (40,5%) et 91 femmes (59,5%) d'âge moyen (\pm DS) : $56,6 \pm 14,8$ ans. Le sex-ratio était de 0,6 (62/91). Cent cinquante patients (98%) présentaient une indication à la vaccination anti-pneumococcique de par leurs thérapeutiques en cours (cf Figure 1).

Les 190 patients exclus n'avaient soit pas de maladie auto-immune ou inflammatoire (principalement des hémopathies), soit pas de traitement par immunosuppresseur ou par biothérapie.

Trois patients (2%, concernant deux patients lupiques et un syndrome de Sjögren) n'avaient pas d'indication à la vaccination puisqu'ils étaient traités uniquement par hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) en monothérapie, et ne présentaient aucune autre indication à la vaccination.

Les autres patients dont le traitement initial était l'hydroxychloroquine et qui ont eu un changement thérapeutique ont été étudiés en fonction de la date du premier traitement immunosuppresseur ou biothérapie. Les différents traitements utilisés chez les patients inclus dans l'étude sont détaillés dans le tableau 1. Le tableau 2 détaille les pathologies des patients inclus dans l'étude classées par ordre de fréquence décroissante et leurs premières lignes de traitement.

Concernant la corticothérapie la posologie est en moyenne de 0,78 mg / kg d'équivalent prednisone avec une moyenne de 40,7 mg d'équivalent prednisone [5-80].

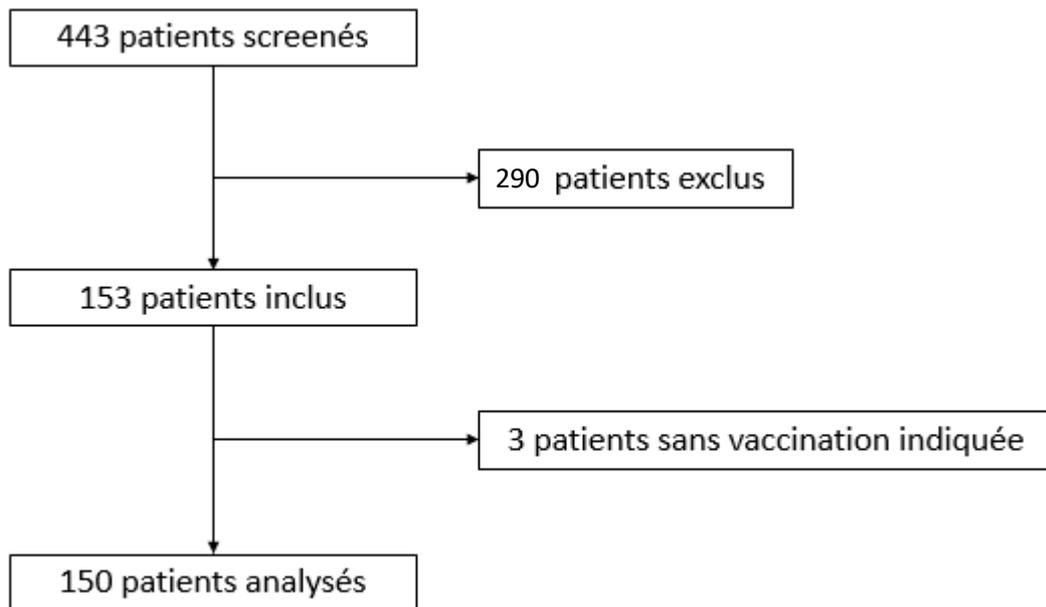


Fig .1 Flow chart

Traitements observés au cours de l'étude	Répartition par patients n
Biothérapies	30
Anti-TNF alpha	18
Rituximab	9
Ustékinumab	1
Solaris	1
Tocilizumab	1
Immunosuppresseurs	82
Méthotrexate	47
Cyclophosphamide	19
Azathioprine	8
Mycophénolate mofétil	4
Salazopyrine	2
Léflunomide	2
Corticoïdes seuls	25
Plaquénil (associé à)	13
- Azathioprine	3
-Methotrexate	3
-Cyclophosphamide	3
- Rituximab	2
-Mycophénolate mofétil	2
Total	150

Tableau 1 : Répartition des différents traitements et leurs associations parmi les 150 patients de l'étude sous traitements immunosuppresseurs.

