

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 072

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Médecine Générale

par

*Hajer LEJRI-EL EUCHI*

*Née le 27 février 1988 à Rennes*

---

Présentée et soutenue publiquement le *18 avril 2017*

---

**COUVERTURE VACCINALE ANTIGRIPPALE ET ANTI-PNEUMOCOCCIQUE CHEZ  
LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE AUTO-IMMUNE ET/OU  
INFLAMMATOIRE, TRAITES PAR BIOTHERAPIE, A LA REUNION, EN 2015**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe GASQUE

Madame le Docteur Vanessa PALMA

Madame le Docteur Céline BOUTON

Madame le Docteur Sandrine GAZAIGNES

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, service de médecine interne, CHU de Nantes**

Merci d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse.

Nos chemins ne s'étaient pas encore croisés au cours de mon cursus universitaire à Nantes mais vous m'avez accueilli avec bienveillance et m'avez fait l'honneur de lire et juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY**

**Praticien Hospitalier, service de médecine interne, CHU de Saint Denis de La Réunion**

Je souhaite te faire part de mes plus profonds remerciements pour m'avoir proposé et dirigé dans ce travail de thèse. On ne saurait espérer un meilleur guide : efficace, patient et bienveillant.

Merci de m'avoir tant appris lorsque j'ai eu le plaisir d'être interne dans ton service. Merci de m'avoir fait confiance par le passé et de me faire encore confiance à l'avenir.

## **A Monsieur le Professeur Philippe GASQUE**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, service d'immunologie, CHU De Saint Denis De La Réunion**

Mes remerciements tout particuliers sont pour vous, Professeur, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et ainsi sauver, littéralement, une thésarde en détresse !

J'espère que mon travail sera digne de votre attention.

## **A Madame le Docteur Vanessa PALMA**

**Chef de Clinique des Universités, Département de Médecine Générale de La Réunion**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail et en espérant que vous y retrouverez ce que j'ai voulu transmettre : ma profonde estime pour la médecine générale.

## **A Madame Le Docteur Céline BOUTON**

**Maître de Conférences des Universités, Département de Médecine Générale de Nantes**

Malgré les nombreuses sollicitations de la part de tant d'étudiants nantais, vous avez accepté de juger mon travail et c'est un honneur.

Merci pour vos enseignements durant mon troisième cycle de médecine générale à Nantes.

**A Madame le Docteur Sandrine GAZAIGNES**

**Assistante spécialiste dans le service des maladies infectieuses et tropicales unité d'immunologie,  
CHU de Saint Denis de La Réunion**

Merci pour ton enthousiasme et tes encouragements.

En espérant faire très prochainement ta rencontre et échanger de sujets passionnants !

Au Docteur CHIRPAZ de l'Unité de Soutien et Méthodologie de La Réunion. Merci pour ton aide précieuse.

Merci aux médecins m'ayant autorisée à inclure des patients de leur service et de m'avoir permis l'accès aux locaux et aux outils informatiques. Un merci tout particulier au Docteur Sophie OSDOIT, au Docteur Aurélie FOUCHER, au Docteur Patrice POUBEAU, au Docteur Nathalie SULTANT-BICHAT, Docteur Andry RANDRIANJOHANY, au Docteur Jean Luc YVIN pour m'avoir particulièrement aidé dans le recrutement.

A toutes les secrétaires que j'ai « embêté » mais qui m'ont tellement aidé !

Aux médecins et aux équipes soignantes des services de Médecine interne de St Denis et des Maladies infectieuses de St Pierre : un énorme merci pour cette année à vos côtés vous m'avez tant appris et avec le sourire toujours !

Au Docteur Bernard-Alex GAUZERE, pour votre amabilité, vos conseils et vos enseignements de médecine humanitaire et tropicale.

Au Docteur Aleth GUILLEMIN, Docteur Jean Yves GUILLET, Docteur Jacques FOUGERE et au Docteur Arnaud POYET-POULLET. Avec vous j'ai appris la médecine générale de la plus belle façon qu'il soit : dans la bonne humeur et la complicité. Un énorme merci à vous pour m'avoir si bien accompagné.

A tous les soignants, collègues internes et externes, médecins avec qui j'ai travaillé toutes ces années à Rennes, à Nantes, à la Réunion.

A ma maman. Tu n'as eu de cesse de m'encourager, durant toutes ces années, par tes mots, tes gestes, tes regards. Jamais je ne pourrais te rendre ce que je te dois.

A mon grand frère Mustapha, tu m'as protégé et tu me protèges encore par-delà les frontières. Quelle que soit la distance, jamais nos cœurs ne s'éloigneront, jamais le lien ne sera rompu.

A mon petit frère, Slim. Adeptes du jeu et du bon mot, souvent là pour me faire rire mais surtout toujours là pour m'écouter avec amour.

A ma sœur, Sarah Amina. Ma petite sœur qui est le plus souvent la grande sœur. Par ta maturité, ta ténacité, ta générosité, tu me portes encore et toujours plus haut. Quand je cherche vers qui me tourner et où me reposer c'est toi qui es toujours là.

A Marjorie, ma belle-sœur, si gracieuse et souriante, tu illumines notre famille.

A ma grand-mère qu'y reste toujours dans mes pensées.

A Louis mon filleul adoré.

A mes amis de toujours : Mathilde, on ne se quitte plus depuis nos 8 ans et pour cause tu es devenue la familia ! Merci pour ton soutien indéfectible. Juliette, à nos fous rires, à nos conversations interminables, merci de mettre ma vie en musique ! A Cyrielle, à nos aventures de collégiennes, même si on y est plus, il suffit de fermer les yeux pour y être comme si c'était hier !

A mes amis de la Faculté de Rennes : à Nolwenn et Charly, à nos heures de travail qui se transformaient souvent en fous rires, à Morgane, à Anne-Claire et nos souvenirs à la chorale, à Laure, Sam, Youri, Florence, Etienne et tous les autres ! Vive les Bretons !

A mes amis nantais : Laure, ton amitié fidèle est si précieuse ; Marie Laure, pour ta profonde joie de vivre même quand tu râles c'est pour de faux ! A Benoît mon fournisseur régulier en caramels au beurre salé ! A Perle futur grand docteur, agitatrice de conscience ! A GP, la lutte continue.

A La Réunion et toutes ces merveilleuses rencontres : à Jen mon ange gardien, à Maya et Romain, à Lulu et Batou mes infatigables aventuriers, à Laura mon petit bouchon, à Caro (RDV dans quelques années pour sûr !), à Criquette mon rayon de soleil, à Bruno mon électron libre, à Sébastien, à Poapi, à Eloïs, Gaëlla, Nassema, Marine, à Simon mon alter ego en plus brillant ! à Coline, Quentin, Germain, Alizée, Antoine Bardé et tous les autres!

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	1
TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....	8
PREAMBULE .....	10
INTRODUCTION .....	11
I    GENERALITES SUR LES MALADIES AUTOIMMUNES .....	11
A.    Physiologie du système immunitaire .....	11
1.    Définition .....	11
2.    Généralités .....	11
3.    Rôle du lymphocyte B.....	12
4.    Rôle du lymphocyte T .....	13
5.    La tolérance .....	14
B.    Auto-immunité .....	15
1.    Auto-immunité physiologique .....	15
2.    Auto-immunité pathologique .....	16
C.    Epidémiologie .....	20
D.    Principe de traitement.....	20
1.    Les corticoïdes.....	21
2.    Les immunosuppresseurs.....	21
3.    Les biothérapies .....	21
E.    Le risque infectieux dans les MAI .....	22
II    LA GRIPPE .....	22
A.    Composition et caractéristique du virus de la grippe.....	22
B.    Epidémiologie .....	23
C.    Présentation clinique .....	23
D.    Diagnostic.....	24
E.    Risque infectieux de la grippe chez les patients atteints de MAI .....	24
F.    Vaccin antigrippal.....	24
III    LE PNEUMOCOQUE .....	26
A.    Microbiologie.....	26
B.    Epidémiologie .....	26
C.    Diagnostic.....	27
D.    Risque d'infection pneumococcique chez les patients atteints de MAI .....	27
E.    Vaccin anti-pneumococcique .....	27
PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	30

METHODOLOGIE .....	31
I.  TYPE D'ETUDE ET METHODE .....	31
II. OBJECTIF PRINCIPAL.....	31
III. OBJECTIFS SECONDAIRES .....	32
A. Couverture vaccinale anti-pneumococcique.....	32
B. Perception et éventuelles limites à la vaccination côté patient .....	32
C. Perception et éventuelles limites à la vaccination côté médecin .....	32
IV. DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE.....	33
RESULTATS .....	34
I.  TAUX DE COUVERTURES VACCINALES.....	34
A. Les données patients .....	34
1. Recrutement.....	34
2. Caractéristiques générales des patients.....	34
B. Résultats des couvertures vaccinales.....	40
1. Taux de vaccination sur la population totale .....	40
2. Taux de vaccination en fonction des autres indications vaccinales validées .....	41
II. ANALYSE DES REPONSES AUX QUESTIONNAIRES.....	44
A. Questionnaires des médecins .....	44
1. Caractéristiques des médecins .....	44
2. Patientèle des médecins .....	44
3. Les médecins et les vaccins.....	45
B. Questionnaires des patients .....	53
1. Suivi, opinion et connaissance des patients sur les vaccins en général .....	53
2. Vaccination antigrippale.....	55
3. Vaccination anti-pneumococcique.....	60
4. Analyses complémentaires de la couverture vaccinale antigrippale par rapport aux réponses-patients.....	62
5. Analyses complémentaires de la couverture vaccinale anti-pneumococcique par rapport aux réponses-patients.....	67
DISCUSSION .....	70
I  FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	70
II LES VACCINATIONS ANTIGRIPPALE ET PNEUMOCOCCIQUE .....	71
III FREINS A LA VACCINATION .....	73
A. Côté médecins .....	73
B. Côté patients .....	75
CONCLUSION .....	78

BIBLIOGRAPHIE.....	80
ANNEXES .....	84
I    QUESTIONNAIRE MEDECIN SUR LA VACCINATION .....	84
II   QUESTIONNAIRE PATIENT SUR LA VACCINATION .....	86
SERMENT MEDICAL.....	89

# TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1 : Biothérapie en cours au moment de l'inclusion.....	37
Tableau 2 : Nombre de critères autre que l'âge chez les > 65 ans et vaccination antigrippale (effectifs).....	41
Tableau 3 : Nombre de critères chez les < 65 ans et vaccination antigrippale (effectifs).....	41
Tableau 4 : Nombre cas de pathologies indiquant la vaccination antigrippale selon l'âge .....	42
Tableau 5 : Vaccination anti-pneumococcique selon les autres indications validées .....	43
Tableau 6 : Proposition du vaccin antigrippal aux malades - comparaison des pratiques des spécialistes et généralistes.....	48
Tableau 7 : Réponses libres des médecins à propos de la vaccination antigrippale .....	49
Tableau 8 : Proposition de la vaccination anti-pneumococcique – comparaison des pratiques des spécialistes et généralistes.....	51
Tableau 9 : Réponses libres des médecins à propos de la vaccinations anti-pneumococcique.....	52
Tableau 10 : Association entre opinion des patients sur les vaccins et la vaccination antigrippale en 2015.....	62
Tableau 11 : Association entre la vaccination antérieure et la vaccination antigrippale en 2015 .....	64
Tableau 12 : Association entre conseil pour la vaccination antigrippale et vaccination en 2015.....	64
Tableau 13 : Association entre médecin prescripteur et vaccination antigrippale en 2015 .....	65
Tableau 14 : Association entre réception du courrier de la CPAM et vaccination antigrippale en 2015 .....	65
Tableau 15 : Association entre indication à la réception du courrier et vaccination antigrippale 2015 .....	66
Tableau 16 : Association entre l'indication à la réception du courrier de la CPAM et réception effective en 2015.....	66
Tableau 17 : Association entre la croyance du besoin ou non de vaccination antigrippale et la vaccination en 2015 .....	67
Tableau 18 : Association entre la peur du vaccin antigrippal et la vaccination en 2015 .....	67
Tableau 19 : Association entre l'opinion sur les vaccins et la vaccination anti-pneumococcique.....	68
Tableau 20 : Association entre conseil pour le vaccin et la vaccination anti-pneumococcique .....	69
Figure 1: Lignées cellulaires lymphoïde et myéloïdes .....	12
Figure 2 : Maturation des lymphocytes T et B .....	13
Figure 3 : Rôle des lymphocytes T helper .....	14
Figure 4 : Catégories socio-professionnelles des patients .....	35
Figure 5 : Distribution des MAI de l'ensemble des patients de l'étude .....	36
Figure 6 : Autres MAI ou inflammatoires associées .....	38
Figure 7 : Comorbidités justifiant d'une vaccination antigrippale systématique .....	39
Figure 8 : Comorbidités ne justifiant pas de la vaccination antigrippale systématique.....	40
Figure 9 : Indications vaccinales autres chez les < 65 ans.....	42
Figure 10 : Indication vaccinales autres chez les ≥ 65 ans .....	42
Figure 11 : Autres indications vaccinales contre le pneumocoque dans le groupe des patients vaccinés .....	44
Figure 12 : Pratiques vaccinales des médecins s'agissant de la grippe.....	46
Figure 13: Pratiques vaccinales des médecins généralistes s'agissant de la grippe .....	47
Figure 14 : Pratiques vaccinales des médecins spécialistes s'agissant de la grippe .....	47

Figure 15 : pratique des médecins s'agissant du pneumocoque .....	50
Figure 16 : Pratiques vaccinales des généralistes s'agissant du pneumocoque .....	50
Figure 17 : Pratiques vaccinales des médecins spécialistes s'agissant du pneumocoque .....	51
Figure 18 : Opinion des patients sur les vaccins .....	53
Figure 19 : Connaissance du mécanisme d'action des vaccins .....	54
Figure 20 : Professionnels et interlocuteurs privilégiés choisis par les patients pour les informer.....	55
Figure 21 : Moyens privilégiés choisis par les patients pour les informer.....	55
Figure 22 : Indication à la réception du courrier de la CPAM autre que la MAI .....	58
Figure 23 : Réception du courrier en fonction de la présence d'une indication vaccinale antigrippale autre que la MAI.....	59

# PREAMBULE

Les maladies auto-immunes représentent, par leur prévalence et par leur caractère chronique, un problème de santé publique. Ces pathologies peuvent être spécifiques d'organe ou systémiques, avec parfois une mise en jeu du pronostic vital. La cause de morbi-mortalité la plus importante, s'agissant de ces maladies, est l'infection. Les dysfonctionnements du système immunitaire, l'insuffisance d'organes parfois due à la progression de la maladie, les thérapeutiques immunosuppressives ou immunomodulatrices sont autant de raisons pour expliquer cette majoration du risque infectieux.

La vaccination est une thérapeutique ancienne qui a montré son efficacité dans la prévention de nombreuses maladies infectieuses, virales ou bactériennes. Pour certains vaccins, le recul est très grand pour affirmer leur bénéfice et leur innocuité.

Le sujet de la vaccination des patients atteints de maladies auto-immunes a longtemps été discuté. La nécessité d'assurer à ces malades une protection anti-infectieuse était mise en balance avec un supposé risque de non efficacité vaccinale et/ou un risque d'entraîner une poussée ou une aggravation de la maladie auto-immune.

Diverses sociétés savantes ou consensus d'expert (européens, américains) ont émis des recommandations favorables à la vaccination. En 2014, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié des recommandations précises s'agissant des immunodéprimés. Etaient concernés les patients atteints de maladies auto-immunes sous immunosuppresseurs et/ou biothérapie. Outre la mise à jour des vaccinations obligatoires, le HCSP précise l'importance de la vaccination antigrippale annuelle. Le schéma de la vaccination anti-pneumococcique a été revu et il est recommandé de réaliser deux injections (PREVENAR 13® puis PNEUMO 23® 8 semaines après).

Depuis l'émission de ces recommandations, on s'attendrait à une amélioration de la couverture vaccinale s'agissant de ces deux vaccins.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la couverture vaccinale antigrippale et anti-pneumococcique des patients atteints d'une maladie auto-immune et/ou inflammatoire sous biothérapie, à la Réunion, en 2015.

# INTRODUCTION

## I GENERALITES SUR LES MALADIES AUTOIMMUNES

### A. Physiologie du système immunitaire

#### 1. Définition

On parle véritablement de maladies auto-immunes depuis les études pionnières de Macfarlane Burnet en 1948. En effet, il commença à découvrir les mécanismes allant de l'auto-immunité naturellement existante, aux mécanismes pathologiques conduisant à la maladie clinique.

Depuis ces études on parle de « tolérance », terme qui fait référence à l'absence de réactivité immunologique spécifique envers un antigène. La tolérance la plus importante est celle envers les antigènes du soi.

L'auto-immunité est définie comme la rupture des mécanismes responsables de la tolérance et l'induction d'une réponse immunitaire contre les composants du soi. Depuis, on décrit une centaine de maladies auto-immunes (MAI) différentes.

#### 2. Généralités

Notre système immunitaire est divisé en deux grands volets d'action : le système immunitaire inné dit non-spécifique, et le système adaptatif ou acquis, dit spécifique. Le système immunitaire inné constitue notre première ligne de défense contre les agents infectieux alors que le système immunitaire adaptatif agit comme une seconde ligne et confère également une protection en cas de réexposition au même agent pathogène. Chacun de ces volets comprend des composants cellulaires et humoraux qui assurent les fonctions protectrices contre les pathogènes. Bien que ces deux volets de la réponse immunitaire aient des fonctions distinctes, ils sont en fait très interdépendants.

Les cellules du système immunitaire naissent dans la moelle osseuse et se répartissent en cellules myéloïdes et lymphoïdes qui se différencient selon deux voies différentes. Le progéniteur myéloïde donne naissance, dans la moelle osseuse, aux érythrocytes, aux plaquettes, aux neutrophiles, monocytes/macrophages ainsi qu'aux cellules dendritiques. Le progéniteur lymphoïde donne naissance aux lymphocytes NK, T et B.

Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par le biais de leur récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T). Concernant les maladies auto-immunes les principales cellules impliquées sont celle de l'immunité adaptative : Lymphocytes T et B. Les sections qui suivent détaillent la physiologie et les grandes fonctions de ces deux types cellulaires (1–3).

## Développement cellulaire

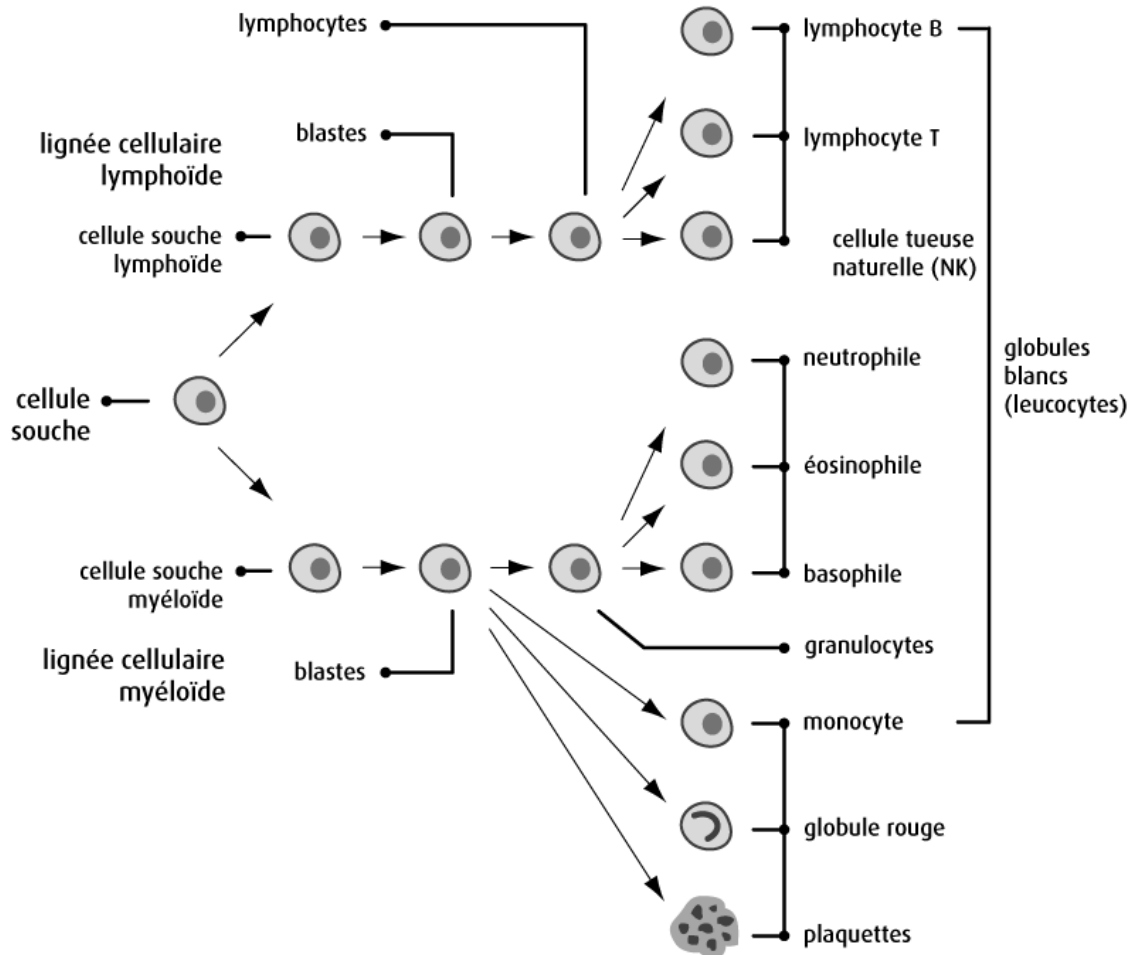


Figure 1: Lignées cellulaires lymphoïde et myéloïdes

### 3. Rôle du lymphocyte B

Le rôle majeur et bien connu du lymphocyte B, est de sécréter, en réponse à un antigène (Ag), un anticorps (Ac) qui est une protéine de type immunoglobuline (Ig).

La liaison antigène-anticorps permet une première défense en empêchant l'agresseur de se fixer à sa cible. Une fois le complexe formé, l'immunoglobuline peut avoir plusieurs fonctions effectrices dépendant de son type. Pour neutraliser et détruire l'agent agresseur, l'immunoglobuline peut se lier au complément ou activer certaines cellules telles les macrophages, les lymphocytes, les plaquettes, les basophiles.

De plus, le lymphocyte B peut être une cellule présentatrice d'antigène. Il est capable de dégrader un antigène en fragments peptidiques et de les présenter à d'autres cellules du système immunitaire et permettre la sécrétion de certaines cytokines.

#### 4. Rôle du lymphocyte T

Comme il a été vu précédemment dans la figure 1, le lymphocyte T vient d'une cellule souche lymphoïde de la moelle osseuse. Dans le thymus, il poursuivra sa maturation d'abord en cellule indifférenciée (thymocyte) qui exprime le CD4 et le CD8 à sa surface cellulaire, puis en lymphocyte T CD4+ ou CD8+.

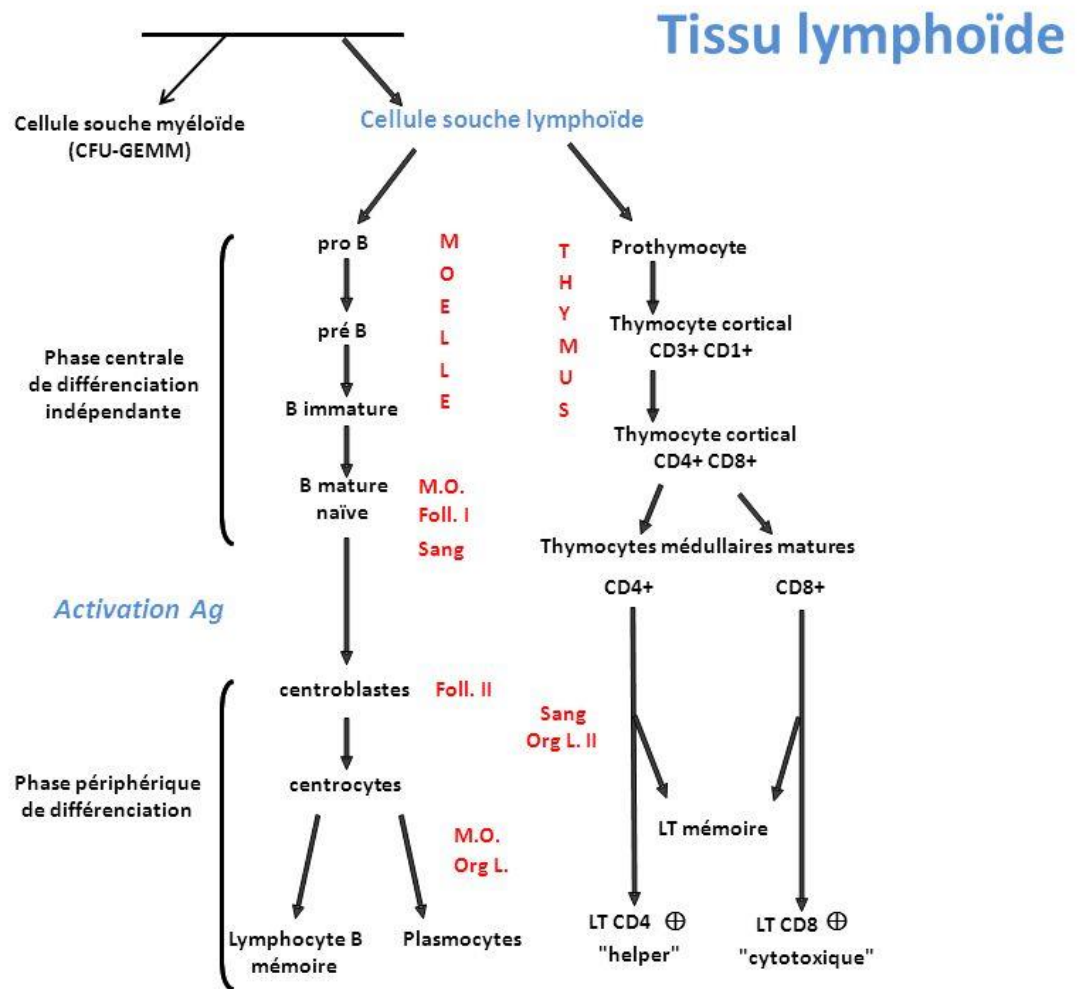


Figure 2 : Maturation des lymphocytes T et B

##### a) Le lymphocyte T CD4+ ou helper (LTh) ou auxiliaire

Ces lymphocytes sont dits « helper » ou « auxiliaires » car ils activent différentes cellules impliquées dans la réponse immunitaire spécifique.

Il existe plusieurs sous types de LTh qui ont chacun un rôle bien spécifique. Dans l'ensemble, les LTh sécrètent des cytokines. Certaines d'entre elles ont la faculté de recruter les macrophages et les

lymphocytes cytotoxiques pour une réponse immunitaire à médiation cellulaire ; d'autres pourront aider la transformation du lymphocyte B en plasmocyte sécréteur d'anticorps pour une réaction de type humorale.

En fonction de la nature de l'Ag, certaines cytokines seront sécrétées de façon majoritaire par rapport à d'autre. Le LTh permettra une réponse immunitaire plus adaptée et efficace contre l'Ag en cause.

