

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**LA VACCINATION DES PATIENTS ADULTES AYANT
UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTEMIQUE
EN MEDECINE GENERALE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2013

par

Joseph DENIZOT

né le 14 décembre 1980, à Issoudun (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur VIDAL ElisabethPrésident

Mme le Docteur BEZANAHARY Holy Directeur de thèse

M. le Professeur WEINBRECK Pierre Juge

Mme le Professeur DUMOITIER Nathalie Juge

M. le Professeur DENIS François..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**LA VACCINATION DES PATIENTS ADULTES AYANT
UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTEMIQUE
EN MEDECINE GENERALE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2013

par

Joseph DENIZOT

né le 14 décembre 1980, à Issoudun (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur VIDAL ElisabethPrésident

Mme le Docteur BEZANAHARY Holy Directeur de thèse

M. le Professeur WEINBRECK Pierre Juge

Mme le Professeur DUMOITIER Nathalie Juge

M. le Professeur DENIS François..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (SUR.31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François (SUR.31.08.2015)	PNEUMOLOGIE

BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION

FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE

MERLE Louis (SUR.31.08.2015) (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE

VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth (CS)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
-------------------------	-------------------

REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Elisabeth VIDAL d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. J'ai pu bénéficier de votre enseignement et de vos précieux conseils lors de mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Je remercie le Pr Pierre WEINBRECK d'avoir accepté de juger mon travail. Qu'il veuille bien recevoir mes sincères remerciements.

Je remercie le Pr Nathalie DUMOITIER d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Qu'elle soit assurée de ma profonde gratitude.

Je remercie le Pr François DENIS d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury. Qu'il veuille bien recevoir mes sincères remerciements.

Je remercie de Dr Holy BEZANAHARY pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés.

Merci à mes parents, pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ma vie et de mes études.

Merci à mes frères Sylvain, Marc et Jean-Baptiste. On forme une belle équipe.

Merci à Perrine. Que mon amour pour toi ne s'estompe jamais. Merci pour les merveilleux moments passés et ceux à venir...

Merci à ma famille et belle-famille.

Merci à mes amis, que je ne pourrai citer de peur d'en oublier.

Merci à Guillaume pour ses précieux talents d'informaticien.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	11
GENERALITES.....	12
1. Rappels sur la vaccination et les maladies auto-immunes.....	12
1.1. Elaboration des recommandations vaccinales en France	12
1.2. Définition de la vaccination	13
1.3. Bases immunologiques de la vaccination	14
1.4. Classification des vaccins	19
1.5. Les maladies auto-immunes	23
2. Recommandations disponibles sur la vaccination des patients ayant une maladie auto-immune systémique avec et sans traitement immunosuppresseur	29
2.1. Données disponibles sur la couverture vaccinale des patients atteints de MAI	30
2.2. Données disponibles sur la vaccination des patients ayant une MAI avec et sans traitement immunosuppresseur	30
3. Vaccination et MAI systémiques.....	39
ETUDE	40
1. Objectif.....	40
2. Matériel et méthode.....	40
3. Résultats	41
3.1. Caractéristiques démographiques	41
3.2. Pratique des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique.....	42
DISCUSSION	50
1. Mauvaise connaissance de la pratique vaccinale	50
1.1. Manque d'interactions suffisantes entre les médecins généralistes et les spécialistes	50
1.2. Mauvaise adéquation des connaissances des médecins généralistes vis-à-vis de la pratique vaccinale conformément aux recommandations disponibles	50
2. Réticences pour la vaccination des patients ayant une MAI systémique	51
2.1. La vaccination pourrait entraîner des poussées de MAI	52
2.2. Risque de développer la maladie vaccinale et effets secondaires.....	56
2.3. Qualité de la réponse vaccinale	57
3. Autres facteurs pouvant expliquer la mauvaise couverture vaccinale	59
4. Perspectives et solutions.....	60
CONCLUSION.....	62
ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE THESE	63
TABLE DES MATIERES	65

TABLE DES ILLUSTRATIONS	67
TABLE DES TABLEAUX.....	68
BIBLIOGRAPHIE	69
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	74

INTRODUCTION

La vaccination est un moyen d'intervention efficace et en général peu onéreux pour contrôler une maladie infectieuse au sein d'une population. Elle jalonne l'existence de chaque individu, a priori sans exception.

La question de vacciner les sujets atteints de maladie auto-immune (MAI) se pose donc un jour ou l'autre, que ce soit par exemple à l'occasion d'un rappel de vaccination antitétanique, d'une vaccination annuelle contre la grippe ou d'une vaccination dans le cadre d'une activité professionnelle ou d'un voyage.

Comme tous les individus, il est souhaitable que les personnes atteintes d'une MAI puissent bénéficier de la protection conférée par les vaccins.

Cependant, en France, les patients ayant une MAI présentent une plus mauvaise couverture vaccinale que la population générale.

Cela peut sembler paradoxal dans la mesure où les sujets atteints de MAI ont un risque élevé d'infections sévères.

Cette mauvaise couverture vaccinale pourrait résulter de différents facteurs.