type de pathologie	n	Traitement initial			
		Corticoïde (avec immunosuppresseur /biothérapie/ plaquenil)	Biothérapie (anti-TNF alpha / rituximab)	Immunosuppresseurs (dont méthotrexate)	Plaquenil
Sarcoïdose	16	8 (5/1 /0)	3 (3/0)	10 (8)	1
Pathologies ophtalmologiques*	14	7 (4/0/0)	2(1 /1)	9(6)	
Lupus	13	8(0/2/6)		4(2)	9
Polyarthrite rhumatoïde CCP+	13	13 (10/3/ 0)	3(2/1)	10(10)	
Maladie de Horton	12	12 (0/0/0)			
Vascularite des petits vaisseaux **	12	12(8/4/0)	4(0/4)	8(1)	
Spondylarthropathie***	9		6(6/0)	3(2)	
SPA	7		6(6/0)	1(1)	
Maladie de Behçet	7		1(0/0)	6(4)	
Polyarthrite rhumatoïde CCP -	6			6(6)	
Maladie à IgG4	6	3 (0/0/0)	2(0/2)	1(0)	
Syndrome des anti-synthétases	5	5(5/0/0)		5(1)	
Maladie de Crohn	4	2(2/0/0)	1(0/0)	3(1)	
Syndrome de Sjögren	3			1(0)	2
Rhumatisme inflammatoire non classé	3		1(0/0)	1(1)	1
Polymyosite	2	1(1/0/0)		2(1)	
Polychondrite atrophiante	2			2(1)	
PAN	2	1(0/0/0)		1(0)	
Takayasu	2	1(1/0/0)		2(1)	
HPN	1			1(0)	
Myasthénie	1			1(0)	
AHAI	1		1 (0/1)		
Amylose	1	1(1/0/0)		1(0)	
Maladie de Still	1	1(0/0/0)			
SAPHO	1			1(0)	
Polyarthrite rhumatoïde + Churg-Strauss	1	1(1/0/0)		1(0)	
Maladie d'Erdheim chester	1	1(0/0/0)			
Parotidite chronique	1	1(0/0/0)			
Sclérodémie	1			1(0)	
Purpura rhumatoïde	1	1(0/0/0)			

FMF	1		1 (1)	
-----	---	--	-------	--

**Pathologies ophtalmologiques :6 uvéites idiopathique, 3 vascularites, 2 maladies de Birdshot , 1 rétinite, 1 maladie auto-immune, 1 tumeur inflammatoire , 1 épisclérite*

*** Vascularites des petits vaisseaux : 3 polyangéites avec hyperéosinophilie , 3 Wegener, 3 PAM, 2 vascularites à ANCA , 1 vascularite indéterminée*

**** Spondylarthropathies : 4 psoriasiques , 2 MICI ,2 indéterminées , 1 réactionnelle à chlamydia*

Tableau 2 : Description des différentes pathologies observées dans l'étude regroupées selon le traitement initial associé.

b) Couverture vaccinale

Dans la population de notre étude, la couverture vaccinale par le VPC13 est de 84 % et diminue à 51 % pour le schéma vaccinal complet après retrait d'une part des dossiers ayant des données manquantes (n=7) et d'autre part des patients ayant reçu une vaccination par le VPC 13 inférieur à 8 semaines et ne pouvant donc pas recevoir pour le moment le VPP23 selon les recommandations (n=5). Les résultats détaillés sont indiqués dans le tableau 3.

Aucun patient n'a reçu de VPP23 sans recevoir de VPC13. Dans notre étude, 68 (49%) patients n'ont pas été vaccinés par le VPP23 dont 45 (32%) ont été vaccinés par le VPC13 mais n'ont pas bénéficié de la vaccination par le VPP23.

Vaccination par le VPC13	n=150 (%)
Plus de 3 semaines avant l'introduction du traitement	6 (4)
Dans les 3 semaines avant l'introduction du traitement	26(17)
Après l'introduction du traitement	95(63)
Non vacciné	23(15)
Vaccination par le VPP23	n=138*(%)
Nombre de patients ayant reçu une injection	70 (51)
Schéma complet	n=138*(%)
Nombre de patients ayant reçu le schéma vaccinal complet recommandé (SVR)	70(51)
Avec une administration de VPC13 à plus de 3 semaines avant l'introduction du traitement	3/5 **
Avec une administration de VPC13 dans les 3 semaines avant l'introduction du traitement	12 /22 ***
Avec une administration de VPC13 après l'introduction du traitement	55/88 ****

* 7 données manquantes et 5 patients n'ayant pas encore atteint les 8 semaines depuis l'administration du VPC 13

**1 patient ayant reçu une vaccination par le VPC 13 inférieur à 8 semaines sur les 6 patients ayant reçu le VPC 13 à plus de 3 semaines avant l'introduction du traitement

*** 2 patients ayant eu une vaccination par le VPC 13 inférieur à 8 semaines et 2 données manquantes sur les 26 patients ayant reçu le VPC 13 dans les 3 semaines avant l'introduction du traitement

**** 2 patients ayant eu une vaccination par le VPC 13 inférieur à 8 semaines et 5données manquantes sur les 95 patients ayant reçu le VPC 13 après l'introduction du traitement

Tableau 3 : Couverture vaccinale par le VPC13, le VPP23 et schéma complet.