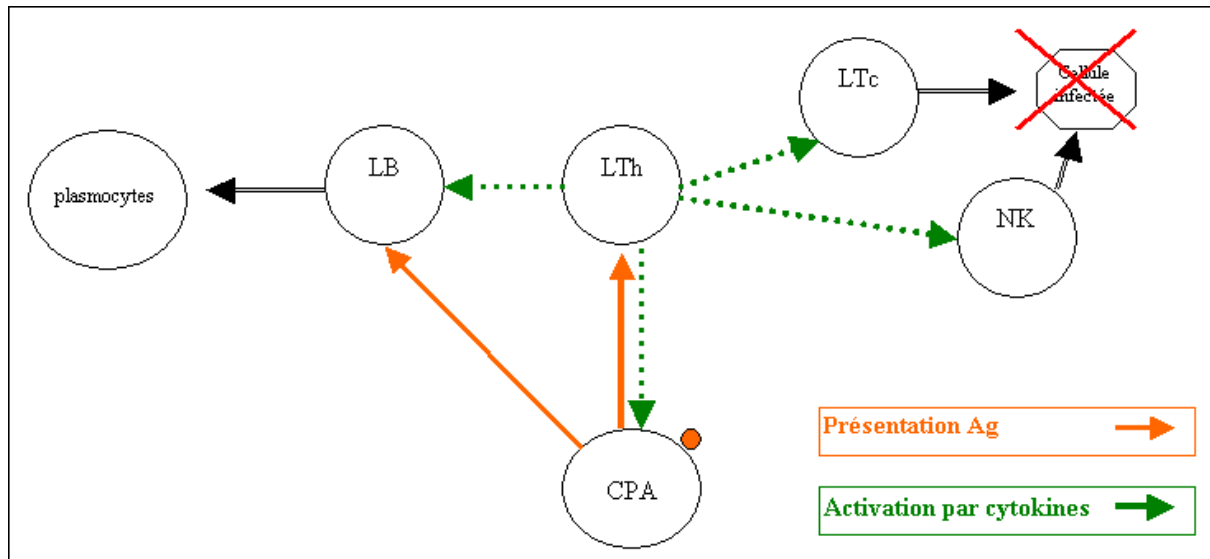


Figure 3 : Rôle des lymphocytes T helper

#### b) Le lymphocyte T CD8+ ou cytotoxique (LTc)

Le rôle de ce lymphocyte est de reconnaître les cellules infectées par un agent pathogène puis de provoquer leur mort cellulaire.

Un LTc activé exprime à sa surface des récepteurs de mort Fas Ligand (FasL). FasL se lie au récepteur Fas présent sur les cellules cibles. La liaison de Fas et de FasL induit leur apoptose. Le LTc sécrète le TNF alpha qui retrouvera son récepteur TNF présent sur les cellules cibles. Les récepteurs Fas et TNF lorsqu'ils rencontrent leur ligand, forment des trimères qui activent l'apoptose.

En plus de la mort par apoptose, le LTc possède de nombreux granules emplies d'enzymes de type perforine et granzyme. Ces enzymes endommagent fortement la membrane des cellules cibles entraînant la mort cellulaire (1-3).

#### 5. La tolérance

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance du soi et du non-soi. Concernant les lymphocytes, ils doivent être capables de reconnaître le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) leur présentant les antigènes du soi pour distinguer les antigènes étrangers et être en mesure de déclencher à ce moment une réaction appropriée.

La tolérance est un processus actif induit en réponse à un antigène. Cet antigène est appelé « tolérogène ». La tolérance est spécifique d'un tolérogène. Elle peut exister chez le lymphocyte B et/ou T.

Les mécanismes exacts de l'induction et du maintien de la tolérance ne sont pas encore bien compris mais il existe plusieurs hypothèses.

#### *a) La tolérance centrale ou la délétion clonale*

Les lymphocytes sont confrontés à des auto-antigènes au cours de leur développement. Ils rentreront en interaction avec les molécules du CMH au niveau du thymus pour les lymphocytes T et au niveau de la moelle osseuse pour les lymphocytes B. Les cellules ayant une faible affinité pour le couple Ag/CMH sont sélectionnées et les autres à forte affinité meurent par apoptose. Le même processus se fait pour les lymphocytes B lorsqu'ils interagissent avec des auto-anticorps solubles ou présentés par des cellules présentatrices d'antigène.

#### *b) La tolérance périphérique*

De même, l'objectif est d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs une fois les lymphocytes matures issus de la moelle et du thymus. Il existe plusieurs mécanismes périphériques à cette fin.

- La mort cellulaire par activation : les lymphocytes, après avoir exercé leurs fonctions, sont programmés pour mourir. Le lymphocyte activé présente à sa surface des récepteurs de mort qui entraîneront son apoptose.
- L'anergie clonale : elle rend les lymphocytes inactifs ou entraîne leur apoptose.
- Anticorps anti-idiotypiques : lors des processus de tolérisation, des anticorps anti-idiotypiques sont sécrétés. Ce sont des anticorps qui se fixent à une région spécifique d'un autre anticorps qu'on appelle un idiotype. Ces anticorps anti-idiotypiques peuvent donc contrer la réaction auto-immune en se plaçant entre le lymphocyte et l'antigène.
- Les cellules T régulatrices : il existe plusieurs populations différentes de lymphocytes T exerçant cette fonction régulatrice. Un des mécanismes régulateurs est la production de cytokines immunosuppressives telles que l'IL10 et de TGF  $\beta$ .

## B. Auto-immunité

### 1. Auto-immunité physiologique

Il existe une auto-immunité physiologique et non dommageable pour l'organisme, indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance. Elle met en jeu des auto-Ac naturels de type IgM dans la grande majorité des cas. Ils sont en mesure de reconnaître les composants du soi mais avec une faible affinité.

## 2. Auto-immunité pathologique

### a) *Les intervenants de la réponse auto-immune*

Les lymphocytes B et T auto-réactifs sont étroitement contrôlés chez un individu sain grâce au phénomène de tolérance périphérique. La levée de ces phénomènes de tolérance par des mécanismes pathologiques divers pourra conduire à leur activation. Les lymphocytes prendront pour cible un auto-antigène spécifique d'un organe ou d'un type cellulaire ou un auto-antigène ubiquitaire présent dans toutes les cellules. Les cellules dendritiques peuvent concourir à cette immunité pathologique en activant les cellules T et B (4,5).

### b) *Facteurs déclenchant, terrain*

#### (1) Les facteurs génétiques

L'apparition de plusieurs MAI chez un même individu ou au sein d'une même famille suggère qu'il existe bel et bien des facteurs génétiques en cause dans l'apparition de ces maladies. La concordance génétique entre jumeaux homozygotes est estimée entre 12 à 67 % (6).

De rares MAI sont dues à la défaillance d'un seul gène. Elles sont dites monogéniques. Elles sont en fait dues à des mutations génétiques au niveau de gènes impliqués dans les mécanismes de tolérance évoqués précédemment.

La majorité des MAI sont multigéniques. Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, appelé en anglais the human leucocyte antigen system (le système HLA), sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. C'est par la liaison à ces molécules du CMH (ou HLA) que le lymphocyte peut reconnaître un peptide antigénique présenté par la CPA. Une anomalie au niveau des gènes codant pour ces molécules du CMH entraîne donc des risques de développer des MAI. Par exemple, il a été montré l'association entre spondylarthrite ankylosante et le HLA B27 ou encore entre diabète de type 1 et le HLA DR3/DR4. Pour autant, aucune étude n'a pu montrer une quelconque valeur prédictive entre la présence de tel ou tel allèle HLA et l'apparition d'une MAI.

D'autres gènes en dehors des molécules du CMH peuvent être en cause comme les gènes codant pour le complément (C1q, C2, C4). Les déficits en complément sont notamment très associés au lupus érythémateux systémique (LES). Bien d'autres gènes peuvent être en cause comme les gènes codant pour des cytokines ou les immunoglobulines.

#### (2) Facteurs environnementaux

##### (a) Les agents infectieux

De nombreux agents infectieux ont été mis en évidence dans des modèles expérimentaux confortant ainsi certaines données cliniques. On peut citer en exemple des cas de lupus après infection à *Epstein Barr Virus* (7,8) ou encore les gastrites auto-immunes et *Helicobacter pylori* (9). La réponse auto-immune repose ici sur le « mimétisme moléculaire ». Certains Ag de l'agent infectieux partagent des épitopes communs avec des Ag du soi ce qui déclenche ou exacerbe une MAI.

Des études se penchent également sur le rôle du microbiote et son rôle régulateur et protecteur. En 1989, Strachan a souligné via des études épidémiologiques l'augmentation des MAI depuis l'amélioration des conditions d'hygiène (10). Ce concept nommé « hypothèse hygiéniste » ou « hypothèse de l'hygiène » suggère que la moindre exposition à certains agents pathogènes a modifié notre microbiote et a pu être en cause dans la physiopathologie des MAI. Certaines recherches suggèrent par exemple que le changement du microbiote précéderait voire conditionnerait l'apparition et le développement du diabète de type 1 par exemple (11).

#### (b) Les facteurs endocriniens

La nette prédominance féminine dans nombre de MAI suggère fortement un rôle des hormones sexuelles. De plus, ces maladies s'observent préférentiellement en période d'activité ovarienne. Le rôle parfois aggravant de la grossesse et de la contraception hormonale confirme l'importance des facteurs endocriniens, en particulier dans le lupus.

#### (c) Les rayons UV

Il est remarqué que les UV sont des facteurs déclenchant ou aggravant de MAI comme l'illustre le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. Par contre il existerait un lien inverse entre les UV et la sclérose en plaque (12).

#### (d) Les médicaments et les vaccins

Certains médicaments sont responsables de MAI comme le fameux lupus like-syndrome. Ce syndrome se déclenche suite à la prise de certains médicaments. A l'arrêt de la prise, le syndrome peut disparaître comme il peut perdurer.

La vaccination et le déclenchement de MAI reste l'objet de vifs débats et controverses. Il en résulte une grande incompréhension et inquiétude des patients. L'affection dysimmunitaire la plus décrite due aux vaccins est le syndrome de Guillain Barré. Il a pu être décrit de façon claire dans les suites du vaccin contre la grippe porcine en 1976 avec un risque relatif de 7,6. Aucun autre vaccin antigrippal n'a montré de surrisque particulier dans le déclenchement éventuel d'un Guillain Barré et ce risque est évalué à 1 sur 1 million (13).

Une grande polémique avait eu lieu en France à propos du risque de sclérose en plaque (SEP) après la vaccination contre l'hépatite B. En effet, entre 1991 et 1997, 35 cas d'épisodes de démyélinisation aigue ont été observés dans les 8 semaines suivant une injection du vaccin. Ces épisodes aigus étaient, dans leurs présentations clinico-biologiques et d'imagerie, concordant avec un potentiel premier épisode de SEP. La maladie a, par la suite, été confirmée dans la moitié des cas par la récurrence d'épisodes dans les 3 ans. La population atteinte était, certes une population vaccinée, mais il est à noter qu'il s'agissait d'une population très prédisposée au développement d'une SEP de par leur âge jeune et prédominance de femme et par le terrain familial très en faveur. Plusieurs études ont été menées pour évaluer le lien notamment deux études de grande échelle qui n'ont pas retrouvé de lien significatif (13-15).

Pour réellement établir un lien entre vaccination et MAI, il serait nécessaire de réaliser, de grandes études épidémiologiques ou des essais cliniques sur de très grands échantillons étant donné la rareté de ces événements. Ces essais sont difficiles à mettre en place d'un point de vue organisationnel et économique.

Dans l'absolu, on conçoit que la vaccination peut déclencher, dans de rares cas et chez des sujets au terrain prédisposé, l'entrée dans une MAI. La règle est d'éviter autant que possible de vacciner les patients pendant une poussée auto-immune bien que les données de déclenchement de poussées de MAI après vaccination soient très limitées et probablement équivalente aux taux de poussées d'une population de MAI non vaccinées (16).

(e) Les toxique (6,7)

Le tabagisme serait en relation avec le développement de plusieurs MAI : la polyarthrite rhumatoïde (PR), le LES, la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP), le syndrome de Gougerot Sjögren, les thyroïdites auto-immunes, la maladie de Crohn.

Plusieurs études ont rapporté un lien entre l'exposition aux cristaux de silice et la PR, le LES, la sclérodermie systémique et la SEP.

D'autres ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains solvants et le développement d'une sclérodermie systémique.

Certains additifs alimentaires seraient responsables de l'apparition d'une CBP en modifiant des antigènes mitochondriaux.

(f) La vitamine D

Vitamine D est un modulateur immunologique naturel jouant un rôle dans la croissance et l'apoptose cellulaire. Des études épidémiologiques ont montré que la diminution des taux de vitamine D était corrélée à un taux plus important de perte de tolérance immune et donc l'apparition de MAI (6).

c) Mécanisme lésionnel :

(1) Les auto-Ac

(a) Cytolyse de la cellule cible

Cette cytolysse peut se faire suite à l'activation du complément par interaction avec l'auto-anticorps, mécanisme en jeu dans les anémies hémolytiques, par exemple.

Elle peut être le fait des cellules phagocytaires, comme les monocytes ou macrophages qui ont la capacité de fixer la fraction cristallisable Fc des auto-anticorps. C'est le cas dans les thrombopénies auto-immunes.

Enfin, la cytolyse peut résulter de l'action des cellules Natural Killer (NK) qui, en se liant au fragment Fc des auto-anticorps vont libérer leurs granules lysosomiaux qui induisent la mort des cellules cibles. Ce mécanisme est appelé la « cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac » ou ADCC. Il est en jeu, entre autres, dans les myocardites auto-immunes.

#### (b) Modification de la fonctionnalité de l'Ag cible par l'Ac

Dans la myasthénie, par exemple, l'auto-anticorps se lie à sa cible, le récepteur à l'acétylcholine (ACH) à la surface cellulaire, et entraîne soit l'internalisation puis sa dégradation intracellulaire. De plus, l'auto-Ac en se liant au récepteur à l'ACH, va entrer en compétition avec l'ACH et bloquer le récepteur par encombrement stérique.

Dans d'autres cas, la liaison de l'auto-Ac à un récepteur va au contraire activer celui-ci. C'est le cas du récepteur à la TSH dans la maladie de Basedow.

L'auto-Ac peut lier des Ag solubles et perturber leurs fonctions. C'est le cas des anticorps anti-facteur intrinsèque dans la maladie de Biermer ou anti-insuline dans le diabète.

#### (c) Formation de complexes immuns

Les complexes immuns se forment soit dans la circulation puis se déposent au niveau des tissus soit directement dans les tissus où l'Ag se dépose. Ces complexes déclenchent l'activation du complément et la libération d'anaphylatoxines qui elles même recrutent des polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages. Les glomérulonéphrites observées au cours des LES sont un bon modèle de ce mécanisme.

### (2) Les effecteurs lymphocytaires T

Le diabète de type 1 est un exemple de ce genre de mécanisme lésionnel. Les lymphocytes T reconnaissent les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Les T CD4+ et CD8+ sont tous deux responsables et indispensables dans cette insulite. Cette maladie s'accompagne aussi de la production d'auto-anticorps (anti-insuline, anti îlots, anti-GAD) qui sont d'ailleurs utiles au diagnostic.

### (3) La composante inflammatoire des MAI

Elle accompagne presque constamment un processus auto-immun. La première phase est vasculo-exsudative. Elle est souvent brève et asymptomatique ou se traduit par un œdème rouge et chaud (comme lors d'une poussée de PR). La chronicisation entraîne souvent la formation d'un granulome inflammatoire et de fibrose. De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation. Entre autres, les cytokines qui ont un intérêt particulier puisqu'elles sont des cibles thérapeutiques de première importance comme le TNF alpha.

## C. Epidémiologie

Plusieurs études ont tenté d'établir la prévalence des MAI. Les taux évoqués sont aux alentours de 5 à 10 % selon plusieurs études dont une étude mondiale récente de 2015 de Ramos-Casals et al (17). Il existe vraisemblablement des disparités selon les régions du monde et selon les pathologies mais difficiles encore à définir.

En Europe, une méta-analyse regroupant des données de 1989 à 2008 montre des taux globaux de 7.6 à 9.4% s'agissant de 29 MAI étudiées (18).

La plupart des MAI sont classées dans les pathologies dites rares c'est-à-dire < 5 cas pour 10 000 habitants.

En général, dans les MAI, on observe un sex ratio en défaveur des femmes. Ce sex ratio varie selon les pathologies. Les écarts les plus importants sont décrits dans le syndrome de Gougerot Sjögren avec un sex ratio de 10/1. En revanche, la sarcoïdose et la maladie de Behçet ont un sex ratio de 1/1, tandis que les vascularites auto-immunes sont plus fréquentes chez l'homme.

Certaines MAI sont plus fréquentes dans certains groupes d'âge. Par exemple, les jeunes adultes sont atteints majoritairement par le LES tandis que les adultes d'âge mûr seront plus souvent atteints de sclérodermie ou de Gougerot Sjögren.

Concernant la prévalence des MAI en fonction des groupes ethniques, il est possible de retrouver des tendances. Ramos-Casals et al ont réalisé une méta-analyse au moyen de méga-données issues de google (17). Toutes les études épidémiologiques de > 1000 patients ont été collectées. Le but étant de comprendre les facteurs de risque notamment géographiques et ethniques des MAI. Cependant, on remarque que la majorité des études étaient réalisées dans les pays du « Nord ». C'est le cas par exemple, de toutes les études sur la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) ou le Behçet. De même, la majorité des études sur le Kawasaki ont été menées en Asie. Quelques enquêtes américaines et canadiennes montrent tout de même certaines tendances à savoir, comme par exemple, une prévalence plus importante de maladie de Kawasaki chez les asiatiques et une prédominance du LES chez les afro-caribéens. Néanmoins, il existe des facteurs confondants multiples en jeu.

Chez un même individu, il est observé l'association fréquente de MAI. Les études sont parfois contradictoires mais il est décrit certaines associations assez fortes. L'étude danoise de Eaton et al a voulu explorer ce domaine par une étude de tendance. Ils ont associé les MAI par paires, ont étudié leurs prévalences et leurs co-occurrences. Au total 465 paires de MAI étaient comparées : seules 12 associations étaient négatives (OR <1). Les connectivites étaient les pathologies AI comportant le plus de co-occurrences (19,20).

## D. Principes de traitement

L'objectif des traitements des maladies auto-immunes est de prévenir les poussées, de s'opposer à l'évolutivité des atteintes et ainsi préserver au maximum le pronostic vital et le pronostic fonctionnel des organes et l'impact sur la qualité de vie. Le traitement n'est généralement pas curatif mais suspensif.

Le traitement des MAI consiste en une stratégie d'immunomodulation et/ou d'immunosuppression non spécifique exposant à un potentiel surrisque infectieux qui limitent cette indication aux MAI sévères ou évolutives.

## 1. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires sur les lymphocytes, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils ont un rôle inhibiteur prépondérant dans la synthèse de cytokines. Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser les membranes cellulaires et se lier à des récepteurs intracellulaires. Ces complexes corticoïdes-récepteurs interagissent en intranucléaire avec les séquences régulatrices de transcription de gènes ou avec les facteurs de transcription pour inhiber ou activer la synthèse de médiateurs. Ils bloquent par exemple la synthèse des prostaglandines, des leucotriènes, de chimiokines et de nombreuses cytokines (notamment le TNF $\alpha$  et le GM-CSF). Ils bloquent aussi l'adhérence et l'extravasation leucocytaire. Ils induisent la synthèse de PAI-1 et TGF $\beta$  et à forte dose, ils entraînent l'apoptose des lymphocytes T.

En pratique, ils sont administrés par voie orale dans la majorité des cas ou par bolus intraveineux dans les cas sévères.

## 2. Les immunosuppresseurs

L'immunosuppression peut être obtenue à différents niveaux en bloquant la présentation de l'antigène, l'activation et la prolifération lymphocytaires, la migration lymphocytaire et/ou l'infiltration tissulaire par les lymphocytes activés. Les immunosuppresseurs peuvent être classés selon leur mécanisme d'action.

On peut citer les inhibiteurs de la transcription ou de l'action des cytokines comme la ciclosporine A et la rapamycine. Certains médicaments tel l'azathioprine ou le méthotrexate, ont une action antiproliférative sur les lymphocytes (médicaments inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques, antifoliques ou alkylants). (21)

## 3. Les biothérapies

### a) Définition et généralités

Les biothérapies consistent à utiliser des molécules biologiques actives (protéines, ADN, ARN...) ou des cellules pour exercer un effet thérapeutique.

L'immunothérapie consistant à utiliser des éléments du système immunitaire pour exercer un effet thérapeutique. Par exemple, on peut citer la sérothérapie dont l'objectif est de neutraliser rapidement un agent pathogène grâce à l'injection d'anticorps. Historiquement, elle représentait un traitement passif des maladies infectieuses. Aujourd'hui, elle conserve de rares indications comme la prévention d'une contamination accidentelle par le virus de l'hépatite B ou la prévention du tétanos lors d'une plaie à risque chez un sujet non vacciné. Elle expose au risque de maladie sérique liée à la formation de complexes immuns.

On s'attachera uniquement à discuter des thérapies utilisées dans les maladies auto-immunes.

### b) Les anticorps monoclonaux

A côté des immunoglobulines polyvalentes, il existe des Ac spécifiques vis-à-vis d'une cible déterminée. Ces Ac peuvent être d'origine humaine, équine, murine ou chimérique. Ils sont issus de la production spécifique d'un seul clone de lymphocyte B. Les Ac murins sont très peu utilisés car trop immunogène ou trop immunodépresseurs. Il existe des anticorps chimériques « -ximab », humanisés « -zumab » ou humains « -mumab ». La dénomination internationale « mab » signifie anticorps pour Monoclonal AntiBody. (22)

L'objectif des Ac monoclonaux est la neutralisation ciblée :

- D'un Ag circulant ou soluble comme les anti-TNF dans la maladie de Crohn ou la PR.
- D'un Ag membranaire ou d'un récepteur comme l'anti VLA-4 (TYSABRI) dans la SEP.

### E. Le risque infectieux dans les MAI

Les patients atteints de MAI ou inflammatoires semblent présenter un risque accru aux infections. Ceci pour plusieurs raisons : de par les mécanismes dysimmunitaires en cours dans leur MAI, par des déficiences d'organe dues à l'évolution de la maladie (insuffisance rénale...), l'immunodépression induite par les thérapeutiques.

S'agissant de la grippe, les sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire sont plus à risque d'infection sévère. On comprend donc que les MAI sont un surrisque de fait.

Nous développerons le cas de la grippe et du pneumocoque dans les chapitres ci-après.

## II LA GRIPPE

### A. Composition et caractéristique du virus de la grippe

Le virus de la grippe est un virus de type *Myxovirus Influenzae* appartenant au groupe des orthomyxoviridae, caractérisés par un génome segmenté composé d'ARN simple brin.

Ils se répartissent en 3 types A, B et C en fonction de leur nucléoprotéine.

Les sous-types de virus grippaux A sont déterminés par l'activité hémagglutinine (HA) ou neuraminidase (NA) que présentent les glycoprotéines d'enveloppe. Les taux de mutation élevés de ces virus contribuent à la grande variabilité des antigènes HA et NA. Des mutations mineures, à l'origine de changements de faible ampleur (« dérive antigénique »), se produisent souvent au niveau du gène de l'hémagglutinine (HA). La dérive antigénique fait que le virus n'est pas reconnu par notre système immunitaire d'une année à l'autre, d'où des flambées de grippe saisonnière.

Les virus de la grippe B peuvent être divisés en 2 principaux groupes, ou lignées, appelés les lignées B/Yamagata et B/Victoria. Ils ne sont pas classés en sous-types.

Le virus grippal de type C n'est que très rarement détecté et ne cause généralement que des infections bénignes.

## B. Epidémiologie

La grippe est une maladie infectieuse hautement contagieuse. Elle sévit à l'échelle mondiale, avec une prévalence annuelle estimée à 5-10% chez l'adulte et à 20-30% chez l'enfant. Ces épidémies annuelles sont responsables, sur le plan mondial, d'environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès par an.

Les populations à risque selon l'OMS sont : les femmes enceintes, les enfants de 6 à 59 mois, les personnes âgées et les individus de tout âge présentant certaines affections chroniques, ainsi que les agents de santé.

La plupart des décès associés à la grippe, dans les pays industrialisés, surviennent effectivement parmi ces personnes à risque et surtout les plus de 65 ans. Dans les pays en voie de développement, les statistiques sont moins fiables. Néanmoins, l'OMS estime que 99 % des décès d'enfants de moins de 5 ans atteints d'infections des voies respiratoires inférieures associées à la grippe surviennent dans les pays en développement.

Selon l'OMS, la grippe constitue un problème de santé publique de par un niveau élevé d'absentéisme au travail et des pertes de productivité et par l'engorgement massif des dispensaires et des hôpitaux lors des épidémies (23).

La grippe évolue par épidémies saisonnières et parfois par pandémies. A ce jour, seuls les virus grippaux de type A ont été à l'origine de pandémies. Celles-ci interviennent tous les 10-40 ans. Parmi ces pandémies historiques, on se souvient de la plus sévère, la « grippe espagnole » survenue en 1918, causant au moins 20 à 40 millions de morts. Des pandémies moins sévères sont apparues en 1957 (« grippe asiatique ») et en 1968 (« grippe de Hong Kong »). En 2009, des flambées d'ampleur mondiale dues à une souche A(H1N1) rebaptisée A(H1N1)pdm09 ont atteint des proportions pandémiques, même si elles ont évolué progressivement, par la suite en 2010, vers un schéma saisonnier.

Dans l'hémisphère nord, le pic épidémique a lieu en hiver ; en France métropolitaine, entre novembre et janvier. Dans les régions tropicales, la grippe peut frapper tout au long de l'année et déclencher des flambées de manière plus irrégulière.

A la Réunion, il existe souvent deux pics épidémiques : un lors de l'hiver austral de juin à août et l'autre, moins important, de novembre à décembre. Ce deuxième pic est dû aux échanges avec la métropole notamment durant les périodes de vacances scolaires soit en plein milieu de l'épidémie métropolitaine. La campagne vaccinale de prévention débute, à la Réunion, dès le mois d'avril. Depuis 2015, le vaccin antigrippal hémisphère sud est homologué pour la Réunion.

## C. Présentation clinique

La grippe saisonnière se caractérise par l'apparition brutale d'une forte fièvre, de toux (généralement sèche), de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires, de malaise général, de maux de gorge et d'écoulement nasal. La toux peut être grave et durer jusqu'à 2 semaines et plus.

La période d'incubation est d'environ deux jours. La plupart des sujets guérissent en une semaine sans avoir besoin de traitement médical. Mais la grippe peut entraîner une maladie grave ou un décès chez les personnes à haut risque.

Les pneumonies bactériennes secondaires causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* sont des complications fréquentes de la grippe, en particulier chez les patients à risque. La vaccination contre le pneumocoque ou la prise en charge des cas de maladie grave avec des antimicrobiens peut permettre de réduire la mortalité résultant des infections respiratoires associées à la grippe.

#### D. Diagnostic

Le diagnostic étiologique de grippe, en particulier pour les cas sporadiques, requiert une confirmation en laboratoire car les symptômes de cette maladie sont difficiles à distinguer de ceux causés par plusieurs autres agents infectieux. Parmi les tests diagnostiques de la grippe figurent la culture virale, des tests antigéniques rapides, des épreuves d'immunofluorescence, la technique transcription inverse – amplification génique (RT-PCR) en temps réel et le test d'inhibition de l'hémagglutination (HI). Les tests de diagnostics rapides peuvent détecter les virus grippaux de type A et/ou B en 30 minutes. La spécificité de ces tests est de 90-95% environ et leur sensibilité de 50-70% environ par comparaison avec la culture virale ou la RT-PCR. Néanmoins, cette sensibilité est variable : en général meilleure chez les enfants que chez les adultes et meilleure pour la grippe A que pour la grippe B.