La couverture vaccinale selon le schéma complet et en fonction de la pathologie est récapitulée dans le tableau 4.

pathologie	n=150	Patients vacciné contre le pneumocoque selon le SVR	
		n	(%)
Sarcoïdose	16	5/14	(35%)*
Lupus	13	2/13	(15 %)
Pathologie inflammatoire de l'œil	14	7/12	(58 %)**
Polyarthrite rhumatoïde CCP+	13	8 /12	(66 %) *
Maladie de Horton	12	2/12	(16 %)
Vascularite des petits vaisseaux	12	8/11	(72 %) **
Spondylarthropathie	9	5/7	(71 %)*
SPA	7	6/7	(85 %)
Maladie de Behçet	7	3/7	(42 %)
Polyarthrite rhumatoïde CCP -	6	4/6	(66 %)
IGg4	6	0	
Syndrome des anti-synthétases	5	4/4	(100 %) **
Maladie de Crohn	4	3/3	(100 %) *
Syndrome de Sjögren	3	3 /3	(100 %)
Polyarthrite séronégative	3	3/3	(100 %)
Polymyosite	2	½	(50 %)
Polychondrite atrophiante	2	1/1	(100 %) *
PAN	2	0/2	(0 %)
Takayasu	2	½	(50 %)
HPN	1	1/1	(100 %)
Myasthénie	1	1/1	(100 %)
AHAI	1	**	
Amylose	1	1/1	(100 %)
Maladie de Still	1	1/1	(100 %)
SAPHO	1	0/1	(0 %)
Polyarthrite rhumatoïde +Polyangéite avec hypereosinophilie	1	1/1	(100 %)
Maladie de Erdheim chester	1	1/1	(100 %)
Parotidite chronique	1	1/1	(100 %)
Sclérodémie systémique	1	1/1	(100 %)
Purpura rhumatoïde	1	0/1	(0 %)
FMF	1	0/1	(0 %)

* données manquantes

** vaccination par le PVC13 inférieur à 8 semaines

Tableau 4 : Schéma vaccinal complet en fonction de la pathologie.

L'étude du délai entre l'administration du VPC13 et le début du traitement est réalisée afin d'ajuster la couverture vaccinale à l'efficacité attendue du vaccin en fonction de la thérapeutique selon les données de la littérature (tableau 5) .

Parmi les onze patients traités par rituximab, un seul a été vacciné plus de trois semaines avant l'introduction du traitement . Quatre ont été vaccinés dans les trois semaines avant et quatre ont été vaccinés après l'introduction du traitement.

Concernant les cinquante patients sous méthotrexate un seul a été vacciné à plus de trois semaines avant l'introduction du traitement. Un seul a été vacciné dans les trois semaines avant et trente-neuf ont été vaccinés après l'introduction du traitement (65%). Six patients n'ont pas été vaccinés (10%).

Concernant les quatre patients sous mycophénolate , aucun patient n'a été vacciné avant l'introduction du traitement .

Traitement	n	Vaccination par le VP13 à plus de 3 semaines avant l'introduction	Vaccination par le VP13 dans les 3 semaines avant l'introduction	Vaccination par le VP13 après l'introduction du traitement	Non vacciné	Patients vaccinés selon le SVR (%)	Répartition des patients vaccinés selon le SVR sur l'étude n=138 en %
Biothérapies	30					18/26 (69)	13
Rituximab	9	1	4	4	0	3 / 7 * (42)	
Anti-TNF alpha	18	2	4	11	1	12/16 ** (75)	
Ustékinumab	1	1	0	0	0	1 (100)	
Eculizumab	1	0	1	0	0	1(100)	
Tocilizumab	1	0	0	1	0	1(100)	
Immunosuppresseurs	82					42/75(56)	30
Méthotrexate	47	1	1	39	6	20 /43*** (46)	
Azathioprine	8	0	0	8	0	3/6** (50)	
Cyclophosphamide	19	0	6	12	1	13 /18* (72)	
Salazopyrine	2	0	1	1	0	2/2(100)	
Mycophénolate mofétil	4	0	0	3	1	3/4(75)	
Léflunomide	2	0	0	1	1	1/2(50)	
Corticoïde seul	25	0	5	10	10	6/25 (24)	5
Plaquénil	13	1	4	5	3	4/12 ** (33)	3
-Rituximab	2	0	2	0	0	2(100)	
-Méthotrexate	3	0	0	2	1	1/3 (33)	
-Cyclophosphamide	3	0	1	1	1	0	
-Azathioprine	3	1	0	0	1	1/3 (33)	