#### E. Risque infectieux de la grippe chez les patients atteints de MAI

The European League Against Rheumatism (EULAR) s'est penchée sur la question des risques infectieux de façon générale afin d'établir des recommandations vaccinales. Pour cela, une revue de la littérature (MEDLINE) a été menée en 2009-2010 incluant toutes les données des méta-analyses, des essais randomisés, des études observationnelles. Une des questions était de savoir si les prévalences des infections pour lesquelles un vaccin est disponible, sont augmentées chez les sujets atteints d'une MAI ou inflammatoire et spécifiquement ceux sous traitements immunomodulateurs (24).

S'agissant de la grippe, deux études ont été trouvées. Elles s'appuyaient sur une population de plus de 65 ans. Parmi ces plus de 65 ans, ceux étant les plus à risque étaient ceux atteints d'un rhumatisme inflammatoire, d'une IRC, d'une vascularite, d'une coronaropathie et d'une démence. Comparativement au plus de 65 ans non malades, l'OR était à 1,56.

#### F. Vaccin antigrippal

Le moyen le plus efficace de se prémunir de la grippe ou d'éviter une issue grave est la vaccination. Des vaccins sûrs et efficaces existent et sont utilisés depuis plus de 60 ans.

En France, on utilise un vaccin inactivé par voie intramusculaire. Le vaccin est préparé à partir de cultures cellulaires qui contiennent le virus et dont on extrait des fragments inactivés et purifiés. Le vaccin est trivalent : il comprend 2 souches de virus influenza de sous-type A et 1 de sous-type B. La

composition est actualisée chaque année selon les recommandations de l'OMS. Ces recommandations sont émises en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud.

L'OMS a défini des populations à risque de grippe grave : les femmes enceintes à n'importe quel stade de leur grossesse ; les enfants de 6 mois à 5 ans ; les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) ; les personnes souffrant d'affections chroniques ; les agents de santé.

Le Haut Conseil de Santé Publique a précisé, dans un rapport paru en 2014, les recommandations pour les patients immunodéprimés (25). Il s'agit des aspléniques ; des patients atteints du VIH ; des transplantés d'organes solides ; des greffés de cellules souches hématopoïétiques ; les patients traités par chimiothérapie ; les patients atteints de MAI ou inflammatoires traités par immunosuppresseurs, corticothérapie ou biothérapie ; les patients atteints de déficits immunitaires héréditaires.

Les caisses d'assurances maladie ont donc défini des groupes à risque recevant une invitation à la vaccination de manière systématique et annuelle par courrier postal (26). Les patients concernés par cette invitation sont les sujets de plus de 65 ans, ceux atteints d'une maladie respiratoire chronique, ceux atteints de certaines ALD notamment l'insuffisance rénale et les cardiopathies sévères. Les sujets atteints d'une MAI ou inflammatoire devraient également être concernés. Les femmes enceintes, les personnes dans l'entourage d'un nourrisson à risque de moins de 6 mois et ceux atteints d'obésité morbide ( $>40\text{kg/m}^2$ ) peuvent obtenir une prescription du vaccin et se faire rembourser entièrement par la suite.

Plusieurs études ont été réalisées auprès des patients atteints de MAI afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination antigrippale.

L'efficacité clinique est jugée sur la diminution du nombre de cas de grippe notamment du nombre de cas de grippe grave ou compliquée d'une surinfection bactérienne.

L'efficacité immunologique est évaluée par la mesure du taux sériques d'anticorps anti-hémagglutinines (anti-HA) dirigés contre chacune des trois souches utilisées dans les vaccins antigrippaux. Ces dosages sont réalisés avant puis 3 à 4 semaines après la vaccination. Les paramètres suivant sont utilisés :

- Le taux de séroprotection qui correspond au pourcentage de patients vaccinés ayant un taux d'Ac anti-HA supérieur ou égal au  $1/40^e$ .
- Le taux de séroconversion qui correspond à une augmentation du titre d'Ac anti-HA d'un facteur au moins égal à 4 après vaccination.

Il est admis que les taux protecteurs sont  $>1/40^e$  chez les sujets sains sauf pour le sujet âgé chez qui parfois de tel taux ne sont pas suffisant.

Ces études d'efficacité immunologique ont été réalisées principalement chez des personnes souffrant de LES. Les malades pouvaient avoir un taux de séroconversion de 30 % plus faible que les non-malades. Les facteurs associés à une plus faible immunogénicité était : l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique, les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes (27).

Une dizaine d'études ont évalué la réponse immune au vaccin antigrippal chez des patients atteints de PR sous biothérapie (anti-TNF). Duchet-Niedziolka et al. en ont fait une synthèse en 2011 : dans certaines études, l'anti TNF ne semblait pas diminuer l'immunogénicité vaccinale et dans d'autres, il était retrouvé une immunogénicité satisfaisante mais significativement diminuée chez les patients recevant l'anti-TNF. (27)

Par contre, il a été observé une réponse immune vaccinale très diminuée en cas de traitement par RITUXIMAB y compris à distance du traitement (27–29).

Dans les autres MAI, il existe peu d'études de la sorte. Les rares qui ont été réalisées ont cette même tendance à montrer une réponse immune vaccinale plutôt diminuée dans la population des patients atteints d'une MAI versus sujets sains (27).

Dans ces mêmes populations, très peu d'études sur l'efficacité clinique du vaccin antigrippal sont disponibles. Une étude menée chez 78 lupiques et 51 PR a comparé la survenue d'infections respiratoires auprès des patients vaccinés et non vaccinés contre la grippe. Elle a montré une diminution des infections respiratoires dans le groupe des vaccinés dans l'année qui suit (30).

Il est à noter que la tolérance du vaccin, auprès de ces malades, était bonne dans l'ensemble des études. Il n'y avait notamment pas plus de poussées de la MAI. Les études étaient réalisées néanmoins sur de petits effectifs et surtout dans des populations atteintes de SEP, de sclérodémie systémique, de granulomatose de Wegener et de LES (24).

### III LE PNEUMOCOQUE

#### A. Microbiologie

Il s'agit d'une bactérie, *Streptococcus pneumoniae*, commensale de l'oropharynx chez 20 à 30 % de la population générale.

C'est un cocci à Gram positif de la famille des Streptococcaceae qui se dispose en diplocoque ou en courte chaînette. A la culture, il est aéro-anaérobie et alpha-hémolytique.

Sa virulence réside principalement dans sa capacité à échapper au système immunitaire de l'hôte grâce à sa capsule lui permettant également de résister à la phagocytose. De plus, il possède une activité cytotoxique directe vis-à-vis des cellules respiratoires et endothéliales par la sécrétion de pneumolysine exerçant son mécanisme pathogène par liaison au fragment Fc des Ig et par fixation au fragment C1q du complément.

#### B. Epidémiologie

Le pneumocoque est de loin le germe plus souvent en cause dans les infections bactériennes de type méningites, pneumonies et otites moyennes aiguës. Il est aussi un pourvoyeur de sinusites, d'ethmoïdites, d'exacerbations de bronchites chroniques et de bactériémies.

Le pneumocoque est en cause dans 14.5 millions de pneumonies dans le monde faisant 1 million de décès. Il s'agit de la première cause de mortalité infantile.

Les groupes à risque sont :

- Les immunodéprimés : aspléniques ou hypospléniques ; patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ; les patients infectés par le VIH ; les patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; les patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques;

les patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une MAI ou inflammatoire chronique ; les patients atteints de syndrome néphrotique.

- Les patients présentant une brèche ostéoméningées ou candidats à des implants cochléaires.
- Les patients à risque du fait d'une maladie sous-jacente : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; maladie respiratoire chronique ; insuffisance rénale ; hépatopathies chroniques de toutes origines ; diabète.

### C. Diagnostic

A partir des hémocultures, on se base sur l'aspect des colonies qui seront alpha-hémolytiques et sensibles à l'optochine dans 90 à 95 % des cas. De plus, en présence de sels biliaires, on obtient une lyse des capsules du pneumocoque et l'éclaircissement immédiat du bouillon.

On peut également faire une recherche des antigènes solubles par immunochromatographie, « BinaxNow », technique validée pour les urines et LCR mais pas pour liquide pleural et pour les hémocultures. La sensibilité est de 86% à 90% et la spécificité de 71% à 94%.

Des techniques de biologie moléculaire peuvent être utilisées également.

### D. Risque d'infection pneumococcique chez les patients atteints de MAI

Les études disponibles sont surtout à propos de sujets atteints de LES. Elles ont été reprises dans la méta-analyse de l'EULAR de Van Assen et al., déjà suscitée (24). Une revue de la littérature de Duchet-Niedziolka et al. décrivait plusieurs études montrant un taux d'infections invasives à pneumocoque significativement plus élevé qu'en population générale et d'autant plus si les malades avaient été traités par immunosuppresseurs ou corticothérapie intraveineuse pour le lupus (risque 3 à 4 fois plus élevé que pour les autres lupiques). Ces différentes études montrent un taux d'infections invasives à pneumocoque de l'ordre de 2 à 5 % des patients atteints de LES (31). Une étude rétrospective de 2012 au Royaume-Uni a repris les données au sein de deux hôpitaux (de 1963 à 2008 pour l'un et de 1999 à 2008 pour l'autre). Les résultats étaient concordants s'agissant des deux sources de données. Ils trouvaient un ratio d'infections invasives à pneumocoque plus élevé chez les patients atteints d'une MAI par rapport aux sujets sains (maladie d'Addison, anémie hémolytique auto-immune, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, lupus, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde ...) (32).

### E. Vaccin anti-pneumococcique

En France, deux types de vaccins anti-pneumococcique sont disponibles :

- Un vaccin polysaccharidique à 23 valences (PNEUMO 23®) qui induit une réponse du lymphocyte B mais pas de réponse mémoire T-dépendante. Il possède l'AMM chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Il couvre 23 sérotypes qui sont en cause dans 82 à 91 % des infections pneumococciques. Selon les études, l'efficacité préventive de ce vaccin à 23 valences serait de 50 à 70 % (33). L'efficacité vaccinale serait plus faible chez l'immunodéprimé. Après vaccination, les anticorps sont détectables pour une durée de cinq ans chez l'adulte et de trois

ans chez le sujet âgé de plus de 80 ans. Ce vaccin n'induit pas d'immunité muqueuse et ne modifie donc pas le portage pharyngé.

- Un vaccin conjugué (polysaccharidique + fraction protéique) à 13 valences (PREVANAR 13®) ayant l'AMM chez l'enfant dès l'âge de 2 mois, chez l'enfant de plus de 5 ans n'ayant pas été vacciné et chez l'adulte en association avec le PNEUMO 23®. L'association du composé peptidique aux saccharides permet d'induire une réponse des lymphocytes B dépendante des lymphocytes T mémoires et entraîne ainsi une immunité humorale prolongée. Il déclenche une réponse immune au niveau des muqueuses du rhinopharynx et donc réduit le portage rhinopharyngé.

L'impact de la vaccination de masse contre le pneumocoque a été de réduire très fortement les infections invasives les plus graves y compris les souches résistantes liées aux sérotypes vaccinaux. Cela a permis la réduction partielle des otites moyennes aiguës ainsi que du portage nasopharyngé des souches de pneumocoques résistants aux antibiotiques usuels. Néanmoins, le risque est l'accroissement du portage et des infections invasives ou non invasives par des pneumocoques non vaccinaux qui pourraient être résistants aux antibiotiques usuels.

Dans la population qui nous préoccupe, on peut se demander quelle est l'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique en sachant que la réponse immunitaire pourrait être moindre chez les immunodéprimés. Duchet-Niedzolka et al. ont rapporté, dans leur revue de la littérature en 2009, plusieurs études sur des patients lupiques ou atteints de PR : leurs taux de séroconversion étaient plus faibles par rapport au sujets sains d'autant plus si le LES était sévère avec atteinte rénale et si les patients étaient sous immunosuppresseurs (34).

Les études d'efficacité clinique sont moins nombreuses que celle de l'efficacité immunologique. Une étude espagnole de Sangil et al., réalisée en 2015, a analysé l'évolution des infections pneumococciques invasives depuis la mise en place des vaccins conjugués à 7 puis à 13 valences (PREVENAR®) notamment chez les sujets immunodéprimés (dont des patients sous immunosuppresseurs et biothérapies). 799 cas d'infection invasive à pneumocoque ont été inclus. 25,5% d'entre eux étaient considérés comme immunodéprimés (sous immunosuppresseurs, biothérapie, chimiothérapie ou corticothérapie au long cours, hémodialysés, neutropéniques, séropositif pour le HIV). Globalement, l'incidence des infections invasives à pneumocoque a diminué de 60 % de 1999 à 2014 : nombres de cas d'infections invasives passant de 20/100 000 à 8/100 000 cas par an tous patients confondus. Chez les immunodéprimés, l'incidence des pneumonies à pneumocoque a significativement diminué de 1999 à 2014. Dans l'ensemble de la population incluse, la proportion d'infections dues à un sérotype couvert par le vaccin conjugué à 7 valences a diminué significativement de 48,9% à 12,5% ; pour celui à 13 valences, les taux sont passés de 78,7% à 40,6%. La mortalité restait néanmoins stable à 13,1%. Le nombre de pneumocoques résistants aux pénicillines a diminué de 38% en 1999 à 11% en 2014. Dans cette étude, la couverture vaccinale pour le vaccin conjugué à 7 valences était de 21,6% des patients non-immunodéprimés et 28,8% des immunodéprimés ; pour le vaccin à 13 valences, 64,5% des non-immunodéprimés versus 56,6% des immunodéprimés (34).

L'innocuité du vaccin semble assurée pour ces 2 vaccins, polysaccharidique et conjugué. Il n'est pas retrouvé notamment de poussée de la MAI suite à une vaccination (32).

En 2014, le Haut Conseil de Santé Publique a recommandé la vaccination en deux injections (PREVENAR 13® puis PNEUMO 23® deux mois après) pour les patients traités par immunosuppresseurs, par corticothérapie et/ou par biothérapie (25).

## PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous avons donc exploré le contexte de notre sujet, à savoir les pathologies auto-immunes et leurs thérapeutiques et notamment, pour ce qui nous intéresse, les biothérapies.

Nous avons décrit les risques infectieux, dorénavant bien connus, auxquels sont exposés ces malades. Nous avons volontairement axé notre étude sur la problématique de la grippe et du pneumocoque, d'une part pour leur fréquence et leurs comorbidités en faisant d'eux un problème de santé publique sur le plan mondial, et d'autre part du fait que des vaccins existent et pourraient prévenir les conséquences parfois graves de ces pathologies infectieuses.

Devant ces constatations, la France a émis ses propres recommandations rejoignant les recommandations européennes et internationales. Les sujets traités pour une MAI, et notamment par biothérapies, entrent désormais dans les indications de la vaccination antigrippale annuelle systématique et de la vaccination anti-pneumococcique par un schéma en deux injections (PREVENAR 13® et PNEUMO 23® deux mois après).

C'est ainsi que nous avons cherché à évaluer la couverture vaccinale antigrippale de l'hiver austral 2015 et la couverture vaccinale anti-pneumococcique, auprès d'un échantillon de malades atteints de MAI et sous biothérapie, à la Réunion.

Les objectifs secondaires étaient d'explorer les limites à la vaccination afin d'améliorer nos pratiques.

# METHODOLOGIE

## I. TYPE D'ETUDE ET METHODE

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, descriptive et transversale. Le recueil a été prospectif.

L'étude était multicentrique. Les patients ont été recrutés dans les quatre centres hospitaliers de la Réunion : le centre hospitalier Félix Guyon à St Denis (CHU), le groupe hospitalier sud Réunion à St Pierre (CHU), le groupe hospitalier est Réunion à St Benoît et le centre hospitalier Gabriel Martin à St Paul.

L'étude était anonyme. Un numéro a été attribué à l'inclusion de chaque patient.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- un âge > 18 ans ;
- une MAI ou inflammatoire chronique bénéficiant d'un traitement par biothérapie instaurée avant le mois de mai 2015 compris ;
- un suivi spécialisé en partie ou entièrement assuré par le milieu hospitalier.

La population étudiée était donc une population réunionnaise. Rares étaient les patients ayant un suivi partagé entre la Réunion et la métropole. Certains patients avaient en plus du suivi hospitalier, un spécialiste libéral.

Etaient exclus les patients ayant une biothérapie instaurée après mai 2015 et ceux dont le traitement par biothérapie a été interrompu au cours de la période de recrutement.

Les patients ont été recrutés dans différents services concernés par l'usage de biothérapies pour maladies auto-immunes : les services de médecine interne, de gastro-entérologie, de rhumatologie, de dermatologie de ces centres hospitaliers.

Le recrutement a été réalisé soit en entretien direct avec le patient à l'occasion d'un séjour en hospitalisation de jour, en hospitalisation continue, ou en consultation. Il lui était demandé son autorisation pour l'inclusion dans l'étude ainsi qu'un questionnaire à son intention.

Nombres de patients ont été contactés par téléphone afin d'obtenir leur autorisation pour l'inclusion et leur proposer un questionnaire patient. Une liste des patients atteints d'une MAI et traités par biothérapie a pu être obtenue grâce à la codification et au département d'informatique médicale.

## II. OBJECTIF PRINCIPAL

Il s'agissait d'évaluer le taux de couverture vaccinale antigrippale de l'année 2015, chez ces patients atteints de MAI ou inflammatoire sous biothérapie. L'objectif était de recueillir ce taux de vaccination dans les suites des recommandations de 2014 au sujet des indications vaccinales auprès de cette population particulière.

Pour se faire, nous nous sommes attachés à recueillir une information objective. Pour chaque inclusion, nous avons recherché l'information dans l'un ou plusieurs des supports suivants :

- Les dossiers médicaux hospitaliers : dossiers informatisés à St Pierre, St Denis (logiciel Crossway) et à St Paul (logiciel DXcare) et dossiers papiers à St Benoît
- Dans le dossier médical du médecin traitant par téléphone : quand l'information n'était pas retrouvée dans les dossiers hospitaliers.
- Vérification de la délivrance par la pharmacie habituelle si rien n'était retrouvé dans les dossiers médicaux.
- Dans le carnet de santé ou de vaccination du patient quand celui-ci était existant/accessible.

Quand l'ensemble de ces sources objectives ne nous permettait pas de retrouver trace des vaccinations, nous considérions que le patient n'avait pas été vacciné.

Quand aucune trace n'était retrouvée mais que le patient confirmait avoir été vacciné et avoir reçu le bon de vaccination gratuit par le biais du courrier de la CPAM, nous considérions le patient comme vacciné de façon sûre.

### III. OBJECTIFS SECONDAIRES

#### A. Couverture vaccinale anti-pneumococcique

Un des objectifs secondaires était d'évaluer la couverture vaccinale anti-pneumococcique chez ces mêmes patients, encore une fois, aux vues des récentes recommandations vaccinales de 2014.

Les méthodes de recueil étaient les mêmes que celles énoncées au sujet de la vaccination antigrippale.

Nous avons essayé, autant que possible, de savoir si le patient a bien bénéficié d'une ou de deux injections selon le schéma PREVENAR 13<sup>®</sup> suivi du PNEUMO 23<sup>®</sup>.

#### B. Perception et éventuelles limites à la vaccination côté patient

Un questionnaire à l'attention des patients a été proposé afin de recueillir leur sentiment sur la question et de comprendre les freins éventuels à la vaccination.

Le questionnaire était bref, composé de questions à choix multiples et d'une question ouverte à réponse courte.

Nous avons demandé aux patients s'ils pensaient être vaccinés ou non contre la grippe et le pneumocoque. Nous considérions cette réponse comme non objective.

Ce questionnaire est reporté en annexe 1.

#### C. Perception et éventuelles limites à la vaccination côté médecin

L'objectif secondaire concernant les médecins était d'évaluer leurs connaissances et ressentis vis à vis de la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique dans le contexte des MAI.

Plutôt que de choisir une liste aléatoire de médecins généralistes et spécialistes pour les interroger sur la question, nous avons choisi de proposer un questionnaire aux médecins généralistes et spécialistes de chaque patient inclus.

Ce questionnaire est reporté en Annexe 2.

#### IV. DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE

Outre les taux de vaccination contre la grippe et le pneumocoque, les données collectées étaient : l'âge du patient, sa catégorie socio-économique, sa ville de résidence, son lieu de suivi, son lieu de recrutement, sa MAI en cause, son type de biothérapie et le nom de spécialité, l'année d'instauration de cette biothérapie, l'existence ou non d'une ou des biothérapies antérieures, un traitement immunosuppresseurs éventuellement associé, ses antécédents médico-chirurgicaux, la présence ou non d'indication à la vaccination systématique et gratuite contre la grippe saisonnière selon les critères des CPAM.

Les données ont été rassemblées dans des fichiers du logiciel Excel par mes soins. Les analyses ont ensuite été réalisées par le Dr CHIRPAZ, épidémiologiste au sein de l'unité de soutien méthodologique du CHU de la Réunion.

Les analyses statistiques étaient principalement descriptives avec, pour les valeurs de distribution gaussienne (normale), une expression en termes de moyennes et écart-types. Des analyses d'association de facteurs ont été réalisées selon la loi du Chi<sup>2</sup> ou le Pearson Chi<sup>2</sup> dans la majorité des cas ; dans 3 analyses, par le test de Fisher's exact. On considérait  $p < 0.05$  comme significatif.

# RESULTATS

## I. TAUX DE COUVERTURES VACCINALES

### A. Les données patients

#### 1. Recrutement

208 patients ont été inclus dans cette étude. 84 patients étaient suivis au centre hospitalier de Saint Denis (40,4%) ; 45 patients à Saint Pierre (21,6%) ; 41 à Saint Paul (19,7%) ; 38 à Saint Benoît (18,3%).

Sur les 208 inclus, 127 patients étaient régulièrement suivis en hôpital de jour (61,1%) et 81 patients en consultations externes par les spécialistes hospitaliers (38,9%)

Le recrutement a été réalisé par téléphone pour 109 patients (52,4%) ; lors d'un séjour en HDJ pour 64 patients (30,8%) ; lors d'une consultation pour 35 patients (16,8%).

La période d'inclusion s'est réalisée sur 9 mois, de décembre 2015 à août 2016, et portait spécifiquement sur la couverture antigrippale pour la saison vaccinale de 2015.

#### 2. Caractéristiques générales des patients

##### a) Sexe

Sur 208 inclusions, 108 étaient des femmes (51,9 %) et 100 des hommes (48,1 %).

##### b) Age

Les patients étaient âgés de 20 à 88 ans.

La moyenne était de 50,6 ans avec un écart type de 14,7 ans. 95% de la population recrutée avait entre 21,3 et 80,2 ans.

5 % avaient 20-25 ans ; 20 % avaient 25-39 ans ; 25 % avaient 40-53 ans ; 25 % avaient 54-61 ans ; 20 % avaient 62-73 ans et 5 % avaient 74-88 ans.

##### c) Catégories socio-professionnelles

Les catégories socio-professionnelles (CSP) sont celles définies par l'INSEE :

- CSP 1 = Agriculteurs exploitants
- CSP 2 = Artisans, commerçants, chefs d'entreprise
- CSP 3 = Cadres et professions intellectuelles supérieures
- CSP 4 = Professions intermédiaires

- CSP 5 = Employés
- CSP 6 = Ouvriers
- CSP 7 = Retraités
- CSP 8 = Autres personnes sans activité professionnelle

Pour 50 des 208 patients, la CSP n'était pas connue (24%). Les autres se répartissaient selon le diagramme suivant :

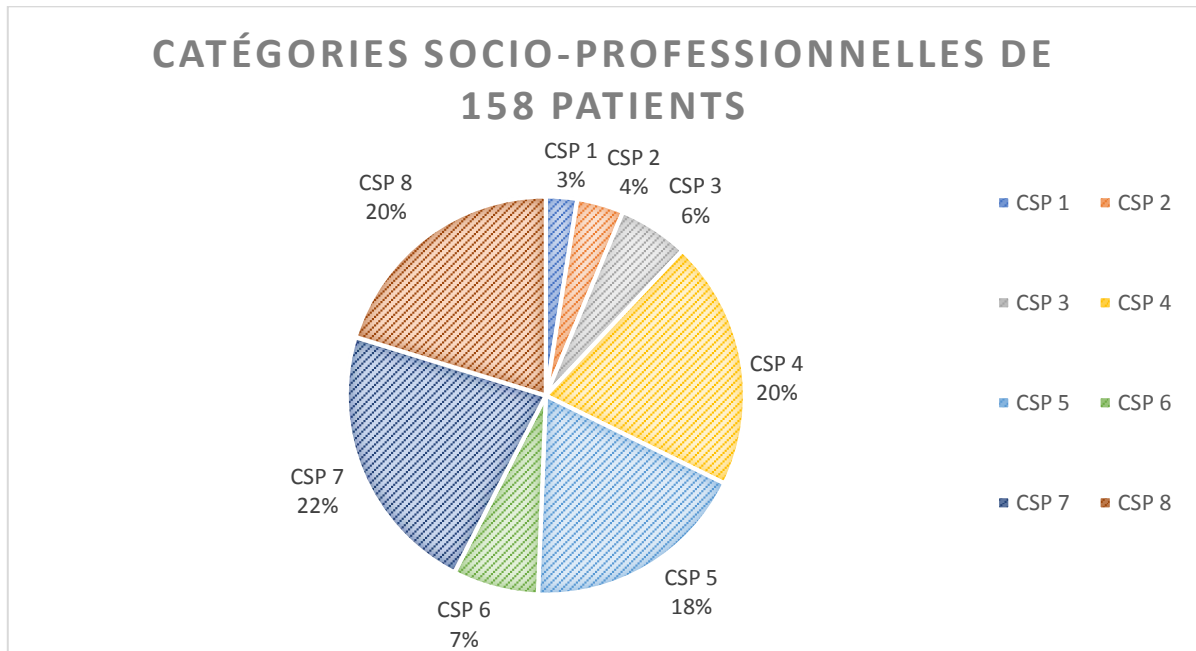


Figure 4 : Catégories socio-professionnelles des patients

#### d) Les villes de résidence des patients

Les patients étaient originaires de toutes les régions de l'île. Les différentes proportions se superposent aux zones de densité de population de l'île.

63 patients habitaient dans le nord et nord-ouest de l'île (30,3%), 45 étaient dans l'ouest (21,3%), 38 dans le sud (18,3%), 44 dans l'est (21,2%), 4 dans les plaines (1,9%), 4 dans les cirques (1,9%). Pour 10 d'entre eux, les données sont manquantes (4,8%).

#### e) Maladies auto-immunes ou inflammatoires en cause

Comme déjà énoncé dans la partie méthode, tous les patients inclus étaient traités par biothérapie. Certains avaient une ou plusieurs MAI concomitantes pouvant être une indication à ce type de traitement. Nous avons indiqué dans cet histogramme la MAI principale justifiant la biothérapie et le suivi.