-Mycophénolate mofétil	2	0	1	1	0	0	
Total	150	6	26	95	23	70/138(51)	51

* 2 patients sur 9 ayant reçu une vaccination par le PV13 inférieur à 8 semaines

** Données manquante

*** 2 données manquante et 2 patients ayant reçu une vaccination par le PV13 inférieur à 8 semaines

Tableau 5 : Etude de la couverture vaccinale en fonction du traitement initial

D. Discussion

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer la couverture vaccinale des patients immunodéprimés atteints d'une pathologie auto immune ou inflammatoire dans les services d'hôpital de jour de médecine interne et de médecine vasculaire.

D'autres études françaises ont étudié la couverture vaccinale des personnes immunodéprimées ou atteintes d'une pathologie chronique vis à vis du pneumocoque. Celle-ci reste très insuffisante avec des résultats variant de 15 à 53 % (84,85,91–93). Seule une de ces études a évalué le schéma vaccinal recommandé actuellement (84) estimant à 21,1 % des patients immunodéprimés correctement vaccinés. Nos résultats bruts montrent une couverture vaccinale anti pneumococcique plutôt élevée comparé aux données de la littérature s'expliquant probablement par le lieu de l'étude où les patients sont vus plusieurs fois par an en rapport à leurs pathologies et leurs immunodépressions.

Il faut cependant prendre en compte le délai moyen de vaccination par le VPC13 après l'introduction du traitement depuis les recommandations de 2012 (94). Dans notre étude il est de $34,8 \pm 24$ mois avec une médiane à 36 mois [1-72]. Il s'agit donc d'une période durant laquelle les patients ne sont pas protégés et où les patients sont exposés à un risque infectieux majoré. Le délai entre la vaccination VPC13 et VPP23 en raison de données insuffisantes n'a pas pu être calculé

Dans cette population, la couverture vaccinale doit être ajustée en fonction de la thérapeutique immunosuppressive utilisée et de son impact sur l'efficacité vaccinale. De nombreuses études ont été publiées ces dernières années sur l'efficacité de la vaccination selon les molécules utilisées pour traiter les maladies auto immunes et inflammatoires. Les biothérapies par anti-TNFalpha (48–53), tocilizumab (55,66,67), ustékinumab (68) ixekizumab (69) et bélimumab (71,72) ne semblent pas modifier l'efficacité vaccinale. Par contre l'utilisation, du rituximab (54,56,58-60), de l'abatacept (62–65) et du tofacitinib (70) diminuent la réponse vaccinale justifiant une vaccination antérieure à leur introduction. Concernant les immunosuppresseurs plus anciens, le méthotrexate (48–50), le cyclophosphamide et l'azathioprine (76) diminuent l'immunogénicité du vaccin. La corticothérapie dans ces différentes études ne semble pas modifier l'efficacité vaccinale.

Dans notre étude, trois traitements sont donc concernés par une vaccination par le VPC13 précédant la prescription du traitement immunosuppresseurs. Il s'agit du rituximab, du méthotrexate et du mycophénolate.

Parmi les 11 patients traités par rituximab, un seul a été vacciné plus de trois semaines avant l'introduction du traitement. Quatre ont été vaccinés dans les trois semaines précédentes et quatre ont été vaccinés après l'introduction du traitement. Sur neuf patients, un seul patient a donc pu bénéficier d'une efficacité vaccinale acceptable avec un délai d'initiation du traitement après la vaccination d'au moins 4 semaines (61). Concernant les 50 patients sous méthotrexate, un seul a été vacciné plus de trois semaines avant l'introduction du traitement. Un patient a été vacciné trois semaines avant le traitement et 39/50 (75%) ont été vaccinés après l'introduction du traitement. Six patients n'ont pas été vaccinés. Il existe donc seulement deux patients pouvant être considéré comme

ayant une efficacité vaccinale correcte. Concernant les six patients traités par mycophénolate, un patient a été vacciné avant l'introduction du traitement.

Nous avons donc concernant le rituximab un seul patient ayant reçu le VPC13 a plus de 3 semaines de l'introduction du traitement, celui-ci a bien eu une vaccination contre le VPP 23 . Sur les trois patients ayant reçu un SVR il n'y en a donc qu'un seul schéma vaccinal complet optimal.

Concernant le mycophénolate, un patient a été vacciné par le VPC13 avant l'introduction du traitement mais il n'a pas bénéficié d'une vaccination par le VPP23. Parmi les 3 patients ayant un SVR il n'y a donc aucun schéma vaccinal complet optimal.