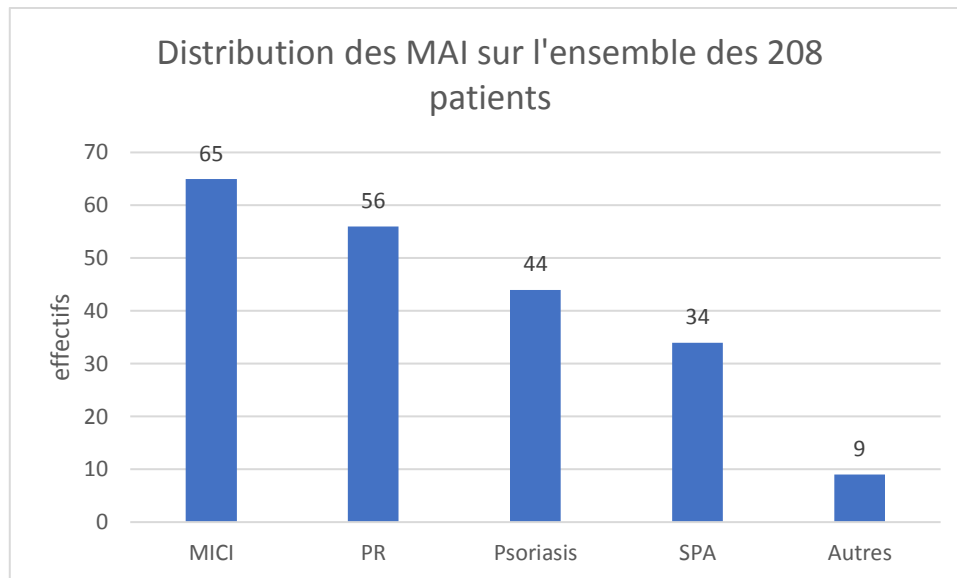


Figure 5 : Distribution des MAI de l'ensemble des patients de l'étude

65 patients étaient atteints d'une MICI (31,3%) ; 56 d'une PR (26,9%) ; 44 d'un psoriasis (21,2%) ; 34 d'une SPA (16,4%) et 9 patients d'une autre MAI (4,3%).

Dans les 65 pathologies étiquetées MICI, 53 étaient des maladies de Crohn et 12 des rectocolites hémorragiques, soit respectivement 25,5% et 5,8% de la population totale.

Les 9 autres MAI regroupaient : 3 spondylarthropathies sans précision ; 1 SAPHO syndrome (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite) ; 1 pan-uvéïte ; 1 maladie de Takayashu ; 1 maladie de Still ; 1 maladie de Verneuil.

#### f) Traitements en cours

157 patients (75.5%) étaient traités par un anti-TNF  $\alpha$  ; 18 patients (8.7%) par abatacept (ORENCIA®), modulateur de la costimulation du Lymphocyte B ; 15 patients (7,2%) par tocilizumab (ROACTEMRA®), anti-IL 6 ; 15 patients (7,2%) par ustekinumab (STELARA®), inhibiteur des IL 12/23 ; 2 patients (1%) par rituximab (MABTHERA®), anti-CD20 ; 1 patient (0.5%) par vedolizumab (ENTYVIO®), inhibiteur de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ .

Tableau 1 : Biothérapie en cours au moment de l'inclusion

TYPE DE BIOTHERAPIE	SPECIALITE	VOIE	NOMBRE DE PATIENTS
<b>Anti TNF <math>\alpha</math></b>	REMICADE®	IV	97
	HUMIRA®	SC	27
	SIMPONI®	SC	7
	ENBREL®	SC	24
	CIMZIA®	SC	2
<b>Modulateur de la costimulation du lymphocyte B</b>	ORENCIA®	IV	18
<b>Anti IL-6</b>	ROACTEMRA®	IV	15
<b>Anti IL-12/23</b>	STELARA®	SC	15
<b>Anti CD20</b>	RITUXIMAB®	IV	2
<b>Inhibiteur des intégrines <math>\alpha 4\beta 7</math></b>	ENTYVIO®	IV	1

On a recensé, pour chaque patient, la date d'instauration de la biothérapie avec laquelle il était traité au moment de l'inclusion. Elles ont été instaurées entre janvier 2002 et juillet 2016.

Les durées de traitement allaient donc de 0 mois à 173,6 mois soit 14,5 ans pour la plus ancienne. En moyenne la durée de traitement était de 47,1 mois soit 3,9 ans avec un écart type de 35,3 mois soit 2,9 ans.

90 des 208 patients avaient déjà bénéficié d'une ou plusieurs biothérapies antérieurement (43,3%).

56 patients avaient un traitement immunosuppresseur associé (26,9%).

#### *g) Etat de santé des patients inclus*

Nous nous sommes attachés à recueillir les antécédents des patients. Nombre d'entre eux avaient une ou plusieurs associations de MAI en plus de celle justifiant leur biothérapie. Nous avons choisi de les individualiser dans un groupe à part pour plus de clarté.

Chez 118 des 208 patients (56,7%), on ne retrouvait pas d'antécédent ou de pathologie chronique en dehors de la MAI ou inflammatoire justifiant la biothérapie.

Pour les 90 autres patients (43,3%), 37 avaient au moins 2 pathologies chroniques en cours (17,8%).

Dans ces comorbidités, on a différencié celles entrant dans les indications de la vaccination systématique annuelle contre la grippe selon les critères de la CPAM.

## (1) Les MAI ou inflammatoires associées

Il a été retrouvé de nombreuses associations de MAI ou inflammatoires en plus de celle justifiant du traitement par biothérapie.

56 des 208 patients (26,9%) avaient une ou plusieurs MAI ou inflammatoires associées à la MAI principale. Nous avons établi cette notion de MAI principale grâce à nos observations lors du recueil de données où l'on retrouvait dans l'histoire de la maladie, l'étendue de la sévérité de la MAI ayant justifiée la biothérapie et son indication par le médecin spécialiste. Les autres MAI qu'avaient les patients étaient dites associées.

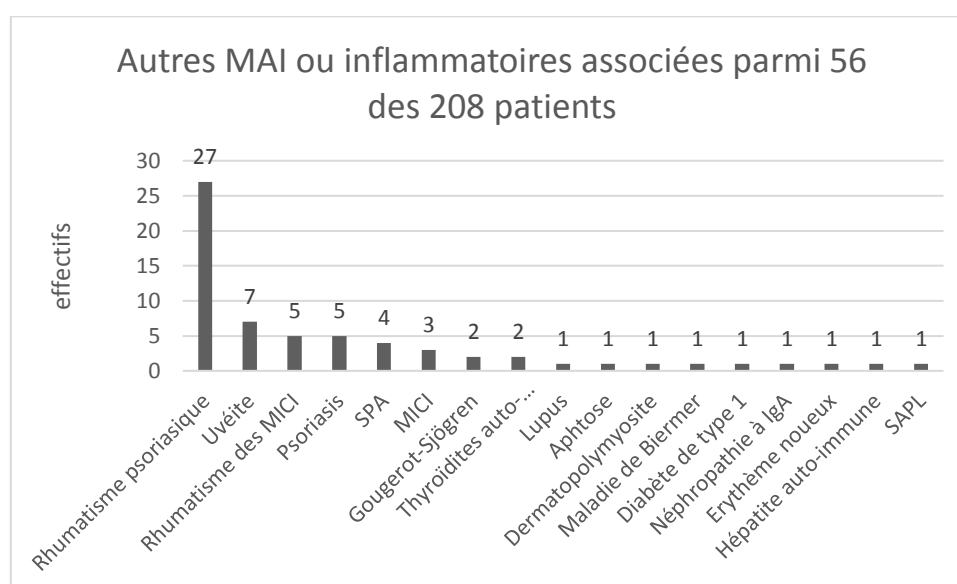


Figure 6 : Autres MAI ou inflammatoires associées

Parmi les 65 patients atteints de MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), il a été trouvé 5 cas de rhumatisme inflammatoire associé aux MICI (7,7%) ; 4 cas de SPA (6,2%) ; 1 cas d'uvéite (1,5%) ; 1 psoriasis (1,5%) ; 1 lupus (1,5%) ; 1 aphthose (1,5%).

Parmi les 56 patients atteints d'une PR, 2 avaient un Gougerot-Sjögren (3,6%) ; 1 avait une dermatopolymyosite (1,8%) ; 1 une hépatite auto-immune (1,8%) ; 1 une maladie de Basedow (1,8%) ; 1 un diabète de type 1 (1,8%).

Parmi les 44 patients atteints de psoriasis, 27 avaient un rhumatisme psoriasique associé (61,4%) ; 2 avaient une MICI (4,5%) ; 1 une maladie de Biermer (2,3%) ; 1 une thyroïdite d'Hashimoto (2,3%) ; 1 SAPL (2,3%).

Parmi les 34 patients atteints de SPA, 6 avaient une uvéite associée (17,7%) ; 4 psoriasis (11,8%) ; 1 avait une MICI (2,9%).

1 cas de SAPHO était associé à une néphropathie à IgA et un patient atteint de maladie de Takayashu avait aussi un érythème noueux.

## (2) Comorbidités justifiant d'une vaccination antigrippale annuelle systématique

Les indications retenues par les caisses primaires d'assurance maladie sont l'âge de plus de 65 ans ; certaines affections longue durée ; les maladies respiratoires chroniques ; l'obésité morbide (indice de masse corporelle  $>40 \text{ kg/m}^2$ ) ; les femmes enceintes et l'entourage de nourrissons à risque de moins de 6 mois.

64 patients (30,8% de la population totale) avaient au moins une autre indication justifiant de la vaccination antigrippale systématique en dehors de leur MAI.

16 d'entre eux avaient comme seule indication un âge de plus de 65 ans.

18 patients avaient un âge de plus de 65 ans et une ou plusieurs autres indications à cette vaccination.

30 patients avaient moins de 65 ans mais au moins une ou plusieurs autres indications à la vaccination.

Les différentes comorbidités se répartissaient ainsi :

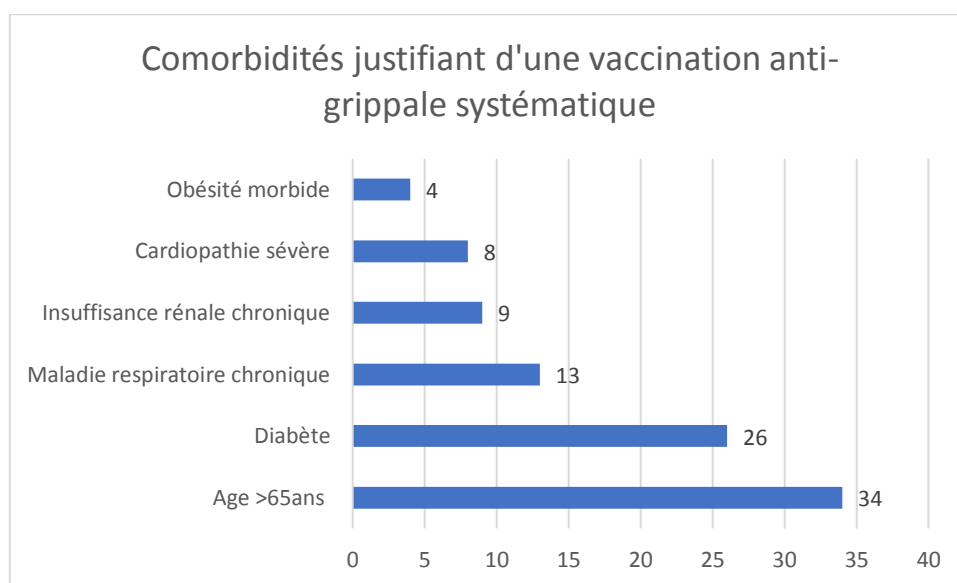


Figure 7 : Comorbidités justifiant d'une vaccination antigrippale systématique

Rapporté à l'ensemble de la population, 16,3% avaient plus de 65 ans ; 12,5% étaient atteints d'un diabète ; 6,3% d'une maladie respiratoire chronique ; 4,3% d'une IRC ; 3,9% d'une cardiopathie sévère ; 1,9% d'une obésité morbide.

Dans le groupe des diabétiques, 1 seul avait un diabète de type 1. Dans les maladies respiratoires chroniques on trouvait 8 asthmatiques, 2 BPCO et 3 maladies respiratoires chroniques sans précision. Les cardiopathies regroupaient 6 patients ischémiques et 2 insuffisants cardiaques sur cardiopathie rythmique.

### (3) Comorbidités ne justifiant pas d'une vaccination antigrippale annuelle systématique

Chez 26 patients parmi les 90 patients avec comorbidités, on retrouvait d'autres antécédents notables mais n'entrant pas dans les recommandations de vaccination antigrippale systématique.

L'histogramme ci-dessous indique les comorbidités parmi ces 90 patients. Sont donc compris ceux ayant l'indication à la vaccination (comme vu plus haut) et ceux avec des comorbidités mais n'ayant pas d'indication autre pour la vaccination.

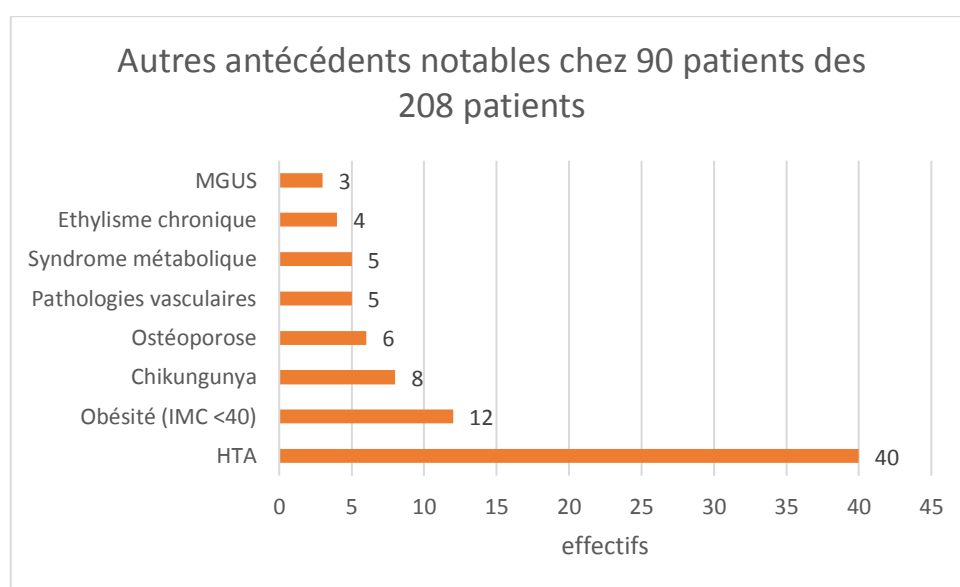


Figure 8 : Comorbidités ne justifiant pas de la vaccination antigrippale systématique

Dans les pathologies vasculaires, on trouvait : 1 AOMI ; 1 AVC ; 1 sténose carotidienne sévère ; 1 cas de thrombophlébites multiples ; 1 thrombose du membre supérieur.

Rapporté à la population totale, 19,2% avaient une HTA ; 5,8% une obésité ; 3,9% une infection passée par le chikungunya ; 2,9% une ostéoporose ; 2,4% une pathologie vasculaire ; 1,9% un éthylisme chronique ; 1,4% une MGUS et 1,4% un syndrome métabolique.

## B. Résultats des couvertures vaccinales

### 1. Taux de vaccination sur la population totale

#### a) Vaccination antigrippale en 2015

59 patients sur 208 ont été vaccinés en 2015, soit une couverture de 28,4%. Ces chiffres sont issus d'un recueil selon des sources objectives (dossier médical hospitalier et/ou dossier médical du médecin traitant et/ou confirmation de la délivrance par la pharmacie).

149 des 208 patients n'ont pas été vaccinés en 2015 soit 71,6%.

## b) Vaccination anti-pneumococcique

101 patients sur 208 ont au moins eu une injection d'un vaccin anti-pneumococcique depuis le début de la prise en charge de la MAI, soit un taux de 48,6%.

Pour 87 d'entre eux, on a pu retrouver la notion de deux injections PREVENAR 13® puis PNEUMO 23®, (41,8%), pour les 14 autres (6,7%), une seule injection semble avoir été réalisée (PREVENAR 13® ou PNEUMO 23®).

107 patients n'ont jamais été vaccinés soit 51,4%.

## 2. Taux de vaccination en fonction des autres indications vaccinales validées

### a) Vaccination antigrippale

Nous avons exposé plus haut les différentes comorbidités de notre population en distinguant ceux ayant une ou des indication(s) autre(s) à recevoir de la CPAM une invitation systématique et gratuite.

64 patients avaient une ou plusieurs autres indications à la vaccination antigrippale systématique.

34 patients avaient plus de 65 ans. 16 d'entre eux avaient comme seule indication leur âge > 65 ans. 14 patients avaient plus de 65 ans et une autre comorbidité et 4 patients avaient plus de 65 ans et ≥ 2 comorbidités.

30 patients avaient moins de 65 ans. 25 d'entre eux n'avaient qu'une indication à la vaccination antigrippale en dehors de leur MAI et 5 avaient ≥ 2 indications.

Tableau 2 : Nombre de critères autre que l'âge chez les > 65 ans et vaccination antigrippale (effectifs)

	0 critère	1 critère	≥ 2 critères	Total
<b>Vaccinés</b>	2	9	3	14
<b>Non vaccinés</b>	14	5	1	20
<b>Total</b>	16	14	4	34

Tableau 3 : Nombre de critères chez les < 65 ans et vaccination antigrippale (effectifs)

	1 critère	≥ 2 critères	Total
<b>Vaccinés</b>	8	2	10
<b>Non vaccinés</b>	17	3	20
<b>Total</b>	25	5	30

Ci-dessous, on a représenté les pathologies représentant une indication à la vaccination, chez les 30 patients de <65 ans et les 30 de ≥65 ans. Certains patients pouvaient avoir plusieurs indications à la fois.

Tableau 4 : Nombre cas de pathologies indiquant la vaccination antigrippale selon l'âge

	≥ 65 ans		< 65 ans		Total	
	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
<b>Maladies respiratoires chroniques</b>	4	0	3	4	7	4
<b>Diabète</b>	5	4	4	13	9	17
<b>Cardiopathies sévères</b>	2	1	2	3	4	4
<b>IRC</b>	5	2	2	0	7	2
<b>Obésité morbide</b>	0	0	2	2	2	2

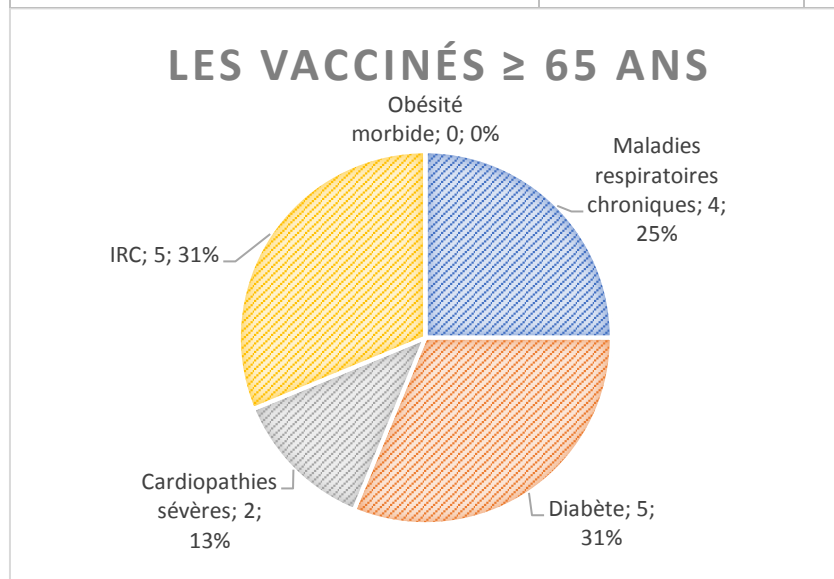


Figure 10 : Indications vaccinales autres chez les ≥ 65 ans

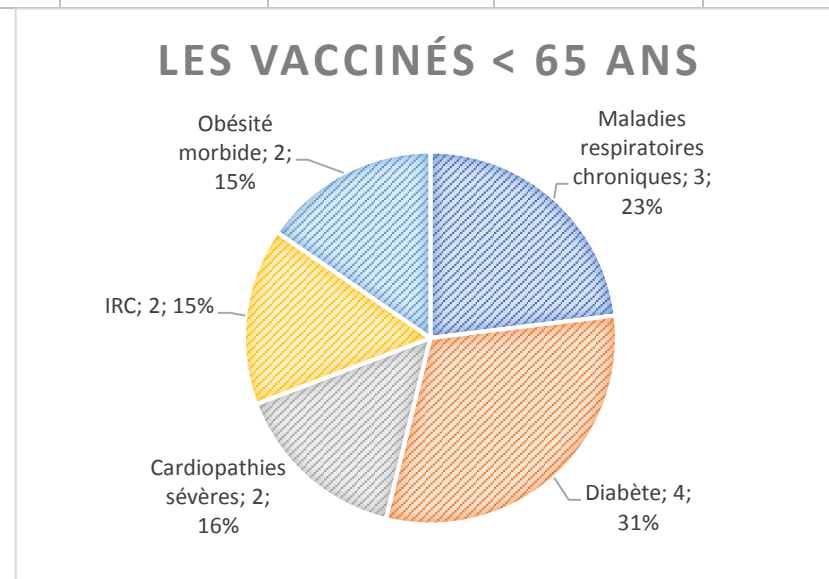


Figure 9 : Indications vaccinales autres chez les < 65 ans

a) Vaccination anti-pneumococcique

Selon les recommandations vaccinales de 2014 et 2015, outre les patients atteints de MAI et les traitements qu'elles impliquent, il convient de vacciner également :

- Les patients immunodéprimés : VIH, déficits immunitaires, les patients sous chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne, les patients greffés ou en attente de greffe d'organe, les patients aspléniques ou hypospléniques
- Les patients atteints de maladies respiratoires chroniques : insuffisance respiratoire chronique, BPCO et emphysème, asthme sévère sous traitement de fond
- Les cardiopathies congénitales cyanogènes, les insuffisants cardiaques
- Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique
- Les hépatopathies chroniques
- Les patients diabétiques non équilibrés par un régime seul
- Les patients présentant une brèche ostéoméningée ou en attente d'implant cochléaire

En reprenant les différentes comorbidités que nous avons exposé ci-dessus, nous retrouvons dans notre population :

Tableau 5 : Vaccination anti-pneumococcique selon les autres indications validées

		Vaccination anti-pneumococcique		
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Total</i>
<b>Hépatopathies chroniques</b>	Auto-immune	1	0	1
	NASH	2	3	5
<b>Néphropathie à IgA</b>		1	0	1
<b>IRC</b>		7	2	9
<b>Maladies respiratoires chroniques</b>		8	3	11
<b>Diabète</b>		12	14	26
<b>Insuffisance cardiaque</b>		3	5	8
<b>Total</b>		34	24	61

NASH : Hépatite Stéatosique Non Alcoolique

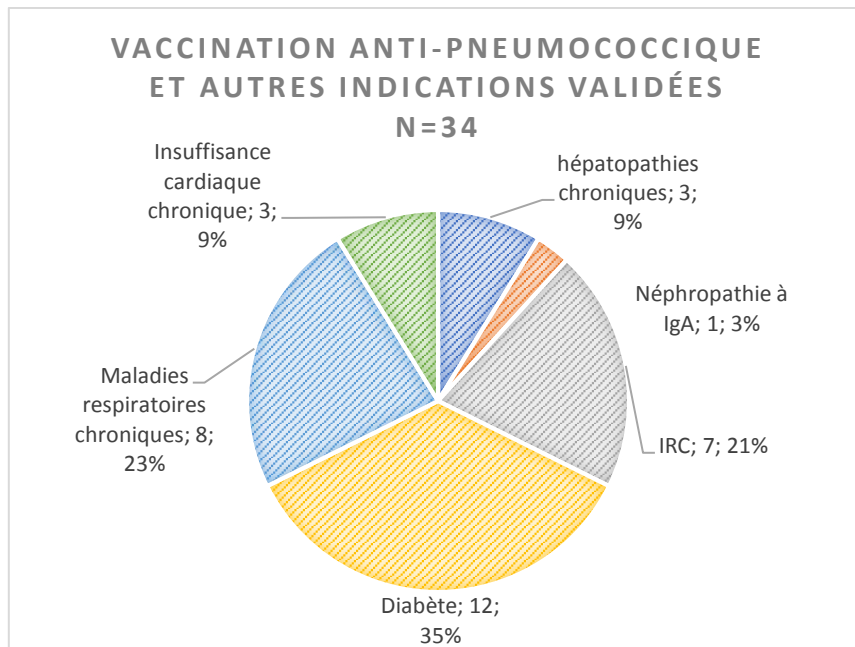


Figure 11 : Autres indications vaccinales contre le pneumocoque dans le groupe des vaccinés

## II. ANALYSE DES REPONSES AUX QUESTIONNAIRES

### A. Questionnaires des médecins

#### 1. Caractéristiques des médecins

72 médecins ont participé à l'étude : 49 médecins généralistes et 23 spécialistes (5 dermatologues, 7 gastroentérologues, 10 médecins internistes, 1 rhumatologue)

21 d'entre eux (29%) exerçaient en hospitalier et 51 en libéral (71%). Deux spécialistes libéraux ont participé à l'étude : un gastroentérologue, un dermatologue. Les médecins généralistes exerçaient tous en libéral.

30 % des médecins étaient des femmes et 70 % des hommes.

Les médecins exerçaient pour la plupart à St Denis 22 ; à St Pierre 15% ; à St Paul 17% ; à St Benoit 10% ; St André 8%.

#### 2. Patientèle des médecins

##### a) Patients atteints de MAI ou inflammatoires

Les médecins ont été interrogés sur le nombre de patients atteints d'une maladie auto immune qu'ils pensaient avoir dans leur patientèle.

S'agissant des 49 médecins généralistes : 18 d'entre eux ont estimé en avoir 2 à 5 (36,7%) ; 19 entre 5 et 10 (38,8%) ; 10 en avaient plus de 10 (20,4%) ; 1 en avait plus de 50 (2%) ; 1 médecin n'a pas répondu (2%).

S'agissant des 23 médecins spécialistes : 1 d'entre eux a estimé en avoir 5 à 10 (4,4%) (gastro-entérologue libéral) ; 10 en avaient plus de 10 (43,5%) ; 12 en avaient plus de 50 (52,2%).

*b) Patients traités par biothérapie*

Dans cette population de patients avec MAI, il a été recherché combien d'entre eux étaient traités par biothérapie.

S'agissant des 49 médecins généralistes : 6 d'entre eux ont estimé en avoir 1 (12,2%) ; 32 en avaient 2 à 5 (65,3%) ; 8 en avaient 5 à 10 (16,3%) ; 2 en avaient plus de 10 (4,1%) ; 1 médecin n'a pas donné de réponse (2%).

S'agissant des 23 médecins spécialistes : 1 d'entre eux en avait 2 à 5 (4,4%) (gastro-entérologue libéral) ; 3 en avaient de 5 à 10 (13%) ; 13 en ont plus de 10 (56,5%) ; 6 en ont plus de 50 (26,1%).

3. Les médecins et les vaccins

*a) Avis sur les vaccins en général*

Sur 72 médecins, toutes spécialités confondues : 47 médecins se disaient « totalement pour » les vaccins (65,3%) ; 13 étaient « plutôt pour » (18,1%) ; 12 pensaient « cela dépend desquels » (16,7%).

*b) Expérience des médecins sur les vaccins en général*

10 des 72 médecins déclaraient avoir eu au moins un cas de complication post-vaccinale (13,9%).

Les complications recensées étaient : 1 purpura rhumatoïde ; 1 myofascite nécrosante ; 1 syndrome pseudo-grippal ; 4 cas de réaction immuno-allergique ; 1 cas de maladie vaccinale ; 3 cas d'effets secondaires non précisés.

*c) Avis sur la responsabilité de prescription des vaccins auprès de cette population*

58 médecins (82,6%) pensaient que la responsabilité des vaccinations auprès de ces patients est la responsabilité partagée du médecin généraliste et spécialiste.

8 médecins (11,1%) pensaient que la responsabilité est au médecin spécialiste de la MAI. 6 d'entre eux étaient médecins généralistes et 2 spécialistes (interniste et gastro-entérologue)

6 médecins (8,3%) pensaient que la responsabilité est au médecin généraliste. 5 d'entre eux étaient médecins généralistes et 1 médecin interniste.

*d) Connaissances des recommandations vaccinales de 2014*

56 des 72 médecins ont pris connaissance des recommandations vaccinales de 2014 soit 77,8%.

Chez 36 d'entre eux, ces recommandations les ont menés à modifier leurs pratiques : 6 appliquent mieux les recommandations ; 9 se sont remis à jours sur le calendrier vaccinal ; 5 se sont mis à jour sur l'indication et le schéma vaccinal du vaccin anti-pneumococcique ; 9 ont été motivés pour un suivi plus régulier ; 9 n'ont pas donné de réponse.

#### e) Pratique vaccinale des médecins

Nous avons tenté d'explorer la pratique des médecins au sujet des vaccinations antigrippale et pneumococcique des patients avec une MAI via un questionnaire à leur intention. Nous avons demandé aux médecins s'ils proposaient ces vaccinations aux patients atteints d'une MAI sans traitement de fond, à ceux traités par immunosuppresseurs, à ceux traités par biothérapie, à ceux traités par corticothérapie au long cours. Dans chaque cas, une réponse par « oui » ou « non » était attendue (case à cocher) et il leur était demandé de préciser pourquoi, qu'elle qu'ait été leur réponse (cf. annexe 1 : questionnaire médecin).

#### (1) Vaccination antigrippale

L'histogramme ci-dessous regroupe les réponses par « oui » ou « non » de l'ensemble des 72 médecins ayant répondu au questionnaire, toutes spécialités confondues.

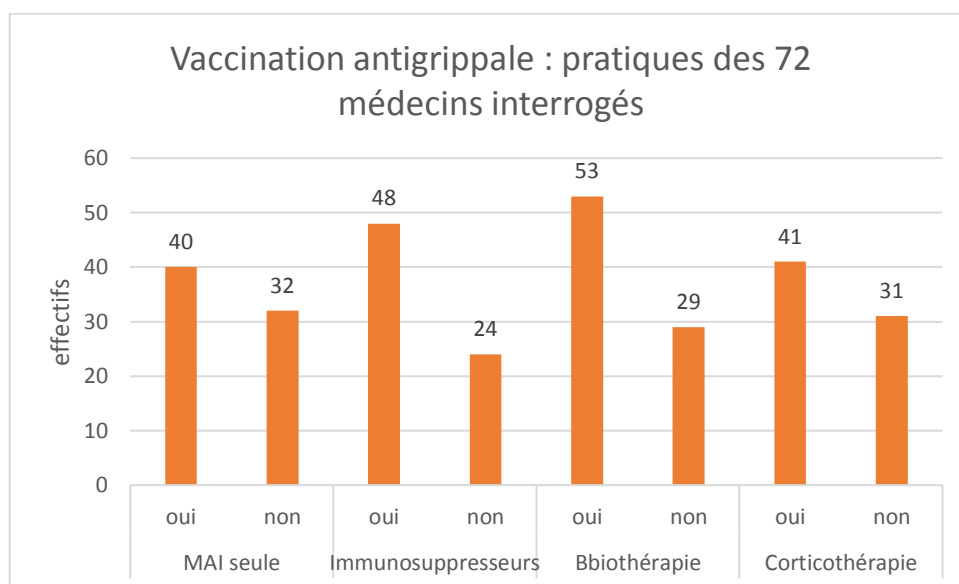


Figure 12 : Pratiques vaccinales des médecins s'agissant de la grippe

On a cherché à savoir s'il y avait une différence significative entre la pratique des médecins généralistes et spécialistes. On a donc distingué les réponses des généralistes et des spécialistes illustrées par les deux histogrammes suivants.

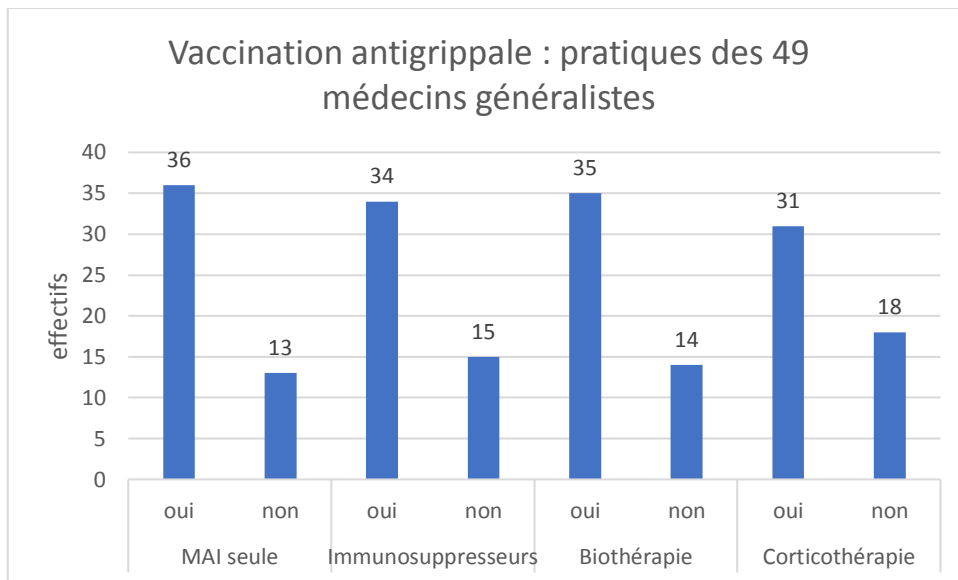


Figure 13: Pratiques vaccinales des généralistes s'agissant de la grippe

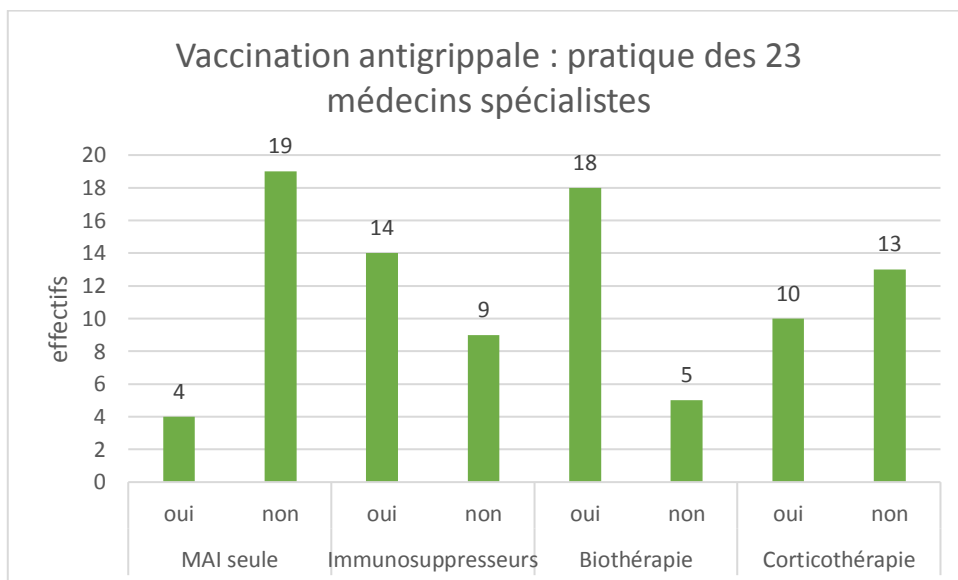


Figure 14 : Pratiques vaccinales des spécialistes s'agissant de la grippe

Il a été réalisé une étude pour chaque sous-groupe de patient. Les pourcentages correspondent à la proportion des médecins qui proposent la vaccination antigrippale aux patients.

Tableau 6 : Proposition du vaccin antigrippal aux malades - comparaison des pratiques des spécialistes et généralistes

	Généralistes	Spécialistes	Valeur du p
<b>MAI seule</b>	73,5 %	17,4 %	P<0,001
<b>Immunosuppresseurs</b>	69,4 %	60,8 %	p=0,475
<b>Biothérapie</b>	71,4 %	78,3 %	p=0,54
<b>Corticothérapie</b>	63,3 %	43,5 %	p=0,114

Le tableau ci-dessus regroupe les pourcentages des médecins qui déclaraient vacciner contre la grippe ces patients.

S'agissant des patients atteints d'une MAI sans traitement de fond, 73,5% des médecins généralistes déclaraient les vacciner contre la grippe et seulement 17,4% des spécialistes le faisaient. Les médecins généralistes vaccinaient significativement plus que les spécialistes dans ce sous-groupe.

S'agissant des autres sous-groupes, il n'était pas retrouvé de différence significative dans les pratiques vaccinales.

Nous avons cherché à comprendre les raisons de la vaccination ou de la non vaccination en demandant aux médecins par questions ouvertes, dans chacun des cas, d'expliquer leur position. Nous avons regroupé ces réponses en de grandes catégories et nous les avons représentées dans le tableau ci-après. Le nombre indiqué au début de chaque ligne correspond au nombre de fois où cette réponse a été évoquée. Les médecins ont pu donner une ou plusieurs raisons différentes.

Tableau 7 : Réponses libres des médecins à propos de la vaccination antigrippale

	Médecins généralistes		Médecins spécialistes	
	OUI	NON	OUI	NON
<b>MAI seule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 11 : suivi des recommandations</li> <li>- 5 : par prévention</li> <li>- 1 : domaine de compétence de la médecine générale</li> <li>- 2 : pas de réponse</li> <li>- 1 : ne sait pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 : par oubli</li> <li>- 1 : pas de surrisque</li> <li>- 2 : rôle du spécialiste</li> <li>- 1 : efficacité douteuse</li> <li>- 2 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 1 : risque de poussée de la MAI en cas de grippe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 : par oubli</li> <li>- 5 : pas de surrisque</li> <li>- 3 : rôle du généraliste</li> <li>- 1 : suivi hospitalier majoritaire</li> <li>- 3 : en fonction des comorbidités</li> <li>- 3 : pas de réponse</li> </ul>
<b>Immuno-suppresseur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 : suivi des recommandations</li> <li>- 13 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 1 : en fonction des comorbidités</li> <li>- 3 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 : par oubli</li> <li>- 9 : rôle du spécialiste</li> <li>- 1 : efficacité douteuse</li> <li>- 1 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 : suivi des recommandations</li> <li>- 8 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 1 : prévention</li> <li>- 1 : risque de poussée de la MAI en cas de grippe</li> <li>- 1 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 : par oubli</li> <li>- 1 : pas de surrisque</li> <li>- 1 : suivi hospitalier majoritaire</li> <li>- 1 : efficacité douteuse</li> <li>- 1 : pas de réponse</li> </ul>
<b>Biothérapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 : suivi des recommandations</li> <li>- 13 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 4 : pas de réponse</li> <li>- 1 : ne sait pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 : par oubli</li> <li>- 8 : rôle du spécialiste</li> <li>- 1 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 : suivi des recommandations</li> <li>- 10 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 1 : par prévention</li> <li>- 1 : risque de poussée de la MAI en cas de grippe</li> <li>- 2 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 : par oubli</li> <li>- 1 : peu de surrisque d'infection virale sous biothérapie</li> <li>- 1 : suivi hospitalier majoritaire</li> <li>- 1 : efficacité douteuse</li> </ul>
<b>Corticothérapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 : suivi des recommandations</li> <li>- 12 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 2 : en cas de traitement au long cours</li> <li>- 3 : pas de réponse</li> <li>- 1 : ne sait pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 : par oubli</li> <li>- 4 : risque de maladie vaccinale par immunodépression</li> <li>- 5 : rôle du spécialiste</li> <li>- 3 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 : suivi des recommandations</li> <li>- 6 : surrisque de grippe sévère</li> <li>- 1 : par prévention</li> <li>- 1 : risque de poussée de la MAI en cas de grippe</li> <li>- 1 : pas de réponse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 : par oubli</li> <li>- 1 : pas d'indication</li> <li>- 1 : pas de surrisque</li> <li>- 1 : en fonction des comorbidités</li> <li>- 1 : rôle du généraliste</li> <li>- 1 : suivi hospitalier majoritaire</li> <li>- 1 : efficacité douteuse</li> <li>- 2 : traitement en cure courte</li> </ul>

## (2) Vaccination anti-pneumococcique

L'histogramme ci-dessous regroupe les réponses par « oui » ou « non » de l'ensemble des 72 médecins ayant répondu au questionnaire, toutes spécialités confondues.

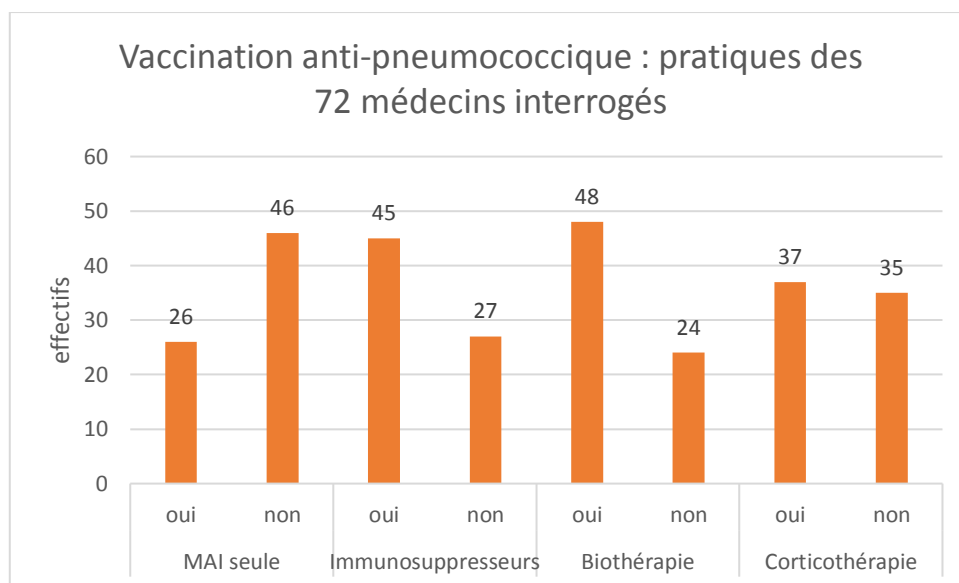


Figure 15 : pratique des médecins s'agissant du pneumocoque

Comme précédemment, nous avons distingué les réponses des généralistes et des spécialistes afin de rechercher une éventuelle différence dans les pratiques vaccinales au sujet du pneumocoque.

La distribution des réponses par « oui » ou « non » est ainsi dans les deux groupes de médecins :

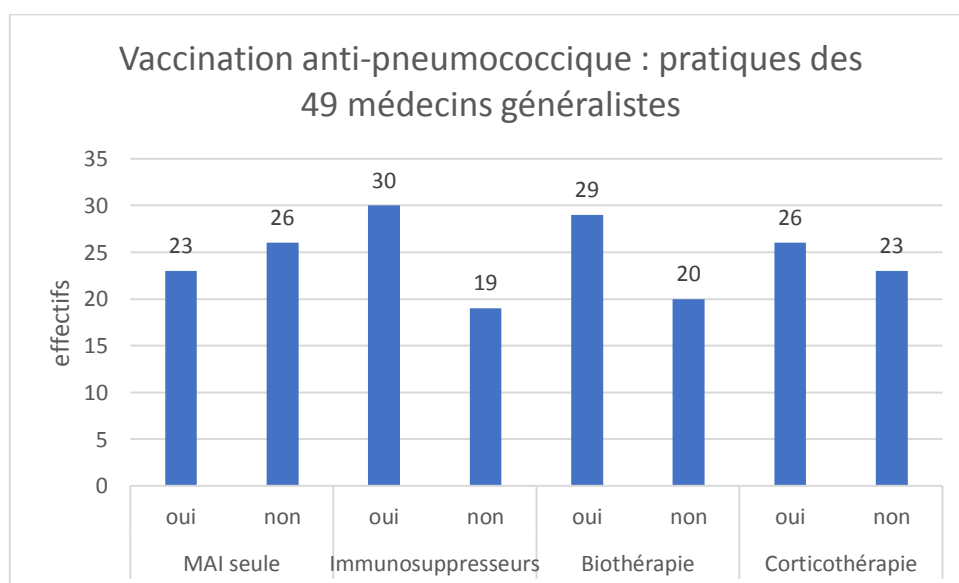


Figure 16 : Pratiques vaccinales des généralistes s'agissant du pneumocoque

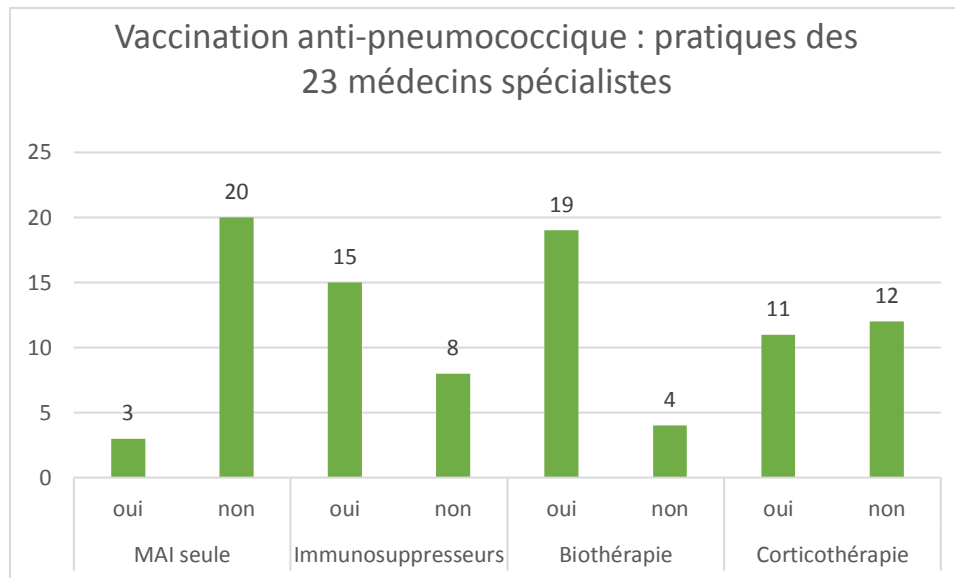


Figure 17 : Pratiques vaccinales des spécialistes s'agissant du pneumocoque

Nous avons réalisé une analyse statistique de comparaison entre les pourcentages des médecins généralistes versus spécialistes. Dans le tableau ci-dessous, les pourcentages correspondent à la proportion des médecins qui proposaient la vaccination aux patients.

Tableau 8 : Proposition de la vaccination anti-pneumococcique – comparaison des pratiques des spécialistes et généralistes.

	Généralistes	Spécialistes	Valeur du p
<b>MAI seule</b>	46,9 %	13 %	p=0,005
<b>Immunosuppresseurs</b>	61,2 %	65,2 %	p=0,744
<b>Biothérapie</b>	59,2 %	82,6 %	p=0,049
<b>Corticothérapie</b>	53,1 %	47,8 %	p=0,679

Les médecins généralistes déclaraient davantage proposer la vaccination anti-pneumococcique chez les patients avec une MAI seule que ne le faisaient les spécialistes. La différence est statistiquement significative (p=0,005).

Dans le sous-groupe des patients sous biothérapie, les médecins spécialistes proposaient davantage le vaccin anti-pneumococcique. La différence était statistiquement significative (p=0.049).

Dans les sous-groupes des patients sous immunosuppresseurs et corticothérapie au long cours, il n'y avait pas de différence statistique.

De même que précédemment, les réponses libres des médecins sont regroupées dans le tableau ci-après.

Tableau 9 : Réponses libres des médecins à propos de la vaccinations anti-pneumococcique

	Médecins généralistes		Médecins spécialistes	
	OUI	NON	OUI	NON
MAI seule	- 10 : suivi des recommandations - 9 : surrisque infectieux - 2 : par prévention - 2 : pas de réponse	- 8 : par oubli - 1 : pas d'indication - 2 : pas de surrisque - 9 : rôle du spécialiste - 1 : en fonction des comorbidités - 4 : pas de réponse - 1 : ne sait pas	- 2 : suivi des recommandations - 1 : surrisque infectieux - 1 : par prévention	- 3 : par oubli - 1 : pas d'indication - 5 : pas de surrisque - 1 : suivi hospitalier majoritaire - 2 : rôle du généraliste - 3 : en fonction des comorbidités
Immuno-Suppresseurs	- 15 : suivi des recommandations - 12 : surrisque infectieux - 3 : pas de réponse	- 6 : par oubli - 1 : en fonction des comorbidités - 9 : rôle du spécialiste - 1 : pas de réponse - 1 : ne sait pas	- 9 : suivi des recommandations - 6 : surrisque infectieux - 2 : par prévention - 1 : pas de réponse	- 3 : par oubli - 1 : pas d'indication - 3 : pas de surrisque - 1 : suivi hospitalier majoritaire - 1 : pas de réponse
Biothérapie	- 13 : suivi des recommandations - 12 : surrisque infectieux - 5 : pas de réponse	- 6 : par oubli - 10 : rôle du spécialiste - 1 : risque de maladie vaccinale par immunodépression - 1 : pas de réponse - 1 : ne sait pas	- 11 : suivi recommandations - 7 : surrisque infectieux - 2 : par prévention	- 2 : par oubli - 1 : pas de surrisque - 1 : suivi hospitalier majoritaire
Corticothérapie	- 12 : suivi des recommandations - 11 : surrisque infectieux - 1 : en cas de traitement au long cours - 3 : pas de réponse	- 7 : par oubli - 1 : pas d'indication - 2 : risque de maladie vaccinale par immunodépression - 2 : pas de réponse - 1 : ne sais pas	- 4 : suivi des recommandations - 3 : surrisque infectieux - 2 : par prévention - 2 : en cas de traitement au long cours - 1 : pas de réponse	- 3 : par oubli - 1 : pas d'indication - 1 : pas de surrisque - 2 : en fonction des comorbidités - 1 : rôle du généraliste - 1 : suivi hospitalier majoritaire - 2 : traitement en cure courte - 1 : pas de réponse

b) *Information des médecins sur les vaccinations et les biothérapies*

Nous avons interrogé les médecins pour savoir s'ils se sentaient assez informés sur la vaccination des patients traités par biothérapie.

44 médecins ne se sentaient pas suffisamment informés (61,1%) : 38 étaient médecins généralistes soit 86,4 % d'entre eux, 6 des spécialistes soit 13,6% d'entre eux.

28 médecins se sentaient suffisamment informés (38,9%) : 11 étaient médecins généralistes soit 39,3% d'entre eux et 17 étaient spécialistes soit 60,7% d'entre eux.

B. Questionnaires des patients

Sur 208 patients, 175 ont répondu au questionnaire qui leur a été proposé soit une participation de 84%.

1. Suivi, opinion et connaissance des patients sur les vaccins en général
  - a) *Suivi des patients : carnet de santé ou de vaccination*

Sur les 175 patients interrogés, 112 disaient posséder un carnet de vaccination ou de santé (64%), 55 n'en n'avaient pas (31,4%) et 8 ne savent pas (4,6%).

b) *Opinion des patients sur les vaccins*

Les patients ont été interrogés par question à choix multiples, sur ce qu'ils pensaient des vaccins en général. Les réponses sont synthétisées dans le schéma suivant.

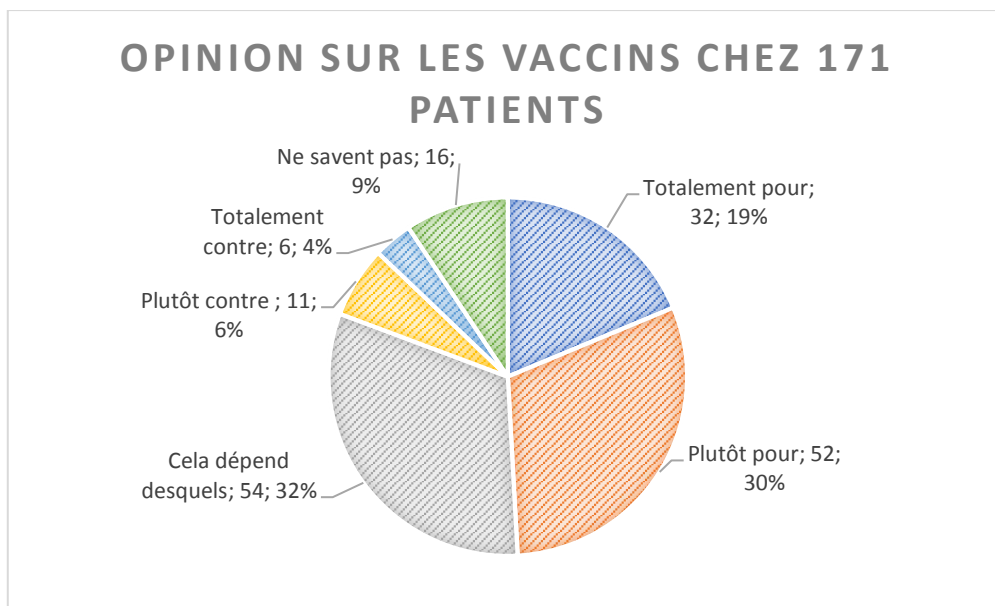


Figure 18 : *Opinion des patients sur les vaccins*

4 patients n'avaient pas donné de réponse à la question.

*c) Connaissance du mécanisme d'action des vaccins*

Les 175 patients ont été interrogés par question à choix multiples quant à leurs connaissances du mécanisme d'action d'un vaccin. Seuls 2 n'ont pas répondu à la question, les autres réponses se répartissaient ainsi :

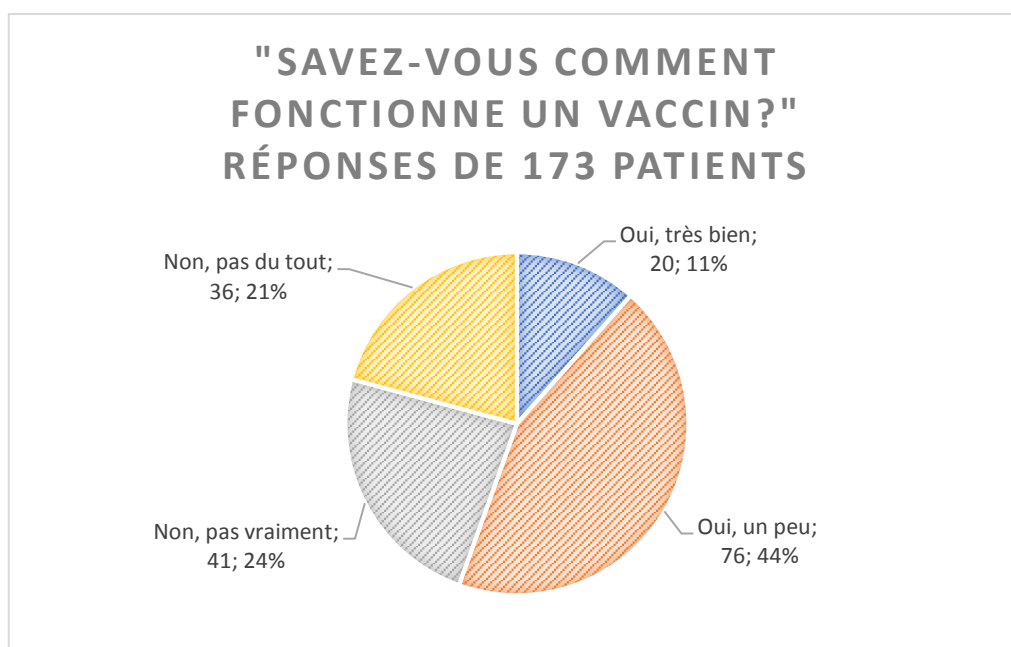


Figure 19 : Connaissance du mécanisme d'action des vaccins

*d) Information des patients s'agissant des vaccins en général*

Pour explorer cette question, il a été demandé au patient de répondre par « oui » ou « non » à la question suivante : « Vous sentez vous suffisamment informé sur les vaccins en général ? ».