Concernant le méthotrexate, 2 patients ont reçu une vaccination par le VPC13 avant l'introduction du traitement mais seulement un a bénéficié d'une vaccination par le VPP23. Parmi les 20 patients ayant un SVR il y a donc eu qu'un seul schéma vaccinal complet optimal.

Au total, parmi les 70 patients sur 138 (51%) ayant un SVR nous pouvons retirer 4 patients sous rituximab, 21 patients sous méthotrexate et 3 patients sous mycophénolate ayant un SVR mais avec une vaccination par le VPC13 non optimal. Ce qui amène à 43 patients sur 138 (soit 31 %) ayant un schéma vaccinal complet optimal sur notre étude.

Notre étude n'a pas pu préciser les raisons de cette insuffisance vaccinale. Tous les médecins intervenant dans cette unité de soins sont informés des recommandations officielles et nous constatons qu'elles ne sont pas observées de manière suffisante. Les freins sont donc probablement multiples (principalement organisationnels et en lien avec l'urgence de traitements). D'autres études publiées montrent que l'insuffisance de la vaccination déjà identifiée est en grande partie secondaire à l'absence de prescription par le médecin spécialiste ou généraliste (20–25), mais aussi en lien avec des freins chez les patients et les institutions comme cela est observé classiquement dans la population générale (26). Un autre frein est celui des données disponibles dans le dossier médical informatisé qui nécessite probablement une optimisation .Compte tenu de la faible couverture vaccinale de nos patients et du délai entre le diagnostic et la primo-vaccination, malgré les recommandations de la vaccination antipneumococcique à l'échelon du service en lien avec les recommandations nationales il nous paru nécessaire d'envisager de mettre en place un outil informatique intégré au logiciel informatique du dossier médical de notre hôpital permettant une aide à la prescription et à la surveillance des bonnes pratiques vaccinales chez les patients immunodéprimés. Cet outil permettra par ailleurs de disposer de données plus fiables concernant ce schéma vaccinal. Les résultats en termes d'amélioration seront évalués ultérieurement dans le cadre d'une démarche d'amélioration des pratiques professionnelles.

Notre étude présente par ailleurs plusieurs limites. Il existe un biais d'information car il existe de nombreuses données manquantes dû au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective notamment sur la date de vaccination du VPP23 en l'absence de notification dans le dossier médical informatisé à la fois du spécialiste mais aussi du médecin généraliste. Il existe également un biais de représentativité car la taille de l'effectif de l'étude est faible et l'étude est monocentrique.

En conclusion, dans le prolongement des études actuelles la couverture vaccinale du VAP est faible dans notre population de patients traités par immunosuppresseurs. Il est nécessaire et urgent d'améliorer nos pratiques de sécurisation des soins dans ce domaine. Il ne fait aucun doute également

qu'il est nécessaire d'améliorer la communication entre médecin hospitalier et médecin généraliste. L'information et la formation de nos confrères médecins généralistes sont nécessaires afin d'améliorer la couverture vaccinale de nos patients.

III. Conséquence de cette étude : le logiciel informatique

Devant les résultats de la couverture vaccinale et dans une démarche d'amélioration de la prévention des maladies vaccinales, du suivi des patients et de l'éducation des pratiques vaccinales nous avons décidés de créer un module informatique sur le logiciel informatique du CHU nommé « DxCare » en collaboration avec les informaticiens.

En effet tous les médecins intervenant dans cette unité de soins sont informés des recommandations officielles. L'accès à l'information étant laborieuse, la modification du mode de sauvegarde de l'information nous a semblé primordiale.

Le but de cet outil est de remplacer l'ancienne section « vaccination » du logiciel très peu utilisé de par son accès difficile. Il va permettre un meilleur contrôle de la vaccination et un suivi des pratiques vaccinales plus aisé que précédemment où le recueil de l'information s'effectuait à travers les différents courriers médicaux du patient et à condition que l'information soit inscrite. Il bénéficie d'un accès facilité et d'une utilisation intuitive avec la possibilité d'enregistrer la date des différentes vaccinations et rappels ainsi qu'un potentiel refus du patient. Les recommandations en vigueur sont rappelées. (image 1)

Suivi Vaccinations Immunodéprimés

Statut calendrier vaccinal
 Date [calendar icon] Statut [dropdown] Commentaire [text area]

Vaccination anti-pneumococcique

J0	M2	Rappel à 5ans
Vaccin utilisé [dropdown]	Vaccin utilisé [dropdown]	Vaccin utilisé [dropdown]
Date J0 [calendar icon]	Date M2 [calendar icon]	Date à 5ans [calendar icon]
Refus à J0 <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Refus M2 <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Refus à 5ans <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Commentaire [text area]		