Sur les 175 interrogés, 113 patients ne se sentaient pas assez informés (64,6%) ; 52 se sentaient informés (29,7%) ; 10 ne savaient pas (5,7 %).

Il leur a été demandé de préciser, sous forme de question libre, par qui et comment ils souhaitaient être informés. Les patients ont pu donner un ou plusieurs éléments de réponse. Dans les deux histogrammes qui suivent, il est représenté le nombre de fois où la proposition a été évoquée dans les réponses des patients.

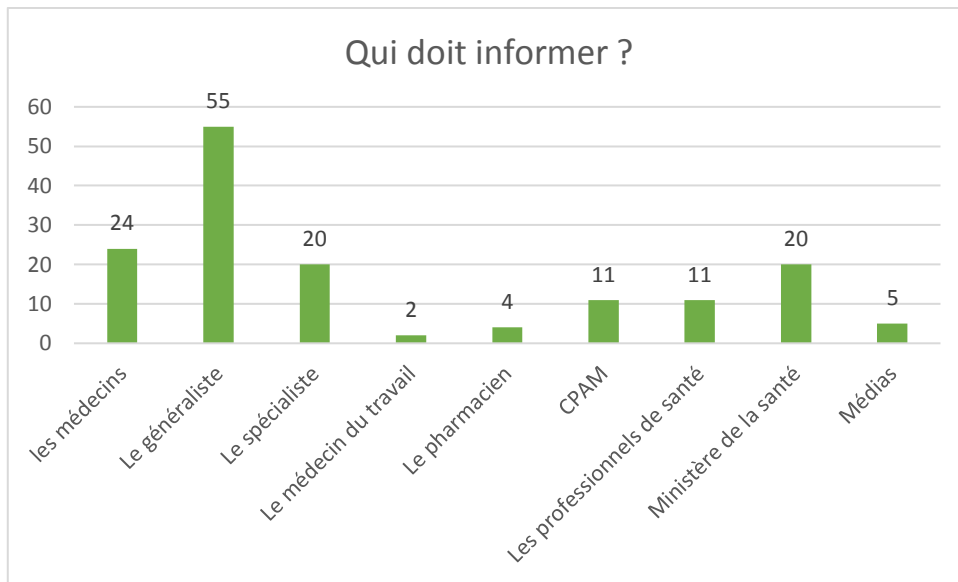


Figure 20 : Professionnels et interlocuteurs privilégiés choisis par les patients pour les informer.

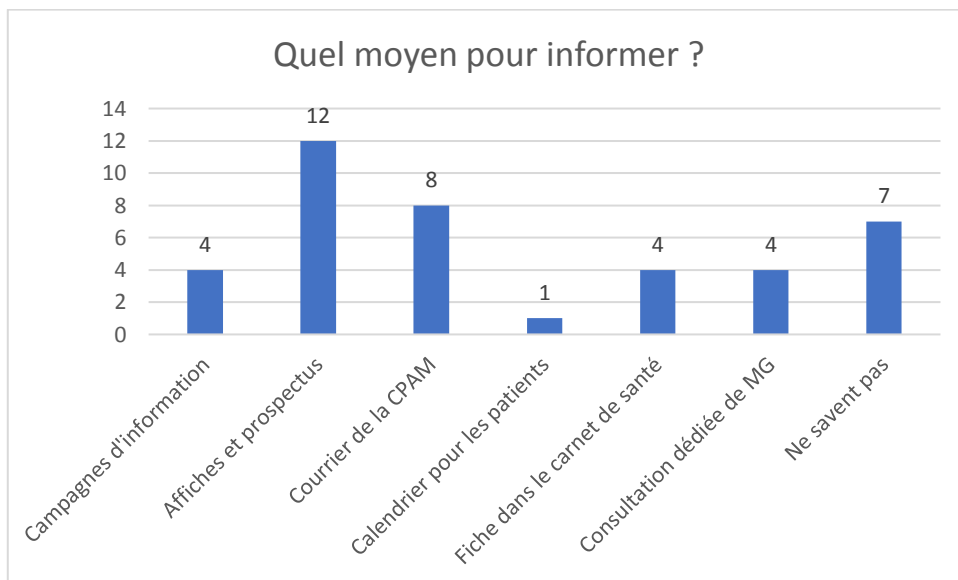


Figure 21 : Moyens privilégiés choisis par les patients pour les informer

## 2. Vaccination antigrippale

### a) Vaccination antigrippale en 2015 selon les patients

51 patients pensaient avoir été vaccinés en 2015 soit 29,1 %.

120 patients déclaraient ne pas avoir été vaccinés soit 68,6 %.

4 n'avaient pas su répondre soit 2,3 %.

*b) Vaccination antigrippale avant 2015 selon les patients*

49 patients pensaient avoir été vaccinés les années précédentes (au moins en 2014) soit 28 %.

114 patients n'auraient pas été vaccinés avant 2015 soit 65,1 %.

11 patients n'avaient pas su répondre à la question soit 6,3 %.

*c) Conseils pour la vaccination antigrippale*

*(1) Patients ayant déclaré être vaccinés en 2015*

Parmi ces 51 patients, 49 déclaraient avoir été conseillés pour la réalisation du vaccin antigrippal soit 96,1 % des sujets vaccinés.

17 patients avaient été conseillés par leur médecin spécialiste (33,3%) ; 13 par leur médecin généraliste (25,5%) ; 5 par un médecin de l'hôpital (9,8%) ; 1 par un autre médecin (2%) ; 1 par le pharmacien (2%).

10 avaient reçu le conseil conjoint du médecin généraliste et spécialiste (19,6%).

2 avaient été conseillés par le biais du courrier de la CPAM (3,9%).

1 patient déclarait n'avoir reçu aucun conseil concernant la vaccination antigrippale (2%).

1 n'a pas su répondre à la question (2%).

*(2) Patients ayant déclaré ne pas avoir été vaccinés en 2015*

Parmi les 120 patients non vaccinés en 2015, 64 d'entre eux n'avaient pas reçu de conseil quant à la vaccination antigrippale soit 53,3%.

42 patients auraient été conseillés pour la réalisation du vaccin (35%).

17 patients avaient été conseillés par leur médecin spécialiste (14,2 %) ; 8 par un médecin de l'hôpital (8,3%) ; 6 par leur médecin généraliste (5%) ; 1 par un autre médecin (0,8%) ; 1 par le pharmacien (0,8%).

7 avaient reçu le conseil conjoint du médecin spécialiste et généraliste (5,8%) ; 1 par le conseil conjoint du généraliste, spécialiste et du pharmacien (0,8%).

1 patient déclarait avoir été conseillé grâce au courrier de la CPAM (0,8%).

3 patients n'avaient pas su répondre (2,5%).

11 patients n'avaient pas répondu à la question (9,2%).

*d) Prescription du vaccin antigrippal*

*(1) Patients ayant déclaré avoir été vaccinés*

Parmi les 51 patients vaccinés en 2015 :

22 avaient reçu la prescription de leur médecin généraliste (43,1%) ; 13 de leur médecin spécialiste (25,5%) ; 4 par le biais d'un médecin de l'hôpital (7,8%) ; 1 par le biais d'un autre médecin (1,9%).

9 de ces patients ayant été vaccinés ne déclaraient aucun médecin prescripteur (17,6 %). Ces patients recevaient, en fait, le courrier de la CPAM.

2 patients n'avaient pas su dire qui était le prescripteur (3,9%).

## (2) Patients ayant déclaré ne pas avoir été vaccinés en 2015

Dans le groupe des 120 patients pensant être non vaccinés en 2015, 81 d'entre eux déclaraient n'avoir reçu aucune prescription par quel que médecin qu'il soit (67,5%).

20 patients n'avaient pas été vaccinés alors qu'ils précisait qu'un médecin leur avait fait la prescription (16,7%).

14 d'entre eux avaient reçu une prescription de la part de leur médecin spécialiste (11,7%) ; 4 d'entre eux de la part d'un autre médecin de l'hôpital (3,3%) et 2 d'entre eux par leur médecin généraliste (1,7%).

1 patient n'avait pas su dire si un médecin lui avait prescrit le vaccin.

18 patients n'avaient pas répondu à la question (15%).

## (3) Patients ignorant leur statut vaccinal pour la grippe

4 patients n'avaient pas su dire s'ils avaient bénéficié du vaccin antigrippal en 2015. L'un d'entre eux ne pensait pas qu'un médecin lui ait fait la prescription ; 2 ne savaient pas répondre ; 1 n'avait pas répondu à la question.

### e) Réception du courrier de la CPAM invitant à la vaccination antigrippale (1) En 2015

58 patients, soit 33,1%, avaient reçu un courrier de leur caisse les invitant à bénéficier gratuitement du vaccin antigrippal.

114 patients n'avaient pas reçu de courrier soit 65,1%.

3 patients n'avaient pas su répondre à la question (1,7%)

## (2) Avant 2015

42 patients avaient effectivement reçu le courrier de leur caisse soit 24% des patients interrogés.

100 patients n'avaient rien reçu soit 57,1%.

8 patients n'avaient pas su répondre (4,6%) et 25 patients n'avaient pas répondu à la question (14,3%).

### (3) Critères de réception du courrier

Sur les 175 patients interrogés, 56 patients avaient, selon nos données, une ou plusieurs autres indications à recevoir le courrier de leur caisse en dehors de leur MAI ou inflammatoire soit 32%.

119 patients n'avaient, a priori, pas d'autre indication à recevoir le courrier en dehors de leur MAI soit 68%.

S'agissant des 56 patients éligibles à la réception du courrier, les indications autres ont été regroupées ainsi (certains avaient plus d'une indication) :

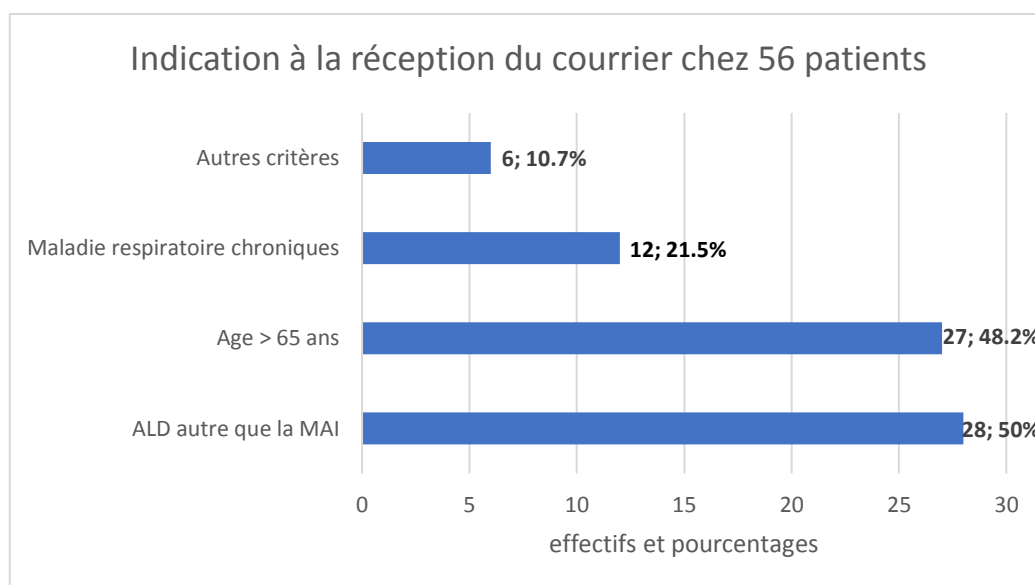


Figure 22 : Indication à la réception du courrier de la CPAM autre que la MAI

Parmi les 6 patients avec une autre indication, 4 avaient une obésité morbide ; 2 patientes avaient un nourrisson de moins de 6 mois.

Parmi les 56 patients ayant une ou plusieurs autres indications à la réception du courrier, 34 patients déclaraient avoir reçu le courrier en 2015 (60,7%) ; 20 ne l'auraient pas reçu (35,7%) et 2 n'avaient pas su répondre (3,6%). L'historique ci-dessous représente ces données en corrélation avec les 58 patients ayant effectivement reçu le courrier (qu'ils aient eu ou non une indication, autre que la MAI, à le recevoir).

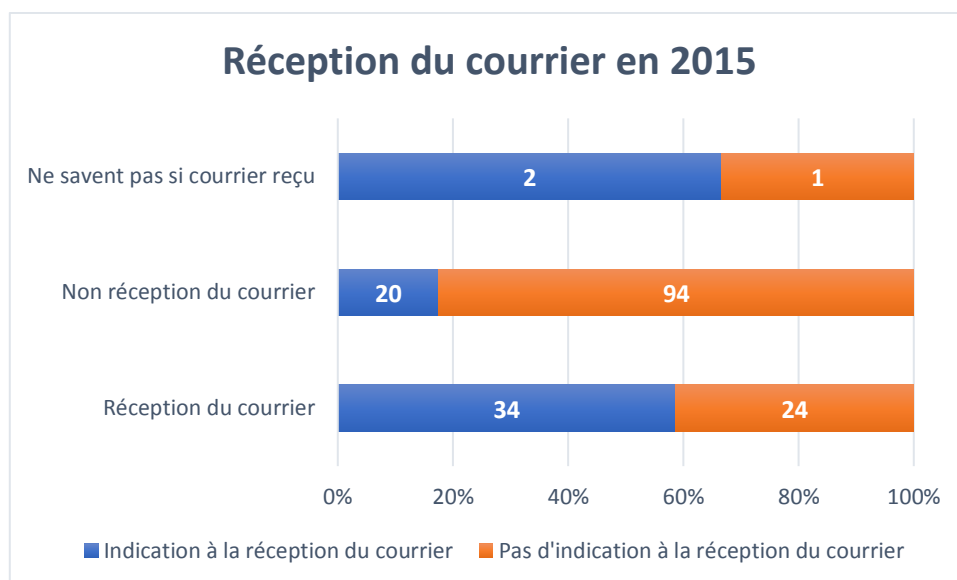


Figure 23 : Réception du courrier en fonction de la présence d'une indication vaccinale antigrippale autre que la MAI

#### (4) Effet incitatif du courrier

On a demandé aux patients si la réception du courrier les avait incités à se faire vacciner.

Chez les 58 sujets ayant reçu le courrier, 32 étaient effectivement enclin à se faire vacciner (55,2%) ; 24 avaient répondu par la négative (41,4%), 1 ne savait pas (1,7%) et 1 n'avait pas répondu à la question (1,7%).

Pour 23 d'entre eux, ils avaient d'abord demandé conseil auprès de leur médecin traitant avant de récupérer éventuellement le vaccin (39,7%) ; 33 n'avaient pas demandé conseil auprès du médecin traitant (56,9%) ; 2 patients n'avaient pas répondu à la question (3,5%).

20 patients étaient allés directement récupérer le vaccin en pharmacie (34,5%) ; 35 patients n'étaient pas allés directement en pharmacie (60,3%).

3 patients n'avaient pas répondu à la question (5,2%).

#### f) Croyances et peurs des patients s'agissant du vaccin antigrippal

Sur 175 patients, 82 pensaient avoir besoin du vaccin antigrippal (46,9%) ; 48 ne pensaient pas en avoir besoin (27,4%) ; 45 ne savaient pas répondre (25,7%).

Pour ceux pensant avoir besoin du vaccin antigrippal, les causes évoquées étaient :

- A cause de la maladie : 39 fois évoqué
- A cause du traitement : 37 fois
- Car tout le monde devrait être vacciné : 9 fois
- A cause de l'environnement : 3 fois
- A cause de leur état de santé fragile : 3 fois
- Car ils ont constaté l'efficacité : 3 fois

- Car cela leur a été recommandé par les médecins : 1 fois
- Autre, non précisé : 3 fois

On a demandé aux patients d'indiquer les peurs qu'ils pouvaient avoir si on les vaccinait effectivement contre la grippe. Les patients pouvaient choisir une ou plusieurs propositions ou répondre « autre » et préciser (cf. annexe 2 questionnaire patient). 73 patients ne déclaraient aucune peur soit 41,7%. Les autres évoquaient les peurs suivantes :

- Peur d'attraper la grippe : 36 fois évoqués
- De faire une poussée de la maladie : 46 fois évoqués
- Réaction allergique : 42 fois
- Autre, peur des piqûres : 2 fois
- Autre, peur de l'inefficacité : 1 fois
- Autre, acquisition de résistance à d'autre virus : 1 fois
- Autre, interaction médicamenteuse : 8 fois
- Autre, effets secondaires : 15 fois
- Autre, déclencher une autre maladie : 6 fois
- Autre, décès : 4 fois

### 3. Vaccination anti-pneumococcique

#### a) *Couverture vaccinale anti-pneumococcique selon les patients*

Sur les 175 patients interrogés, 52 patients pensaient avoir été vaccinés contre le pneumocoque (29,7%) ; 55 ne le pensaient pas (31,4%) ; 68 n'avaient pas su répondre (38,9%).

#### b) *Conseil pour le vaccin anti-pneumococcique*

##### (1) *Patients ayant déclaré être vaccinés contre le pneumocoque*

Parmi les 52 patients vaccinés, 46 avaient été conseillés soit 88,5%.

27 avaient reçu le conseil de leur médecin spécialiste (51,9%) ; 8 d'un médecin de l'hôpital (15,4%) ; 4 de leur médecin généraliste (7,7%) ; 2 d'un autre médecin (3,9%).

3 avaient reçu le conseil conjoint de leur médecin généraliste et spécialiste (5,8%) ; 1 le conseil conjoint du spécialiste et d'un médecin de l'hôpital (1,9%) ; 1 par le conseil conjoint du généraliste, du spécialiste ainsi que d'un médecin de l'hôpital (1,9%).

2 patients n'auraient eu aucun conseil (3,9%).

2 patients n'avaient pas su répondre (3,9%) et 2 n'avaient pas répondu à la question (3,9%).

##### (2) *Patients ayant déclaré ne pas être vaccinés*

Parmi les 55 patients non vaccinés, 34 n'avaient pas été conseillés par quel que professionnel de santé qu'il soit (61,8%).

8 auraient été conseillés par leur médecin spécialiste (14,6%) ; 3 par un médecin de l'hôpital (5,5%) ; 1 par son médecin généraliste (1,8%).

4 n'avaient pas su répondre (7,3%) et 5 n'avaient pas répondu à la question (9,1%).

(1) Patients ignorant leur statut vaccinal

Parmi les 68 qui ignoraient leur statut vaccinal pour le pneumocoque, 44 ne savaient pas s'ils avaient été conseillés par un professionnel de santé à ce sujet (64,7%) ; 10 pensaient n'avoir jamais été conseillés du tout (14,7%).

3 auraient été conseillés par un médecin de l'hôpital (4,4%) ; 1 par le médecin spécialiste (1,5%) ; 1 par le médecin généraliste (1,5%) ; 1 par le médecin généraliste et par son infirmier (1,5%).

8 n'avaient pas répondu à cette question (11,7%).

c) Prescription du vaccin anti-pneumococcique

(1) Patients ayant déclaré être vaccinés

Dans les 52 patients déclarant avoir été vaccinés, 25 disent avoir reçu la prescription de leur médecin spécialiste (48.08%) ; 13 de leur médecin généraliste (25%) ; 9 d'un médecin de l'hôpital (17.81%) ; 2 d'un autre médecin (3.84%).

2 ne savaient pas répondre (3.84%) ; 1 n'a pas répondu à la question (1.92%).

(2) Patients ayant déclaré ne pas être vaccinés

Parmi les 55 patients concernés, 31 patients n'ont reçu aucune prescription (56.36%).

2 ont reçu une prescription de leur médecin spécialiste (3.64%) ; 2 d'un médecin de l'hôpital (3.64%).

6 n'ont pas su répondre (10.91%) ; 14 n'ont pas répondu à la question (25.45%).

(3) Patients ignorant leur statut vaccinal

68 patients n'avaient pas su dire s'ils étaient vaccinés ou non contre le pneumocoque.

Parmi eux, 44 ne savaient pas s'ils avaient reçu ou non une prescription à cet effet (64.71%).

10 pensaient n'en avoir jamais reçu (14.71%).

2 pensaient en avoir eu par le médecin spécialiste (2.94%) et 1 par le médecin généraliste (1.47%).

11 n'ont pas répondu à la question (16.18%).

#### 4. Analyses complémentaires de la couverture vaccinale antigrippale par rapport aux réponses-patients

##### a) *Concordance des taux de vaccination selon les données objectives et les réponses-patients s'agissant de la grippe*

Pour tous les sujets ayant rendu le questionnaire, on a comparé nos données objectives issues des dossiers médicaux à la réponse des patients.

154 des réponses-patients étaient identiques aux données objectives soit un taux de concordance de 88%.

21 réponses étaient non concordantes aux données objectives soit 12%.

##### b) *Les facteurs influençant le taux de vaccination antigrippale*

Nous avons analysé plusieurs paramètres grâce aux réponses-patients afin d'en connaître l'influence sur le taux de vaccination objectif.

###### (1) *Opinions des patients sur les vaccins*

Nous avons présenté plus haut, l'opinion des patients s'agissant des vaccins en général. Les patients pouvaient choisir entre plusieurs propositions : « totalement pour », « plutôt pour », « cela dépend desquels », « plutôt contre », « totalement contre » ou « ne sait pas ».

On peut décrire 3 groupes de patients :

- Les « pour » (totalement pour et plutôt pour) : 84 patients
- Les « contre » (totalement contre et plutôt contre) : 17 patients
- Les mitigés (ne sait pas et ça dépend desquels) : 70 patients

Nous avons analysé ces données de sous-groupes par rapport aux groupes vaccinés ou non contre la grippe. L'analyse par le Chi 2 objective une différence significative entre chacun des 3 sous-groupes.

Nous avons réalisé une analyse deux à deux entre le groupe « pour » et « contre » :

- Parmi les 84 patients « pour », 36 étaient vaccinés et 48 ne l'étaient pas.
- Parmi les 17 « contre », 16 n'étaient pas vaccinés et 1 seul l'était.

*Tableau 10 : Association entre opinion des patients sur les vaccins et la vaccination antigrippale en 2015*

	<b>Pour</b>	<b>Contre</b>
<b>Vaccinés</b>	36 (43%)	1 (6%)
<b>Non vaccinés</b>	48 (57%)	16 (94%)

La différence était statistiquement significative selon le Chi 2. Dans cette population, l'opinion négative sur les vaccins était en lien avec un mauvais taux de vaccination antigrippale en 2015 ( $p=0,004$ ).

## (2) Connaissance du mécanisme d'action des vaccins

Nous avons cherché à évaluer approximativement les connaissances des patients concernant le mécanisme d'action des vaccins en général. A la question « savez-vous comment fonctionne un vaccin ? » on leur proposait de répondre « oui, très bien » ; « oui, un peu » ; « non, pas vraiment » ; « non, pas du tout ».

Nous avons rapporté, plus haut, les taux pour chaque catégorie :

- « Oui, très bien » : 11%
- « Oui, un peu » : 44%
- « Non, pas vraiment » : 24%
- « Non, pas du tout » : 21%

Nous avons fait plusieurs analyses afin d'en tirer une tendance.

On a regroupé les réponses en 3 sous-groupes :

- « Connaissance » : correspondant aux réponses « oui, très bien »
- « Connaissance moyenne » : correspondant aux réponses « oui, un peu » et « non, pas vraiment »
- « Méconnaissance » : correspondant aux réponses « non, pas du tout »

On ne retrouvait pas de différence statistique significative entre ces 3 sous-groupes par rapport au fait d'être vacciné ou non contre la grippe ( $p=0,892$ ).

En regroupant en 2 sous-groupes :

- « Connaissance » ceux ayant répondu « oui, très bien » et « oui, un peu »
- « Méconnaissance » ceux ayant répondu « non, pas vraiment » et « non, pas du tout »

Là encore le lien avec le taux de vaccination antigrippale était non significatif ( $p=0,076$ ).

Donc dans notre population de patients interrogés, il n'y avait pas de corrélation entre la connaissance des patients sur le mécanisme d'action des vaccins et le taux de vaccination antigrippale en 2015.

Nous avons également cherché à savoir s'il existait un lien entre l'opinion des patients sur les vaccins avec leur connaissance s'agissant du mécanisme d'action.

Nous avons distingué les mêmes sous-groupes que précédemment et nous les avons mis en corrélation avec l'opinion des patients selon 3 sous-groupes également : les « pour », les « contres », les « mitigés ».

Aucune différence statistique n'a été retrouvée. Donc le niveau de connaissance sur le mécanisme d'action des vaccins n'influe pas sur l'opinion qu'ils pouvaient en avoir.

## (3) Information sur les vaccinations en général

Il a été demandé aux patients s'ils se sentaient bien informés sur les vaccins en général. Ils pouvaient répondre par « oui », « non », « je ne sais pas ». La corrélation avec le taux de vaccination et les 3 sous-groupes n'a pas été objectivée statistiquement ( $p=0,644$ ).

#### (4) La vaccination antigrippale avant 2015

Parmi les 52 patients ayant été vaccinés contre la grippe en 2015, 30 l'avaient été antérieurement (57,7%).

Parmi les 123 non vaccinés en 2015, 94 affirmaient ne pas l'avoir été avant non plus (76,4%).

En retirant les réponses « ne sait pas » et les patients n'ayant pas répondu, on obtient ce tableau :

*Tableau 11 : Association entre la vaccination antérieure et la vaccination antigrippale en 2015*

	<b>Vaccinés avant 2015</b>	<b>Non vaccinés avant 2015</b>
<b>Vaccinés en 2015</b>	30 (57,7%)	20 (16,3%)
<b>Non vaccinés en 2015</b>	19 (15,4%)	94 (76,4%)

Selon une analyse par le test du Chi 2, les patients ayant été vaccinés contre la grippe avant 2015 avaient statistiquement plus de chance d'être vaccinés contre la grippe en 2015 ( $p < 0,001$ ) et inversement.

#### (5) Conseil pour la vaccination antigrippale

Comme nous l'avons exposé plus tôt, nous avons demandé aux patients s'ils avaient reçu d'un quelconque professionnel de santé un conseil les encourageant à réaliser la vaccination antigrippale en 2015. Il s'agissait d'une question à choix multiples et les patients pouvaient cocher plusieurs cases.

En retirant les sujets n'ayant pas répondu à la question et ceux ayant coché « je ne sais pas », il s'avère que 92 patients déclaraient avoir été conseillés par un professionnel de santé à propos du vaccin antigrippal. Parmi ces 92 patients conseillés, 43 avaient été vaccinés (46,7%) et 49 ne l'avaient pas été (53,3%).

65 patients parmi eux affirmaient ne pas avoir été conseillés du tout à ce sujet. 59 n'avaient pas été vaccinés (90,8%) et seulement 6 d'entre eux avaient été vaccinés (9,3%).

*Tableau 12 : Association entre conseil pour la vaccination antigrippale et vaccination en 2015*

	<b>Conseil vaccination</b>	<b>Pas de conseil vaccination</b>
<b>Vaccinés</b>	43 (46,7%)	6 (9,3%)
<b>Non vaccinés</b>	49 (53,3%)	59 (90,8%)

L'analyse statistique selon le Chi2 montre un lien significatif : moins les patients sont conseillés, moins ils sont vaccinés contre la grippe ( $p < 0,001$ ).

#### (6) Prescripteur du vaccin antigrippal

On avait demandé aux patients de préciser quel médecin lui avait prescrit le vaccin antigrippal et on a cherché à savoir avec quel prescripteur le taux de vaccination était le meilleur.

En retirant du compte ceux qui n'avaient pas su répondre, 25 patients avaient reçu la prescription par leur médecin traitant et dans ces 25 patients, 20 étaient effectivement vaccinés et seulement 5 non vaccinés.

44 patients avaient reçu la prescription d'un autre médecin que le médecin traitant. 22 ont été vaccinés et 22 non vaccinés.