Vaccination anti-grippale
 Date dernière vaccination [calendar icon] Refus de la vaccination Oui Non Commentaire [text area]

Vaccination anti-méningocoque
 Date de la dernière vaccination [calendar icon] Refus de la vaccination Oui Non Commentaire [text area]

Vaccination anti-Haemophilus influenza
 Date de la dernière vaccination [calendar icon] Refus de la vaccination Oui Non Commentaire [text area]

Image 1 : aspect du nouveau module informatique DxCare

A distance une réévaluation de la couverture vaccinale sera réalisée. Elle nous permettra de savoir l'impact de l'intervention et si d'autres mesures doivent être prises.

IV. Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

bDMARD : biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

CNRP : Centre National de Référence des pneumocoques

CsDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

DMARDs Disease-modifying antirheumatic drugs

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

HCSP : Haut conseil de la santé publique

IIP : infections invasives à pneumocoques

INVS : Institut de veille sanitaire

ITT : analyse en intention de traiter

LES : lupus érythémateux systémique

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MTX : Méthotrexate

ORP : Observatoires Régionaux du Pneumocoque

PAM : Polyangéite microscopique

PDSP : *Pneumocoques* de sensibilité diminuée à la pénicilline

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PRP : Pneumocoques résistant à la pénicilline

SPA : Spondylarthrite ankylosante

VPC7 : vaccin anti-pneumococcique conjugué 7 valents

VPC13 : vaccin anti-pneumococcique conjugué 13 valents

VPP23 : vaccin anti-pneumococcique non conjugué 23 valents

V. Bibliographie

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 30 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>
2. Bilan annuel 2016 : Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques, Epibac et CNR des pneumocoques (réseau CNRP-ORP). Santé publique France; 2016.
3. Emmanuelle VARON, Claire JANOIR. Rapport d'activité 2016 du CNRP : Epidémiologie 2015. CNRP; 2016.
4. Odile Launay. Prévention vaccinale grippe et pneumocoque : actualité. Cours de chimiothérapie anti-infectieuse et de Vaccinologie présenté à; 2017 sept 11.
5. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, du 8 mars 2002 relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®). HCSP; 2002.
6. Avis du 19 mai 2006 relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans. HCSP; 2006.
7. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 17 octobre 2008 relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent. HCSP; 2008.
8. HAS :COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 10 mars 2010. HAS; 2010.
9. Bulletin épidémiologique hebdomadaire :Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. institut de veille sanitaire; 2010 avr.
10. HCSP. AVIS relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque 25 avril 2013. HCSP; 2013.
11. calendrier_vaccinations_2017.pdf [Internet]. [cité 1 août 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf
12. calendrier_vaccinations_2018.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
13. HCSP. Avis du Haut Conseil de la Santé publique relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. 2017 mars.

14. Bouza E, Moya JG-L, Muñoz P. INFECTIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS. *Infect Dis Clin North Am.* 1 juin 2001;15(2):335-61.
15. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2003;82(5):299-308.
16. Duchet-Niedziolka P, Hanslik T, Aouba A, Le Guern V, Guillevin L, Launay O. Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques. *Presse Médicale.* 1 févr 2009;38(2):243-50.
17. Hanslik T, Boulard JC, Baglin A. Vaccination et maladies immunologiques. *Rev Médecine Interne.* 1 janv 1996;17(1):17-20.
18. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2007;46(7):1157-60.
19. Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* août 2005;32(8):1473-80.
20. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 1 avr 2007;6(5):312-4.
21. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jönsson G, Skattum L, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine.* 22 juin 2017;35(29):3639-46.
22. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* sept 2002;46(9):2287-93.
23. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2008;46(9):1459-65.
24. Petri M. INFECTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Rheum Dis Clin N Am.* 1 mai 1998;24(2):423-56.
25. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Gènereau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* déc 2001;60(12):1141-4.
26. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14(11):903-6.
27. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 1 août 2005;192(3):377-86.

28. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. 1 août 2010;65(8):698-702.
29. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA*. 4 avr 2001;285(13):1729-35.
30. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and Safety of Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis or Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2002;34(2):147-53.
31. santé publique France ,INVS. INFECTIONS À PNEUMOCOQUE:Point sur les connaissances. 2017 oct.
32. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, Lin JD, Fedson DS, McBean AM, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA*. 22 oct 1997;278(16):1333-9.
33. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med*. 8 nov 1999;159(20):2437-42.
34. Cho B-H, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 5 déc 2013;31(50):6011-21.
35. Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. *Adv Ther*. avr 2014;31(4):392-409.
36. Haut conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations. 2014 déc.
37. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jönsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):271-9.
38. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 janv 2008;(1):CD000422.
39. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 janv 2013;(1):CD000422.
40. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 19 mars 2015;372(12):1114-25.

41. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 6 nov 2012;30(48):6802-8.
42. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 6 janv 2017;12(1):e0169368.
43. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 18 mars 2016;34(13):1540-50.
44. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. Corrigendum to "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50years of age and older: A systematic review and meta-analysis" [*Vaccine* 34 (2016) 1540–1550]. *Vaccine*. 25 juill 2016;34(34):4083-4.
45. Diao W-Q, Shen N, Yu P-X, Liu B-B, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 18 mars 2016;34(13):1496-503.
46. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F-W. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(1):e0146338.
47. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313-21.
48. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. déc 2011;63(12):3723-32.
49. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2006;45(1):106-11.
50. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. juill 2004;31(7):1356-61.

51. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):272-9.
52. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* mai 2007;34(5):952-7.
53. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2004;33(4):283-8.
54. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* juill 2014;66(7):1016-26.
55. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 30 oct 2013;15(5):R171.
56. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jørgensen CS, Kantsø B, Friis-Møller N. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol.* déc 2017;44(12):1794-803.
57. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jørgensen CS, Kantsø B, Friis-Møller N. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol.* déc 2017;44(12):1794-803.
58. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):64-74.
59. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111.
60. Heusele M, Clerson P, Guery B, Lambert M, Launay D, Lefevre G, et al. Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab. *Clin Rheumatol.* juin 2014;33(6):799-805.
61. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2011;70(6):909-20.

62. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R38.
63. Alten R, Bingham CO, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord.* 26 2016;17:231.
64. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 10 déc 2015;17:357.
65. Combe , Schaefferbeke. Etude de la réponse au vaccin pneumococcique chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et traités par abatacept. *Rev Rhum.* nov 2007;Vol 74(N° 10-11):1066.
66. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* mai 2014;24(3):511-6.
67. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* mai 2015;74(5):818-22.
68. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, Papp KAA, Bourcier M, Poulin Y, et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol JDD.* oct 2013;12(10):1122-9.
69. Gomez EV, Bishop JL, Jackson K, Muram TM, Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *Biodrugs.* 2017;31(6):545-54.
70. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* avr 2016;75(4):687-95.
71. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S, Svaerke Joergensen C, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus.* sept 2017;26(10):1072-81.
72. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus.* déc 2017;26(14):1483-90.
73. O'Dell J, Gilg J, Palmer et al. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. Decreased response while on methotrexate. *J Clin Rheumatol.* 1996;
74. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology*

[Internet]. [cité 16 nov 2018]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key208/5076446>

75. Snowden. IMMUNISATION OF IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES. *Top Rev.* juin 2007;12.
76. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabò H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of Immunosuppression on Immune Response to Pneumococcal Vaccine in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis.* 1 juin 2012;18(6):1042-7.
77. Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol.* déc 1985;12(6):1118-21.
78. Struijk GH, Minnee RC, Koch SD, Zwinderman AH, van Donselaar-van der Pant KAMI, Idu MM, et al. Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int.* nov 2010;78(9):934-40.
79. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation.* 27 nov 1998;66(10):1340-7.
80. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist C-A, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 6 juin 2015;17:151.
81. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, Danon S, Bensman A. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol.* 7 mars 2008;23(7):1107.
82. Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorensen RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy.* avr 1993;70(4):289-94.
83. Dufour S, Rivière S, Goulabchand R, Broner J, Konaté A, Rullier P, et al. Couverture vaccinale et facteurs influençant le comportement vaccinal des patients atteints de maladies auto-immunes et des professionnels de santé dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2017;38:A130-1.
84. Goulenok T, Chopin D, De Lastours V, Zarrouk V, Lepeule R, Fantin B, et al. Couverture vaccinale antigrippale et antipneumococcique dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2018;39(6):386-92.
85. Risso K, Naqvi A, Pillet S, Leplatois A, Pulcini C. [Insufficient pneumococcal vaccine coverage in adult inpatients at risk]. *Med Mal Infect.* juin 2010;40(6):341-6.
86. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mars 2016;83(2):155-9.