*Tableau 13 : Association entre médecin prescripteur et vaccination antigrippale en 2015*

	<b>Prescripteur médecin traitant</b>	<b>Prescripteur autre</b>
<b>Vaccinés en 2015</b>	20 (80%)	22 (50%)
<b>Non vaccinés en 2015</b>	5 (20%)	22 (50%)

On montre par le test du Chi2, que les prescriptions faites par le médecin traitant sont davantage suivies de la vaccination antigrippale que dans le groupe de ceux ayant reçu la prescription par un autre médecin ( $p=0,014$ ).

#### (7) [Courrier de la CPAM : indications et réception](#)

Parmi les 52 patients vaccinés, 26 avaient reçu le courrier de la CPAM (50%), et 25 non.

Parmi les 123 non vaccinés, 89 n'avaient pas reçu le courrier (72,4%).

Parmi ces 123 non vaccinés, 93 patients n'avaient pas d'autre indication à la vaccination systématique contre la grippe que leur MAI.

*Tableau 14 : Association entre réception du courrier de la CPAM et vaccination antigrippale en 2015*

	<b>Réception du courrier</b>	<b>Non réception du courrier</b>
<b>Vaccinés en 2015</b>	26 (50%)	25 (48,1%)
<b>Non vaccinés en 2015</b>	32 (26%)	89 (72,4%)

Selon le test du Chi 2, il y avait significativement moins de patients vaccinés parmi ceux ne recevant pas le courrier de la CPAM ( $p=0,002$ ).

Nous avons fait la même analyse pour évaluer le lien entre la vaccination et la présence d'autre(s) comorbidité(s), en dehors de la MAI, justifiant la vaccination systématique, indépendamment de la réception ou non du courrier.

Tableau 15 : Association entre indication à la réception du courrier et vaccination antigrippale 2015

	Indication à la réception	Non indication à la réception
Vaccinés	26 (50%)	26 (50%)
Non vaccinés	30 (24,4%)	93 (75,6%)

Il y avait significativement moins de vaccinés chez les patients ayant pour seule indication leur MAI ( $p=0,001$ ).

Il semblait donc que les patients ayant une ou des indications en plus de la MAI avaient plus de chance de recevoir ce courrier de la CPAM.

En retirant les patients qui ne savaient plus s'ils avaient ou non reçu ce courrier et ceux n'ayant pas répondu à la question :

Parmi les 54 patients ayant une ou plusieurs autres indications à recevoir ce courrier, 34 patients l'avaient effectivement bien reçu (63%) ; 20 ne l'avaient pas reçu (37%).

118 n'avaient pas d'autre indication que leur MAI. 94 d'entre eux n'avaient pas reçu cette lettre (79,7%) ; seulement 24 l'ont reçue (20,5%).

Tableau 16 : Association entre l'indication à la réception du courrier de la CPAM et réception effective en 2015

	Indication au courrier	Pas d'indication au courrier
Réception du courrier	34 (63%)	24 (20,3%)
Non réception du courrier	20 (37%)	94 (79,7%)

La proportion de patients recevant le courrier était significativement plus grande dans le groupe de ceux ayant une ou plusieurs indications autres que leur MAI ( $p<0,001$ ).

#### (8) La croyance d'avoir besoin du vaccin antigrippal

Nous avons demandé aux patients s'ils pensaient avoir besoin de se faire vacciner contre la grippe. Ils pouvaient choisir une proposition parmi « oui », « non » ou « je ne sais pas » et nous avons mis ces réponses en corrélation avec le taux de vaccination antigrippale.

Parmi les 82 patients pensant avoir besoin du vaccin antigrippal, 37 étaient vaccinés (45,1%) et 45 ne l'étaient pas (54,9%).

Parmi les 48 déclarant ne pas avoir besoin du vaccin, 3 seulement étaient vaccinés (6,25%) et 45 ne l'étaient pas (93,75%).

Tableau 17 : Association entre la croyance du besoin ou non de vaccination antigrippale et la vaccination en 2015

	Besoin du vaccin	Non besoin du vaccin
Vaccinés	37 (45,1%)	3 (6,25%)
Non vaccinés	45 (54,9%)	45 (93,75%)

Il y avait statistiquement moins de vaccination antigrippale chez les patients croyant ne pas avoir besoin du vaccin antigrippal ( $p < 0,001$ ).

#### (9) Peur de la vaccination antigrippale

Dans les 175 patients interrogés, 102 déclaraient avoir peur en cas d'injection du vaccin. Parmi ces 102 patients, 80 n'ont pas été vaccinés et 22 l'ont été.

73 patients disaient n'avoir aucune peur d'être vaccinés contre la grippe. 43 n'ont pas été vaccinés et 30 l'ont été.

Tableau 18 : Association entre la peur du vaccin antigrippal et la vaccination en 2015

	Peur du vaccin	Pas de peur du vaccin
Vaccinés en 2015	22 (21,6%)	30 (41%)
Non vaccinés en 2015	80 (78,4%)	43 (59%)

Il y avait moins de vaccination dans le groupe des patients ayant peur du vaccin ( $p = 0,004$ ).

#### 5. Analyses complémentaires de la couverture vaccinale anti-pneumococcique par rapport aux réponses-patients

##### a) Concordance des taux de vaccination selon les données objectives et les réponses-patients s'agissant du pneumocoque

Selon les données objectives, dans le groupe de patients ayant répondu au questionnaire, 91 patients ont été vaccinés soit 52%.

78 avaient été vaccinés selon un schéma complet PREVENAR 13® puis PNEUMO 23®, 13 selon un schéma incomplet (l'un ou l'autre des vaccins anti-pneumococciques).

14 avaient été vaccinés avant 2014 (15,4%) ; 70 vaccinés de 2014 à 2016 (72,2%).

84 patients n'ont pas été vaccinés soit 48 %.

52 patients se disaient vaccinés contre le pneumocoque (29,7%) ; 55 ne le pensaient pas (31,4%) ; 68 n'ont pas su répondre (38,9%).

77 réponses-patients étaient identiques aux données objectives. Le taux de concordance était donc de 44%.

*b) Opinion des patients sur les vaccins et vaccination anti-pneumococcique*

De la même façon que précédemment, nous avons cherché le lien entre l'avis des patients sur les vaccins et le taux de vaccination anti-pneumococcique.

Parmi les 84 patients qui étaient « pour » les vaccins, 47 patients avaient été vaccinés contre le pneumocoque soit 55,5% ; 37 n'ont pas été vaccinés soit 44,1%.

Parmi les 17 « contre », 10 n'ont pas été vaccinés soit 58,8% et 7 ont été vaccinés soit 41,2%.

*Tableau 19 : Association entre l'opinion sur les vaccins et la vaccination anti-pneumococcique*

	<b>Pour</b>	<b>Contre</b>
<b>Vaccinés</b>	47 (55,5%)	7 (41,2%)
<b>Non vaccinés</b>	37 (44,1%)	10 (58,8%)

L'analyse selon Fisher montre une corrélation statistiquement significative. Il y a moins de vaccinés contre le pneumocoque chez les patients étant « contre » les vaccins ( $p=0,045$ ).

*c) Connaissance du mécanisme d'action des vaccins*

De même que pour la vaccination antigrippale nous avons cherché le lien entre la connaissance du mécanisme d'action des vaccins et le taux de vaccination anti-pneumococcique. Dans notre échantillon de patients interrogés, nous n'avons pas retrouvé de corrélation statistiquement significative ( $p=0.059$ ).

*d) Information sur les vaccins en général*

Nous avons demandé aux interrogés s'il se sentaient suffisamment informés sur les vaccins en général. Sur 175 patients, 64,6% ne se sentaient pas suffisamment informés ; 29,7% se sentaient informés et 5,7% ne savaient pas.

Nous avons cherché la corrélation entre ce sentiment d'être informé et le nombre de vaccinés ou de non vaccinés contre le pneumocoque. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative selon le test du Chi 2 ( $p=0.34$ )

*e) Conseil pour le vaccin anti-pneumococcique*

Nous avons demandé aux patients si un professionnel de santé les avaient conseillés pour la réalisation de la vaccination contre le pneumocoque. Nous avons cherché à savoir s'il existait un lien entre ce conseil et la vaccination.

Sur 175 patients, 65 n'avaient soit pas répondu à la question soit répondu « je ne sais pas ».

Sur les 110 restants, 64 ont été conseillés pour faire le vaccin et 46 n'ont pas reçu ce conseil.

Parmi les 64 conseillés, 43 ont été vaccinés (67,2%) et 21 non vaccinés (32,8%).

Parmi les 46 non conseillés, 26 n'ont pas été vaccinés (56,5%) et 20 ont été vaccinés (43,5%).

*Tableau 20 : Association entre conseil pour le vaccin et la vaccination anti-pneumococcique*

	<b>Conseillés</b>	<b>Non conseillés</b>
<b>Vaccinés</b>	43 (67,2%)	20 (43,5%)
<b>Non vaccinés</b>	21 (32,8%)	26 (56,5%)

La différence était statistiquement significative,  $p=0.013$  selon le test de Pearson Chi2. Il y avait significativement plus de vaccinés dans le groupe de patients ayant reçu un conseil à ce sujet.

#### *f) Prescription du vaccin anti-pneumococcique*

Comme vu précédemment, nous avons demandé aux patients de préciser qui avait fait la prescription du vaccin anti-pneumococcique. Nous avons voulu savoir si la réalisation effective du vaccin dépendait de qui le prescrivait. Comme nous l'avions fait pour la grippe où la prescription du généraliste était plus suivie de la vaccination.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre ces variables que ce soit en comparant le généraliste versus tous les autres médecins ( $p=1$  selon le test de Fisher'exact) et que ce soit en comparant le spécialiste versus tous les autres médecins ( $p=0.89$  selon le test de Pearson Chi2).

# DISCUSSION

## I FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE

Comme il a été évoqué précédemment, le domaine de l'auto-immunité est complexe et de nombreuses voies de recherche s'attellent à en comprendre la physiopathologie. La question des vaccins a toujours été épineuse auprès de cette population notamment sous biothérapie. Cependant, il a été montré le surrisque infectieux de ces patients notamment vis-à-vis de la grippe et du pneumocoque et le HCSP a recommandé ces vaccinations depuis 2014 devant la balance bénéfice/risque en faveur de la vaccination.

Dans notre étude, l'objectif principal était d'évaluer la couverture vaccinale antigrippale au cours de l'année 2015 aux vues de ces recommandations récentes de 2014 afin de savoir si les pratiques vaccinales avaient évolué et si les taux de vaccination étaient meilleurs.

L'objectif secondaire était d'évaluer la couverture vaccinale anti-pneumococcique dans cette même population et notamment de vérifier une éventuelle meilleure couverture ou une mise à jour des vaccinations selon le schéma en deux injections après 2014.

Nous avons également souhaité explorer les tenants et les aboutissants de cette question de la vaccination auprès de cette population tantôt suivie par le spécialiste et par le généraliste et comprendre quels pouvaient être les freins à la vaccination.

Notre étude a plusieurs forces qui méritent d'être soulignées :

-Nous avons un échantillon conséquent de 208 patients sous biothérapie dans le cadre de MAI. Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude avec un échantillon plus important (35). Notre avantage par rapport à cette dernière est que nous avons tenté d'avoir une information la plus fiable possible en colligeant nous même les informations issues des dossiers médicaux ou paramédicaux et ne pas nous baser uniquement sur une déclaration du patient comme il est retrouvé dans les études actuelles.

-Notre étude est multicentrique et multidisciplinaire. Nous avons recruté des patients de tous les services concernés sans restriction de spécialité afin de nous affranchir d'un effet lié à un faible nombre de prescripteurs ou un effet « centre » ou effet « spécialiste ».

-Nous avons tenu à réaliser une analyse conjointe des couvertures vaccinales, des questionnaires patients et des questionnaires médecins afin de mieux appréhender les facteurs que l'on peut considérer comme des « freins » à vaccination.

Notre étude comporte des limites notables :

-L'inclusion des patients était prospective mais la recherche de l'information sur les vaccinations était obligatoirement rétrospective. Pour obtenir ces données, nous avons exploré le dossier médical hospitalier à la recherche d'une notification des vaccinations dans un compte rendu ou d'une prescription sur une ordonnance dont le logiciel garde copie. Dans les dossiers médicaux hospitaliers, il n'existait pas de fonctionnalité ou de fiche dédiée permettant de référencer les vaccinations réalisées

jusqu'alors. On peut penser qu'un certain nombre de prescriptions hospitalières des vaccins sont en réalité non suivie par le patient ou encore que le médecin notifie une réalisation des vaccins sur les déclarations du patient potentiellement erronées ou que le médecin a fait une prescription manuscrite non notifiée.

Nous n'avons pas pu mettre en œuvre une méthodologie adéquate pour inclure les patients qui n'ont pas de suivi hospitalier mais étant sous biothérapie et suivis par des spécialistes libéraux.

## II LES VACCINATIONS ANTIGRIPPALE ET PNEUMOCOCCIQUE

Dans notre échantillon de 208 malades, le taux de vaccination contre la grippe durant l'hiver austral de l'année 2015 était de 28,4 %.

S'agissant du pneumocoque, 101 patients sur 208 ont eu au moins une injection d'un vaccin anti-pneumococcique depuis le début de leur prise en charge de la MAI soit un taux de 48,7%. Pour 87 d'entre eux (41,8% du total des patients), on a pu retrouver la notion de deux injections PREVENAR® puis PNEUMO 23®, et pour les 14 autres (6.73% du total), une seule injection semble avoir été réalisée (PREVENAR® ou PNEUMO 23®).

Dans la littérature, on trouvait dans divers pays européens, des taux de vaccination antigrippale allant 13 à 57 % entre 2009 et 2014 alors même que plusieurs sociétés savantes et consensus d'experts avaient recommandé cette vaccination annuelle et qu'au niveau européen, l'EULAR (European League Against Rheumatism) s'était aussi prononcée en faveur en 2010 (24).

En 2012, en France, le HCSP a émis des recommandations qui ont été réitérées à nouveau en 2014 et dont nous avons déjà présenté les détails (25).

On peut citer trois études françaises qui ont été réalisées depuis :

-L'étude de Loubet et al. parue en 2015 (36), a porté sur les couvertures vaccinales antigrippale en 2012/2013 d'une part et anti-pneumococcique d'autre part, chez les patients immunodéprimés ; soit l'année après les premières recommandations HCSP de 2012. Il s'agissait d'une enquête en ligne auprès de patients issus de diverses associations de malades. 3653 patients ont été interrogés par questionnaires. 2881 souffraient d'une MAI. 1378 soit 38% étaient sous biothérapie (type non spécifié). Dans le groupe de patients souffrant d'une MAI, 57% était vaccinés contre la grippe en 2012/2013. Les plus de 65 ans, toutes maladies confondues, étaient vaccinés à hauteur de 74% versus 55% pour les <65 ans. La couverture vaccinale anti-pneumococcique était de 51% s'agissant des sujets avec MAI. Ceux ayant été vaccinés contre la grippe avaient plus de chance d'être vaccinés contre le pneumocoque (63% versus 37%). Les études multivariées montraient une association négative entre traitement par biothérapie et vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique.

-L'étude française de Michel et al. (37) a évalué la couverture vaccinale antigrippale de l'hiver 2013/2014, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante et traités par des biothérapies par voie intraveineuse uniquement. Ce travail a été réalisé sur des patients de Normandie. Sur 161 patients inclus, 42% ont été vaccinés contre la grippe l'hiver 2013/2014.

-Brocq et al. ont publié une étude en 2015 évaluant les couvertures vaccinales antigrippale et anti-pneumococcique chez des malades atteints de maladies rhumatismales (SPA et PR), sous biothérapie (35). L'étude était rétrospective et se basait sur les déclarations du patient. Le recrutement a été réalisé

dans 4 centres hospitaliers du Sud de la France. La vaccination antigrippale concernait l'hiver 2012-2013. 584 patients ont répondu au questionnaire. 44% déclaraient avoir été vaccinés contre la grippe et 62 % auraient été vaccinés contre le pneumocoque.

Dans les diverses études françaises ou européennes, les patients âgés de plus de 65 ans sont bien plus vaccinés que les moins de 65 ans atteints d'une MAI alors même qu'il s'agisse là de deux indications à part entière justifiant chacune une vaccination systématique. En comparaison, en France, la population des plus de 65 ans, en dehors de toute MAI, est vaccinée contre la grippe saisonnière à hauteur de 62% (38) Les patients ayant un autre facteur de risque justifiant d'une vaccination annuelle avaient de meilleurs taux de vaccination antigrippale.

Les taux de vaccination contre le pneumocoque, dans la littérature française et européenne, étaient de l'ordre de 43 à 61 % de patients ayant reçu au moins une injection d'un vaccin anti-pneumococcique. Encore une fois, les sujets âgés de plus de 65 ans et ceux ayant d'autres facteurs de risque étaient significativement plus vaccinés (39).

Dans notre étude, la couverture vaccinale apparaît bien plus basse pour la grippe : 28%. Nous avons observé les mêmes facteurs associés à une meilleure couverture vaccinale : l'existence d'autres indications à la vaccination antigrippale, l'âge de plus de 65 ans. Un élément de notre étude non démontré auparavant, est le fait que les insuffisants rénaux semblent mieux vaccinés.

Une thèse de 2015 à chercher à explorer les connaissances des patients réunionnais s'agissant de l'infection grippale et leur couverture vaccinale (40). La population étudiée comptait uniquement les patients avec une ou des indications à la vaccination selon les critères de la CPAM. Près de 62% étaient diabétiques, 65% avaient plus de 65 ans. Les MAI étaient confondues dans l'ensemble des ALD. Le taux de vaccination était de 48%, meilleur que dans notre étude car les patients âgés et diabétiques sont sensiblement plus vaccinés comme nous l'avons montré au sein de notre population.

L'objectif était également d'explorer les connaissances des patients sur la grippe. Nombre des réunionnais savaient citer les symptômes principaux de la grippe telle une forte fièvre, la toux ... Mais beaucoup y associaient une simple rhinite ou une angine croyant à une grippe. Les arboviroses de notre milieu tropical ajoutent à la confusion des patients qui pensaient souffrir de la grippe bien plus souvent que la réalité. Cette erreur les mène sûrement à croire que le vaccin est inefficace et ils ne souhaitent donc pas le réitérer.

A la Réunion, la majorité de la population est jeune. Les plus de 65 ans représentent 9% de la population réunionnaise versus 17% en métropole. Comme nous l'avons dit, les plus de 65 ans sont largement plus vaccinés car la vaccination leur est davantage proposée (par les prescripteurs, par la CPAM). On peut supposer que l'âge globalement plus jeune des réunionnais a fortiori dans le domaine des MAI, explique, en partie, une moins bonne couverture vaccinale antigrippale par rapport à la métropole. Les médecins y penseraient moins et la CPAM n'envoie pas de façon assez systématique les courriers d'invitation à ces jeunes malades.

Pour la vaccination anti-pneumococcique, la couverture vaccinale de nos patients était proche de celle des études antérieures : 50%. Les sujets les mieux vaccinés étaient les patients atteints d'une maladie respiratoire chronique et les insuffisants rénaux chroniques.

### III FREINS A LA VACCINATION

#### A. Côté médecins

Nous avons évoqué plus tôt la difficulté de la tenue du dossier hospitalier et de la difficulté à retrouver l'information sur les vaccinations des patients. Nous avons donc fait appel, le plus souvent, au médecin traitant afin qu'il consulte son propre dossier médical à la recherche de ces informations. Nous n'avons pas demandé aux médecins traitants quel logiciel médical ils utilisaient. Néanmoins, il nous a semblé que très rares étaient ceux qui avaient uniquement des dossiers papiers. Dans la plupart des logiciels médicaux des généralistes libéraux, il existe une fonctionnalité spécifique pour renseigner la réalisation des vaccinations. Dans quelle mesure ce dossier est bien tenu ? Nous ne pouvons le savoir. Pour la vaccination antigrippale, étant donné qu'elle est annuelle, on peut penser que le plus souvent, le médecin traitant ne prend pas le temps de la renseigner dans les vaccinations générales. De fait, c'est ce qui ressortait de nos échanges téléphoniques avec les médecins généralistes. Ils devaient alors consulter les comptes rendus de consultations ou les prescriptions médicales afin d'en retrouver trace. Certains médecins nous disaient très bien tenir le carnet de santé ou de vaccination du patient mais avouaient ne pas toujours enregistrer les vaccinations dans leur dossier médical.

On voit ici la difficulté de la bonne tenue du dossier médical par manque de temps que ce soit dans le milieu hospitalier ou en cabinet de médecine générale, par manque de rigueur, possiblement, et par manque d'outils informatiques adéquats, certainement.

Nombre de spécialistes renvoyaient le patient vers son généraliste pour revoir le calendrier vaccinal.

Pour leur part, les médecins généralistes pouvaient se sentir désinvestis dans le suivi de ces patients comme « aspiré » par le système hospitalier. En effet, nombreux étaient les patients, qui en bonne santé par ailleurs, fréquentaient régulièrement l'hôpital à l'occasion des cures de biothérapie itératives ou des consultations de contrôle mais qui consultaient très peu si ce n'est jamais leur médecin généraliste. Dans ce cas de figure, le travail de prévention et le suivi vaccinal par le généraliste est, de fait, fortement compromis.

Le système de prise en charge par les caisses primaires d'assurance maladie complexifie encore la situation. Les patients relevant des indications établies par la sécurité sociale, reçoivent par voie postale un bon pour se procurer gratuitement le vaccin antigrippal auprès des pharmacies. Il leur est également joint un bon pour réaliser l'injection par un ou une infirmière libérale. L'infirmier garde ce bon et le retourne à la CPAM pour être réglé. Dans ce processus, le médecin traitant n'a pas de retour de la sécurité sociale et n'est donc pas mis au courant du statut vaccinal de son patient. Il est question depuis peu que le pharmacien soit habilité à vacciner les patients contre la grippe saisonnière. Cette proposition vise à renforcer la couverture vaccinale des patients. Par contre, quel retour en aura le médecin traitant ? Cela peut risquer de causer encore plus de confusion dans la tenue du dossier médical.

Cette méthode de recherche que nous avons suivie nous a donc posé la question de la tenue du dossier médical. Cette problématique est au centre des débats médico-légaux depuis des années maintenant notamment avec le dossier médical partagé (DMP).

La loi réformant l'assurance maladie du 13 août 2004 prévoyait de doter l'ensemble des assurés de ce DMP, dès 2007. Les difficultés financières et organisationnelles n'ont pas permis une réelle application du projet. Seulement environ 500 000 patients sont concernés. Un décret datant du 5 juillet 2016 a été publié afin de remettre ce projet en route.

Le dossier médical partagé peut être créé pour tout bénéficiaire de l'assurance maladie après recueil de son consentement. Une fois son dossier créé, le bénéficiaire de l'assurance maladie en devient le titulaire. Le dossier est accessible aux professionnels de santé et à son titulaire par voie électronique, notamment depuis un site internet, ou via des logiciels. Il contient l'état-civil du patient, les vaccinations, les synthèses médicales, les lettres de liaison, les compte-rendus d'examens, les traitements prescrits, les actes thérapeutiques réalisés... Le dossier médical partagé ne se substitue pas au dossier que tient chaque établissement de santé ou chaque professionnel de santé, quel que soit son mode d'exercice, dans le cadre de la prise en charge d'un patient. Tout professionnel de santé participant à la prise en charge du patient peut accéder au dossier médical partagé. L'objectif de ce projet est de favoriser la prévention, la qualité, la continuité et la prise en charge coordonnée des soins du patient (41,42). Sa mise en œuvre pourrait faciliter la mise à jour du statut vaccinal du patient et la coordination des soignants autour de cet acte de prévention.

Dans notre étude, 72 médecins ont bien voulu répondre à un questionnaire. 23 étaient des médecins spécialistes. Ils étaient pour la très grande majorité des médecins hospitaliers. Leur taux de réponse était largement plus élevé que les libéraux car ils sont moins nombreux, plus facile à recruter car plus facile à retrouver à l'hôpital lors d'une brève rencontre, certainement plus concernés donc plus investis dans la question des biothérapies et en dernier lieu, les patients de l'étude étaient issus de leur service.

49 médecins généralistes ont participé à l'étude. Plus de 150 médecins généralistes ont été sollicités soit un taux de participation d'environ 30%. Ils ont tous été contactés par téléphone. Nous avons décidé d'interroger les médecins des patients que nous avons inclus. L'idée première était de pouvoir faire une relation statistique entre le fait qu'un patient était ou non vacciné et les pratiques que déclarait son médecin traitant et son spécialiste. Cette analyse n'a pas pu être réalisée. Nous avons donc joint par téléphone la plupart des médecins généralistes pour leur demander, si d'après leur dossier médical, leur patient était bien vacciné contre la grippe et le pneumocoque. Dans le même temps, nous leur proposons un questionnaire. Dans la majorité des cas, nous l'avons transmis par mail ou par fax mais le taux de réponse était faible. Les raisons étaient le manque de temps et la sur-sollicitation des médecins généralistes concernant des recherches diverses et notamment des travaux de thèses.

Nous avons interrogé les médecins sur leur patientèle. Environ 75% des généralistes avaient 2 à 10 patients atteints d'une MAI ou inflammatoire et 65 % pensaient avoir 2 à 5 patients sous biothérapie. Sachant que la patientèle moyenne d'un médecin généraliste est évaluée par la CPAM à 865 patient, on voit que cette population, très restreinte, représente environ 1% de sa patientèle.

Pour autant, la majorité des médecins généralistes et spécialistes s'accordaient sur le fait que les vaccinations auprès de cette population étaient une responsabilité commune avec le spécialiste. Les pratiques vaccinales des généralistes et des spécialistes avaient été explorées et comparées s'agissant des patients atteints de MAI en générale pour chaque type de traitement (sans traitement, biothérapie, immunosuppresseurs, corticothérapie). Dans les chiffres, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative dans les pratiques vaccinales des uns et des autres sauf pour :

- La vaccination antigrippale chez les patients atteints d'une MAI sans traitement où une plus grande proportion de généralistes pense qu'il faut vacciner leurs patients ;
- La vaccination anti-pneumococcique des patients sous biothérapie qui semble être mieux assurée par les spécialistes.

S'agissant du vaccin antigrippal, on peut penser qu'il est bien assuré par le généraliste, parce qu'il fait partie intégrante de son rôle de médecin de prévention, car le système de soin le place normalement au centre de la prise en charge globale du patient. Ceci est d'autant plus important dans la population des sujets avec MAI sans traitement car étant moins grave, ils sont davantage suivis et encadrés par le généraliste que par le spécialiste.

S'agissant du vaccin anti-pneumococcique, la seule différence dans les pratiques était celle du groupe de patients sous biothérapie où le médecin spécialiste déclarait plus vacciner que le généraliste. Ceci est peut-être la conséquence d'une pratique de mise à jour du calendrier vaccinal lors du bilan pré-thérapeutique de la biothérapie, surtout suite aux recommandations de 2014.

Le pourcentage de médecins déclarant proposer le vaccin antigrippal, tous traitements confondus, allait de 64 à 74% pour les généralistes et de 17 à 79% pour les spécialistes. On s'étonne alors de voir la maigre couverture vaccinale anti-grippale (28%) et anti-pneumococcique (50%), bien en dessous des objectifs visés par nos instances de santé. De tels écarts peuvent être dus à un biais d'information : les questionnaires de ce type et la formulation des questions appellent parfois à des réponses stéréotypées. Les médecins répondent à la réponse qui leur semble « bonne » et pas forcément celle de leur pratique, se sentant jugés. Néanmoins nous pensons que cet élément ne suffit pas à expliquer des écarts aussi importants qui doivent être explorés dans le fossé entre la prescription et la réalisation effective du vaccin. Cet écart trouve une explication dans la relation médecin-patient et les représentations et avis des patients à l'égard des vaccins. Ces éléments sont discutés dans la partie freins à la vaccination côté patient.

Pour ce qui est du pneumocoque, on a vu que les patients sous biothérapies étaient davantage vaccinés par les spécialistes et à hauteur de 80%. Pour autant la couverture vaccinale était inférieure avec un taux à 49 %. Là encore, le frein majeur était l'oubli.

La majorité des médecins (78%) avaient pris connaissance des recommandations vaccinales de 2014. Les généralistes ont naturellement plus axé l'acquisition de leur connaissance sur la révision du calendrier vaccinal de l'enfant, soit une compétence indispensable en médecine générale. Un certain nombre ont tout de même indiqué avoir eu des éclaircissements sur le schéma anti-pneumococcique en 2 injections.

Malgré ces recommandations de 2014, près de 77% des généralistes ne se sentent pas assez informés sur la vaccination des patients sous biothérapie. Nous n'avons pas demandé plus de renseignement par rapport à cette question. Nous ne savons pas, par exemple, si les généralistes trouveraient cela pertinent d'avoir des formations à ce sujet vu le peu de patients concernés dans leur patientèle et au vu des nombreuses connaissances à remettre à jour en permanence.

## B. Côté patients

La population étudiée semblait à l'image de l'état de santé des Réunionnais en dehors de leur MAI (43–48) :

- Parmi les patients inclus, 24 % d'entre eux présentaient des antécédents cardiovasculaires : 19% avaient une HTA (dont le stade n'était pas connu), 3 % une cardiopathie ischémique 2% une pathologie vasculaire autre. En 2012, les maladies de l'appareil circulatoire constituent le second motif d'admission en ALD (24%) à La Réunion et la première cause de mortalité sur l'île.

- 12 % de nos patients étaient diabétiques. En 2012, la prévalence standardisée du diabète traité était à 9,8% à La Réunion. Il représente le premier motif d'admission en ALD soit 31% en 2012. La prévalence du diabète traité à La Réunion est deux fois plus élevée que dans le reste du territoire français.
- 5% des patients étaient atteints d'une maladie respiratoire chronique dont 4 % étaient asthmatique. Notre population semblait moins concernée par l'asthme comparativement à la population réunionnaise. En effet, en 2011, près de 160 000 personnes bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD pour asthme sévère. Rapporté à la population générale, la prévalence serait de 19% à La Réunion. Le taux standardisé de mortalité régional est 3 fois plus élevé comparativement à la moyenne métropolitaine (4 contre 1 décès pour 100 000 habitants). Les causes de l'asthme à La Réunion restent peu documentées.
- 4% de nos sujets inclus souffraient d'une IRC dont le stade et le traitement n'a pas été précisé. En 2011, près de 2 000 Réunionnais bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD pour IRC et plus de 1 600 personnes souffraient d'IRC traitée à La Réunion fin 2011. Le taux standardisé de prévalence de l'IRC terminale traitée par dialyse est estimé à 235 patients traités pour 100 000 habitants, soit près de 4 fois le taux enregistré par rapport aux autres régions françaises. Ces chiffres ne prennent pas en compte les insuffisances modérées, non traitées, il est donc difficile de comparer notre population à la population générale.

Les pathologies auto-immunes dominantes étaient les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la PR et le psoriasis. Cela rejoint les tendances générales des MAI avec une prévalence assez importante de ces pathologies au sein du groupe des MAI (20). La majorité des inclus étaient sous anti TNF alpha.

Dans un certain nombre d'études, on retrouve que le frein majeur à la vaccination du malade est que le corps médical n'ait pas proposé ou conseillé ce vaccin (35,37,49). Dans notre étude, le pourcentage de patients conseillés était plutôt supérieur à celui retrouvé dans la littérature : 52% des patients ont reçu le conseil pour le vaccin antigrippal et 37 % pour celui du pneumocoque. On a pu observer que les patients sont nettement plus enclins à être vaccinés lorsqu'ils reçoivent un conseil de la part de leurs médecins surtout ou d'un professionnel de santé avec des résultats statistiquement significatifs. Alors même qu'ils reçoivent le bon de la CPAM, ils retournent souvent demander conseil au médecin traitant avant de récupérer le vaccin en pharmacie.

Nous avons aussi observé un suivi de la prescription du vaccin antigrippal significativement meilleur si elle émanait du médecin généraliste.

Nous avons interrogé les patients sur leur opinion sur les vaccins et seulement 10 % se déclaraient « contre » (totalement ou plutôt contre), 49 % étaient « pour » et 41% étaient « mitigés ». La bonne opinion des vaccins était corrélée à une meilleure vaccination antigrippale et pneumococcique. Dans une étude française de 2013, 73% des patients avaient une opinion plutôt favorable des vaccins.

Les patients ne savaient pas réellement comment un vaccin fonctionne. Il ne leur a pas été demandé plus de précision sur la question. Dans une étude métropolitaine, plus les patients étaient jeunes,

meilleures étaient leurs connaissances quant aux mécanismes d'action des vaccins. Il n'y avait pas de différence entre les sexes ni entre les MAI en cause. 15% seulement connaissaient les indications et contre-indications des vaccins par rapport à leur pathologie. Nous n'avons pas fait ce genre d'analyse dans notre étude (36).

Dans une thèse sur la grippe à la Réunion (40), le niveau de connaissance ne différait pas en fonction de l'âge ni en fonction du sexe ni entre les différentes zones géographiques de l'île.

Dans notre étude, 75 % des patients ne se sentaient pas suffisamment informés sur les vaccins en général. Principalement, les patients réclamaient cette information de leur médecin généraliste. Dans l'étude Loubet et al. (36), 90% des patients voulaient être mieux informés et 82% souhaitaient obtenir ces informations par le médecin spécialiste de leur maladie.

Loubet et al. ont montré dans leur étude que l'information sur les bénéfices du vaccin était significativement associée à un meilleur taux vaccinal en 2013/2014. Les personnels de santé qui informaient le plus souvent les patients étaient surtout le spécialiste (rhumatologue dans son étude), le généraliste et l'infirmière. Pour notre part, nous n'avons pas réussi à trouver de lien statistique entre vaccination antigrippale et connaissance du mécanisme d'action des vaccins. Nous n'avons pas, non plus, trouvé de lien entre vaccination antigrippale et information des patients sur les vaccins.

Nous nous sommes demandé si les patients savaient où ils en étaient dans leur statut vaccinal. Nous avons donc demandé aux patients s'ils pensaient être vaccinés ou non et nous avons comparé ces réponses à nos données. S'agissant de la grippe, la concordance des réponses était de 88%. Les patients connaissaient bien leur statut vaccinal. Pour le pneumocoque, le taux de concordance était médiocre à 44%. Cela paraît effectivement plus difficile de se souvenir de cette vaccination qui peut remonter à plusieurs années. Malgré tout 64 % avaient un carnet de santé ou de vaccination mais est-il à jour et est-il vraiment utilisé ?

Les autres freins côté patients étaient la peur d'attraper la grippe, la peur de faire une poussée de la MAI ou la peur d'une réaction allergique. Ces éléments correspondent aux arguments trouvés dans la littérature (35,37,49) mais qui, néanmoins ne semblent pas fondés pour les vaccins en question ici.

Cet élément est capital pour orienter et adapter notre information concernant les vaccins. Dans le cadre d'un discours loyal et objectif nous pouvons rassurer les patients quant à ces peurs. De même, il convient d'expliquer aux patients pourquoi il est fortement recommandé, pour eux, d'être vaccinés.

En effet, 28% des sujets de cette étude ne pensaient pas avoir besoin d'être vaccinés contre la grippe et 26% ne savaient pas s'ils en avaient réellement besoin. Ces chiffres sont comparables à ceux d'autres études françaises dont celle de Michel et al. (37).

# CONCLUSION

Les patients atteints de MAI ont un risque infectieux majoré de par des mécanismes physiopathologiques inhérents à leur maladie et surtout de par les thérapeutiques qu'ils nécessitent. Les biothérapies ont révolutionné l'évolution de certaines MAI. Elles sont aussi à risque de diminuer les défenses immunitaires des malades et donc pourvoyeuse d'un surrisque infectieux.

La grippe et les infections pneumococciques sont une cause fréquente et potentiellement grave d'infection chez les immunodéprimés et les patients sous biothérapie. Sachant qu'il existe des moyens de prévention simple contre ces infections, il semblait urgent que des recherches en termes d'efficacité et d'innocuité de ces vaccins soient réalisées auprès de cette population de malades. Le Haut Conseil de la Santé Publique a donc statué en 2014, à la lumière de plusieurs études, sur le bénéfice des vaccins antigrippal et anti-pneumococcique.

Dans notre étude, la couverture vaccinale est faible dans cette population particulièrement à risque, surtout s'agissant de la vaccination antigrippale. La couverture vaccinale anti-pneumococcique, était meilleure. Ceci est dû probablement au fait que les médecins pensent à remettre à jour le calendrier vaccinal au moment du bilan pré-thérapeutique avant la biothérapie et que la vaccination se fait en 2 injections sans rappel alors que la vaccination antigrippale doit être renouvelée tous les ans. Comparativement aux études métropolitaines menées avant les recommandations de 2014, la couverture vaccinale antigrippale n'est pas vraiment meilleure ce qui implique que ce n'est pas par manque de connaissance des médecins que les patients sont peu vaccinés.

La majorité des médecins généralistes et spécialistes avaient pris connaissance des recommandations de 2014. Ils déclaraient avoir intégré la vaccination dans leur pratique médicale et proposer les vaccinations chez ces patients sous biothérapies. De fait, plus de la moitié des sujets ont été conseillés pour la réalisation de ces vaccins, ce qui est plus que les données retrouvées dans la littérature. Le suivi de la prescription était meilleur lorsque c'est le médecin traitant qui proposait le vaccin. D'ailleurs les patients préféraient être informés par leur médecin traitant. On voit ainsi la relation de confiance entre médecin traitant et patient qui explique le rôle fondamental de l'éducation thérapeutique et de la prévention, missions prépondérantes du médecin généraliste.

La majorité des patients étaient plutôt en faveur des vaccins dans l'absolu même si dans l'ensemble leurs connaissances sur leur statut vaccinal et sur l'indication et le fonctionnement des vaccins étaient plutôt faibles. En effet, moins de la moitié de nos sujets pensaient avoir besoin de se faire vaccinés contre la grippe.

Certains éléments sont encourageants mais la couverture vaccinale reste trop faible. Un des éléments d'explication est l'oubli des médecins pour prescrire les vaccins. En effet, la très grande majorité des médecins connaissaient les recommandations et l'indication des vaccins mais avouaient oublier le plus souvent. Les suivis partagés de ces patients entre spécialistes et généralistes, entre ville et hôpital complexifiaient les choses et étaient autant de facteurs de confusion dans la prise en charge rigoureuse des patients.

Pour autant, les caisses d'assurance maladie ont également un grand rôle à jouer dans cette problématique des vaccins. En effet, ces patients en ALD sont sensés recevoir un courrier de la CPAM pour une réalisation annuelle gratuite du vaccin antigrippal. Une majorité de nos patients ne recevaient pas cette invitation. Les autres indications vaccinales comme les autres ALD (diabète, insuffisance rénale...), les maladies respiratoires chroniques et l'âge de plus de 65 ans ; augmentaient

fortement les chances d'être vacciné : les patients recevaient le courrier de la CPAM et/ou le médecin traitants y pensaient davantage.

Cette étude permet donc de dégager certaines pistes pour l'amélioration de la couverture vaccinale chez les patients sous biothérapie.

Le médecin traitant semble le plus à même d'assurer le suivi vaccinal de ces patients. Cela implique qu'il soit formé et informé par les spécialistes de la MAI et surtout épaulé par nos instances de santé publique. Les patients étant demandeurs d'information par leur médecin traitant, une consultation de prévention dédiée pourrait avoir lieu, chaque année, et être prise en charge par la CPAM afin de refaire le point notamment sur le calendrier vaccinal de ces patients et remplir le carnet de santé, source d'information et de communication entre les professionnels de santé.

Les spécialistes et les généralistes ont tous deux le devoir d'informer correctement leurs patients sur leur pathologie, leur traitement, sur leur surrisque infectieux et leur bénéfice à la vaccination et l'innocuité de ces vaccins.

Il semble nécessaire de mettre tous les moyens pour une bonne communication entre professionnels de santé et surtout entre généralistes et spécialistes afin de travailler de concert dans l'intérêt du patient. Le projet du dossier médical partagé a longtemps été freiné par divers obstacles. Il serait souhaitable que le décret de 2016 accélère l'évolution de ce projet afin que le partage d'information soit plus aisé.

Pour éviter les oublis, la CPAM doit participer à cet effort de prévention en envoyant de façon plus systématique et exhaustive, l'invitation à la vaccination à ces patients en ALD pour MAI au même titre que les autres indications.

La faible couverture vaccinale justifiera, à l'avenir, d'autres études épidémiologiques afin de surveiller la progression de la couverture vaccinale de ces populations fragiles et l'amélioration des facteurs limitant cette vaccination.

# BIBLIOGRAPHIE

1. page80-l3.1. mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.1.me0301canismes-physiopathologiques-de-l0027auto-immunite0301.pdf>
2. page82-2. cellules et organes de l'immunité.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 15]. Available from: [http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02\\_files/page82-2.-cellules-et-organes-de-l0027immunite.pdf](http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-2.-cellules-et-organes-de-l0027immunite.pdf)
3. page82-8. repertoire lymphocytaire T.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 15]. Available from: [http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02\\_files/page82-8.-repertoire-lymphocytaire-t.pdf](http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-8.-repertoire-lymphocytaire-t.pdf)
4. page82-4. complexe majeur d'histocompatibilité.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 15]. Available from: [http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02\\_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf](http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf)
5. Tolérance et autoimmunité [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter16.htm>
6. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct 1;278(4):369–95.
7. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson L, Norris JM, et al. Epidemiology of Environmental Exposures and Human Autoimmune Diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012 Dec;39(4):259–71.
8. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001 May 1;44(5):1122–6.
9. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benaglio M, Tamburini C, et al. Molecular Mimicry between *Helicobacter pylori* Antigens and H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity. *J Exp Med*. 2003 Oct 20;198(8):1147–56.
10. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989 Nov 18;299(6710):1259–60.
11. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jul 1;177(1):30–7.
12. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007 Jun 1;61(6):504–13.
13. Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet*. 2003 Nov 15;362(9396):1659–66.
14. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):319–26.
15. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):327–32.

16. Abu-Shakra M. Safety of vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 Nov 1;18(13):1205–8.
17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):670–9.
18. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Spec Issue Noel Rose*. 2009 Nov;33(3–4):197–207.
19. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of Autoimmune Diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007 Aug;29(1):1–9.
20. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3–4):197–207.
21. page80-l3.15. cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.15.-immunosuppresseurs.pdf>
22. page80-l3.18.aspects immunologiques des biothérapies.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.18.aspects-immunologiques-des-biothe0301rapies.pdf>
23. OMS | Grippe (saisonnière) [Internet]. [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
24. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 Apr;10(6):341–52.
25. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées [Internet]. Haut Conseil de Santé Publique; 2014 Nov. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
26. ameli.fr - La vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/la-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere.php>
27. Duchet-Niedziolka P, Hanslik T, Mouthon L, Guillevin L, Launay O. Vaccination antigrippale chez les patients atteints de maladies systémiques inflammatoires et/ou auto-immunes. *Épilepsies*. 2011 Mar;40(3):248–52.
28. Liang Y, Meng F-Y, Pan H-F, Ye D-Q. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccines Immunother*. 2015 Sep;11(9):2274–80.

29. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul 1;67(7):937–41.
30. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*. 2006 Dec;13(2–4):373–5.
31. Duchet-Niedziolka P, Hanslik T, Aouba A, Guern VL, Guillevin L, Launay O. Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques.
32. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Dec 1;66(12):1177–81.
33. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000422.
34. Duchet-Niedziolka P, Hanslik T, Aouba A, Guern VL, Guillevin L, Launay O. Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques. 2009 Jan 29
35. Brocq O. Couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque à partir de 584 patients atteints de rhumatisme chronique inflammatoire et traités par biomédicaments dans le Sud-Est de la France.
36. P. Loubet, S. Kerneis, M. Groh, P. Loulergue, O. Launay. N-04: Couverture vaccinale grippe et pneumocoque, connaissances et perception de la vaccination de patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jun;4345(1006):1.
37. Michel M, Vincent FB, Rio S, Leon N, Marcelli C. Influenza vaccination status in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients receiving biologic DMARDs.
38. Vaccination - Couverture vaccinale en France [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.grippe-geig.com/couverture-vaccinale.html>
39. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. Nurmohamed M, editor. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153848.
40. Juhel A. Étude des connaissances sur la grippe saisonnière et ses complications chez des patients de médecine générale de différentes régions de l'île de la Réunion relevant de l'indication de vaccination antigrippale. 2015 Jun 4;68.
41. Décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/7/4/AFSZ1609256D/jo/texte>
42. En quoi consiste le dossier médical personnel (DMP) ? | service-public.fr [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10872>
43. Observatoire Régional de la Santé (ORS). Tableau de bord : Les maladies de l'appareil circulatoire à La Réunion, 2014 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: [http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux\\_bord/TB\\_cardio\\_2014.pdf](http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TB_cardio_2014.pdf)

44. Observatoire Régional de la Santé (ORS). Tableau de bord : le diabète à La Réunion, 2015 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: [http://irepsreunion.org/CCD/ressources/TDB\\_Diabete\\_2015.pdf](http://irepsreunion.org/CCD/ressources/TDB_Diabete_2015.pdf)
45. Observatoire Régional de la Santé (ORS). Tableau de bord : L'asthme à La Réunion, 2013 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: [http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux\\_bord/TB\\_asthme\\_2013.pdf](http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TB_asthme_2013.pdf)
46. Observatoire Régional de la Santé (ORS) : L'insuffisance rénale chronique à La Réunion, 2014 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: [http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux\\_bord/TB\\_IRC\\_2014.pdf](http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TB_IRC_2014.pdf)
47. L'île de La Réunion / Les outre-mer / Europe et international / Accueil [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Europe-et-international/Les-outre-mer/L-ile-de-La-Reunion>
48. Etat de santé | Agence régionale de santé Océan Indien [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/etat-de-sante-0>
49. Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harnry S. Taux effectifs de la vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque chez les patients immunodéprimés consultant dans un service de rhumatologie. 2011 Jul 24;

# ANNEXES

## I QUESTIONNAIRE MEDECIN SUR LA VACCINATION

1. Êtes-vous médecin généraliste, spécialiste ? merci de préciser la spécialité :
2. Dans votre patientèle, le nombre de patients ayant une maladie auto-immune systémique ou inflammatoire (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, Gougerot-Sjögren, sclérodermie, ...) représente :
  - 1 patient
  - 2 à 5 patients
  - 5 à 10 patients
  - > 10 patients
  - > 50 patients
3. Le nombre de patients traités par biothérapie (anti TNF, anti CD 20...) représente :
  - 1 patient
  - 2 à 5 patients
  - 5 à 10 patients
  - >10 patients
  - >50 patients
4. Concernant les vaccins, êtes-vous :
  - Totalement pour
  - Plutôt pour
  - Ne sait pas
  - Cela dépend desquels
  - Plutôt contre
  - Totalement contre
5. Pour les patients avec maladie auto-immune ou inflammatoire, pensez-vous que les vaccinations sont l'affaire du :
  - Médecin spécialiste de la maladie auto-immune
  - Médecin généraliste
  - Les deux
  - Aucun
  - Autre :
6. Prescrivez- vous ou proposez-vous la vaccination anti-grippale chez vos patients ayant une maladie auto-immune (MAI) systémique ou inflammatoire :
  - a. Lorsqu'ils ne sont pas traités par un Immunosuppresseur ni biothérapie ?
    - Oui
    - Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- b. Lorsqu'ils sont traités par immunosuppresseurs (méthotrexate, imurel, cellcept arava , néoral ...) ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- c. Lorsqu'ils sont traités par biothérapie (anti TNF alfa ...) ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- d. Lorsqu'ils sont traités par corticoïdes ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

7. Prescrivez- vous ou proposez-vous la vaccination anti-pneumococcique chez vos patients ayant une maladie auto-immune (MAI) systémique ou inflammatoire :

- a. Lorsqu'ils ne sont pas traités par un Immunosuppresseur ni biothérapie ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- b. Lorsqu'ils sont traités par immunosuppresseurs (méthotrexate, imurel, cellcept arava , néoral ...) ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- c. Lorsqu'ils sont traités par biothérapie (anti TNF alfa ...) ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

- d. Lorsqu'ils sont traités par corticoïdes ?

Oui  Non

Quelle que soit la réponse : pourquoi ?

8. Avez-vous eu au moins un cas de complication post-vaccinale ?

Oui  Non

Si oui de quel type :

Cas de maladie vaccinale

Réaction immuno-allergique

Poussée de la maladie auto-immune

Effet(s) secondaire (s)

Autre

9. Avez-vous pris connaissance des recommandations vaccinales de 2014 ?  
 Oui  Non  
Si oui, cela vous a-t-il fait changer vos pratiques ?  Oui  Non  
Si oui en quel sens ?

10. Pensez-vous être suffisamment informé(e) vis-à-vis de la vaccination des patients étant traités par biothérapie ?  
 Oui  Non

## II QUESTIONNAIRE PATIENT SUR LA VACCINATION

- 1- Avez-vous déjà été interrogé(e) par ce questionnaire sur la vaccination dans le cadre d'un travail de thèse de médecine ?  
 Oui  Non

- 2- Avez-vous été vacciné(e) contre la grippe cet hiver 2015 ?  
 Oui  Non  Je ne sais pas

- a. Si oui, quel médecin vous a prescrit ce vaccin ?

- Votre médecin traitant  
 Votre médecin spécialiste  
 Un autre médecin (remplaçant, associé ...)  
 Un médecin de l'hôpital  
 Autre, précisez : .....  
 Aucun

- b. Quelle que soit la réponse, ce vaccin vous a-t-il été conseillé par un professionnel de santé :

- Votre médecin traitant  
 Votre médecin spécialiste  
 Un autre médecin (remplaçant, associé ...)  
 Un médecin de l'hôpital  
 Un pharmacien  
 Un infirmier  
 Autre, précisez : .....  
 Aucun

- 3- Aviez-vous été vacciné contre la grippe les années précédentes ?  
 Oui  Non  je ne sais pas

- 4- Avez-vous reçu une lettre de la sécurité sociale vous invitant à vous faire vacciner contre la grippe gratuitement ?
- Non  
 Oui
- a. Si oui, Cela vous a –t-il incité à vous faire vacciner ?  Oui ,  Non ,  Je ne sais pas
- b. Êtes-vous allez directement en pharmacie chercher votre vaccin ?  Oui ,  Non
- c. Avez-vous d’abord demandé conseil à votre médecin ?  Oui,  Non
- d. Aviez-vous reçu cette lettre les années précédentes ?  Oui,  Non,  Je ne sais pas
- 5- Avez-vous été vacciné contre le pneumocoque ?  Oui,  Non,  Je ne sais pas
- a. Quand avez-vous été vacciné ? en quelle année ? .....  Je ne sais pas
- b. Quel médecin vous a prescrit ce vaccin ?
- Votre médecin traitant ?  
 Votre médecin spécialiste ?  
 Un autre médecin (remplaçant, associé ...) ?  
 Un médecin de l’hôpital ?  
 Autre : précisez .....
- Aucun
- c. Quelle que soit la réponse, ce vaccin vous a-t-il été conseillé par un professionnel de santé :
- Votre médecin traitant ?  
 Votre médecin spécialiste ?  
 Un autre médecin (remplaçant, associé ...) ?  
 Un médecin de l’hôpital ?  
 Un pharmacien  
 Un infirmier  
 Autre, précisez .....
- Aucun
- 6- Possédez-vous un carnet de santé ?  Oui  Non  Je ne sais pas
- 7- Concernant les vaccins, êtes-vous :
- Totalement pour  
 Plutôt pour  
 Ne sait pas  
 Cela dépend desquels  
 Plutôt contre  
 Totalement contre
- 8- Savez-vous comment fonctionne un vaccin ?
- Oui, très bien  
 Oui, un peu  
 Pas vraiment  
 Non, pas du tout

9- Pensez-vous avoir besoin de vous faire vacciner contre la grippe ?

Oui       Non       Je ne sais pas

a. Si oui, pourquoi (vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Parce que tout le monde devrait être vacciné
- Parce que vous êtes fragile à cause de votre maladie
- Parce que vous êtes fragile à cause de votre traitement
- Autre, précisez ...

10- En faisant le vaccin contre la grippe, auriez-vous peur : (vous pouvez cocher plusieurs cases)

- D'attraper la grippe
- De faire une réaction allergique
- De faire une poussée de votre maladie
- Autre, précisez : .....
- Aucune peur

11- Pensez-vous être suffisamment informé sur les vaccinations ?

Oui       Non       Je ne sais pas

Si non, par qui et comment pensez-vous devoir être informé ?.....

## SERMENT MEDICAL

**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 les consciences.**

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

**Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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.**

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

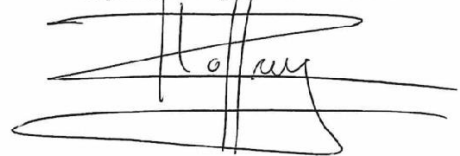
Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion

**Dr Loïc RAFFRAY**

Assistant - N° RPPS 10100272094

**MÉDECINE INTERNE - DERMATOLOGIE  
ET MALADIES INFECTIEUSES**

Hôpital Félix Guyon - 97405 St-Denis Cédex

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Loïc Raffray', is written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat cursive.

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

## **Couverture vaccinale antigrippale et anti-pneumococcique des patients atteints de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires et traités par biothérapie, à La Réunion, en 2015**

---

Dans cette étude prospective et multicentrique réalisée dans les 4 centres hospitaliers publics de l'île de la Réunion, les taux ont été établis en colligeant les données des dossiers médicaux. Un questionnaire était adressé aux généralistes et spécialistes de chaque patient afin d'explorer les limites à la vaccination.

Sur 208 patients inclus, le taux de vaccination était de 28% pour la grippe et de 49 % pour le pneumocoque. Les vaccinés contre la grippe étaient majoritaires parmi ceux déjà vaccinés antérieurement, ceux recevant l'invitation à la vaccination par la CPAM, ceux recevant la prescription de leur généraliste. Les principaux freins à la vaccination étaient la peur des effets indésirables redoutés par les patients.

Les résultats suggèrent de renforcer l'information des patients et d'améliorer la traçabilité des vaccinations réalisées, avec un rôle central du médecin généraliste.

---

In this prospective multicenter study, vaccination rates were established from chart review in the 4 Hospitals of French territory of La Reunion. A questionnaire was sent to the general practitioners and specialists of each patient in order to explore the limits to vaccination.

A total of 208 patients were included. Vaccination rates were 28% for influenza and 49% for pneumococcus. The majority of those vaccinated against influenza were those previously vaccinated, those receiving the invitation for vaccination from the health insurance, and those receiving the prescription from their general practitioner. Fear for adverse events was the main limitation for vaccination.

Our results suggest that several means may be employed to improve vaccination rates among this population : a better information of patients, a better share of medical record among health staff.

### **MOTS-CLES**

VACCINATION ANTIGRIPPALE

INFLUENZA VACCINATION

VACCINATION ANTI-PNEUMOCOCCIQUE

PNEUMOCOCCAL VACCINATION

MALADIES AUTO-IMMUNES

AUTO-IMMUNE DISEASES

BIOTHERAPIES

BIOLOGICS