87. Middleton DB, Fox DE, Nowalk MP, Skledar SJ, Sokos DR, Zimmerman RK, et al. Overcoming barriers to establishing an inpatient vaccination program for pneumococcus using standing orders. *Infect Control Hosp Epidemiol.* nov 2005;26(11):874-81.
88. Assala M, Groh M, Blanche P, Vinter C, Cohen P, Le Guern V, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates in patients treated with corticosteroids and/or immunosuppressive therapies for systemic autoimmune diseases: A cross-sectional study. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mai 2017;84(3):365-6.
89. Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, Yazdany J. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):666-71.
90. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jönsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 19 mai 2015;17:124.
91. Vandenbos F, Gal J, Radicchi B. Couverture vaccinale grippale et pneumococcique dans un SSR de pneumologie. *Revue des Maladies Respiratoires.* nov 2013;30(9):746-51.
92. Delelis-Fanien AS, Séité F, Priner M, Paccalin M. Vaccine coverage against influenza and pneumococcal infections in patients aged 65 and over: a survey on 299 outpatients. *Rev Med Interne.* août 2009;30(8):656-60.
93. Gavazzi G, Wazieres B, Lejeune B, Rothan-Tondeur M. Influenza and Pneumococcal Vaccine Coverages in Geriatric Health Care Settings in France. *GER.* 2007;53(6):382-7.
94. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations Rapport 2012. HCSP; 2012.

VI. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 leurs 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

VII. Résumé

Introduction. Les infections à pneumocoque sont fréquentes et potentiellement graves chez les patients atteints de maladies inflammatoires en particulier auto-immunes traitées par immunosuppresseurs. Cette population de patients jugée à très haut risque infectieux est soumise à des recommandations vaccinales nationales. L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer la couverture vaccinale anti-pneumococcique au sein d'un hôpital de jour (médecine interne et maladies vasculaires) du centre hospitalier-universitaire de Bordeaux chez des patients traités par immunosuppresseurs.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et mono-centrique. Nous avons inclus 150 patients sur une période de 3 mois (février à avril 2018). Nous avons étudié la couverture vaccinale antipneumococcique et le temps écoulé entre la date de la vaccination par le vaccin 13-valents (VPC13) et le début du traitement initial afin d'estimer l'efficacité vaccinale selon le traitement utilisé selon les recommandations nationales de la haute autorité de santé.

Résultats. Parmi les 150 patients inclus dans l'étude présentant une indication à la vaccination anti-pneumococcique, la couverture vaccinale par le VPC13 était de 84 % et diminuait à 51 % pour le schéma vaccinal complet. Après ajustement de l'efficacité vaccinale en fonction de la date d'introduction du traitement seulement 31 % de la cohorte a pu bénéficier d'un schéma vaccinal complet optimal sur notre étude. Les résultats sont discutés avec les résultats de la littérature les plus récents.

Conclusion. Dans le prolongement des études actuelles la couverture vaccinale contre le pneumocoque reste insuffisante dans cette population de patients traités par des thérapeutiques immunosuppressives. L'amélioration de nos pratiques nécessite de trouver des solutions. Une voie d'amélioration est à notre sens, au-delà de la formation des prescripteurs, de la mise en œuvre d'une aide à la prescription informatique de la vaccination et à la surveillance du schéma vaccinal de manière plus optimale.

ABSTRACT

Introduction. Pneumococcal infections are frequent and potentially serious in patients with inflammatory diseases especially autoimmune immunosuppressed. This population of patients considered at very high risk of infection is subject to national vaccine recommendations. The main objective of this work was to evaluate the pneumococcal vaccination coverage in a day hospital (internal medicine and vascular diseases) of the University Hospital of Bordeaux in patients treated with immunosuppressants.

Methods. We carried out an observational, descriptive, retrospective and monocentric study. We included 150 patients over a period of 3 months (February to April 2018). We studied the pneumococcal vaccine coverage and the time elapsed between the date of vaccination with the 13-valent vaccine (PCV13) and the start of initial treatment in order to estimate the vaccine efficacy according to the treatment used according to the national recommendations of the High Authority of Health.

Results. Of the 150 patients included in the study with an indication for pneumococcal vaccination, PCV13 vaccination coverage was 84% and decreased to 51% for the complete vaccine regimen. After adjusting the vaccine efficacy according to the date of introduction of the treatment only 31% of the cohort was able to benefit from an optimal complete vaccine regimen on our study. The results are discussed with the most recent literature results.

Conclusion. In line with current studies, immunization coverage against pneumococcus remains insufficient in this population of patients treated with immunosuppressive therapies. Improving our practices requires finding solutions. In our opinion, there is a way to improve, beyond the training of the prescribers, the implementation of a help with the computerized prescription of the vaccination and the surveillance of the vaccination scheme in a more optimal way.

Mots clefs :

Vaccination, pneumocoque, antipneumococcique , immunodéprimé , auto immune , inflammatoire, couverture vaccinale