Les intervenants médicaux d'une part, qu'il s'agisse des autorités faisant référence en la matière (médecins spécialistes) ou des médecins généralistes.

Les patients d'autre part, qui souvent ont sur la vaccination des certitudes véhiculées par les médias.

A partir de ce postulat de départ, nous avons voulu connaître le rôle du médecin généraliste dans cette mauvaise prise en charge. Notre étude a donc porté sur leur pratique vaccinale afin de mieux comprendre leurs craintes et incertitudes sur ce sujet.

GENERALITES

1. Rappels sur la vaccination et les maladies auto-immunes

1.1. Elaboration des recommandations vaccinales en France

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui a créé le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), précise que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du HCSP [1]».

Les recommandations vaccinales sont élaborées en France par le Comité technique des vaccinations (CTV), comité technique permanent rattaché au HCSP.

Ce comité est composé de 20 membres qualifiés représentant les diverses spécialités impliquées dans la vaccination (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, santé publique, médecine générale, médecine interne...). Ces membres, dotés d'une voix délibérative, sont nommés par le ministre chargé de la Santé pour un mandat de trois ans, renouvelable [2].

Le CTV est complété par des membres de droit, sans voix délibérative qui représentent les agences rattachées au ministère de la Santé, d'autres ministères et diverses institutions.

L'élaboration des avis du CTV tient compte :

- des avancées technologiques en cas de nouveau vaccin ;
- de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France et dans les pays étrangers ;
- des recommandations internationales (Organisation mondiale de la santé notamment) ;
- de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des vaccinations à partir des études de pharmacoépidémiologie et médicoéconomiques ;
- de l'organisation du système de soins et de prévention.

Les avis du CTV portent sur le positionnement d'un nouveau vaccin dans le schéma vaccinal français :

- la recommandation ou non du vaccin ;
- la généralisation ou le ciblage du vaccin sur des populations à risque ;
- l'âge de la vaccination, le nombre de doses nécessaires, la périodicité éventuelle des rappels ;
- le suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination.

Les avis peuvent comporter une demande de vaccinovigilance renforcée en cas d'alerte ou de doute sur un effet secondaire potentiel.

Les avis sont donc exposés et votés. Ils sont ensuite transmis à la validation du HCSP à la Commission des maladies transmissibles. L'avis validé est dès lors transmis au ministre chargé de la Santé.

De l'avis du CTV découle :

- le statut juridique de la vaccination (recommandée ou obligatoire) ;
- le statut économique : remboursée ou non, pour qui ?
- la stratégie à adopter : population ciblée, rattrapage ou non ;
- les modalités de suivi : pharmacovigilance, pouvoir détecter rapidement des effets indésirables non décelés dans les essais cliniques ;
- les modalités d'évaluation et la mise en place d'outils pour suivre la couverture vaccinale et l'impact épidémiologique de la vaccination.

Les recommandations ainsi prises apparaissent dans le calendrier vaccinal.

Ce dernier, mis à jour annuellement, est publié au Bulletin officiel du ministère chargé de la santé. Il est par ailleurs diffusé par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH), par le Bulletin du Conseil national de l'Ordre des médecins, et dans le carnet de santé des enfants [3].

1.2. Définition de la vaccination

La vaccination consiste à introduire une préparation antigénique dérivée ou copie synthétique de l'agent infectieux chez l'individu, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle : elle exploite la capacité de l'organisme à reconnaître une structure exogène et à la mémoriser de manière à réagir plus vite que l'infection naturelle. La vaccination réalise une immunoprophylaxie active. La protection qu'elle induit est différée et durable, à distinguer de l'immunoprophylaxie passive (ou séroprévention) qui induit une protection immédiate mais transitoire [4]. Son application à une population ou à un

groupe en fait un moyen de prévention très utile en santé publique : ainsi, la vaccination a permis et permettra d'éradiquer ou d'éliminer certaines infections épidémiques [5].

1.3. Bases immunologiques de la vaccination

Les vaccinations ont bénéficié, ces dernières années, des progrès récents fondamentaux de l'immunologie.

Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont analogues à ceux que l'organisme utilise contre les affections virales ou microbiennes.

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire non spécifique ou innée (immédiate), et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative, retardée de trois à cinq jours, qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. Cette réponse immunitaire spécifique caractérise la réponse de l'organisme face au geste vaccinal [6].

1.3.1. Les cellules de la réponse immunitaire vaccinale

Schématiquement, les types de cellules intervenant dans la réponse immunologique peuvent être classés en deux catégories principales :

- les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques et les macrophages) ;
- les lymphocytes (B et T).

1.3.1.1. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)

a. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules d'origine hématopoïétique qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T.

Les cellules dendritiques immatures agissent comme de véritables sentinelles dans les tissus périphériques. Elles sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ceux-ci sont ensuite chargés sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I (peptides endogènes ou exogènes à développement intracellulaire) ou de classe II (peptides exogènes ou endogènes provenant de protéines membranaires ou sécrétées). Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.

Les cellules dendritiques matures stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide. Elles jouent également un rôle dans la réponse innée. Par exemple, elles sont capables d'activer les cellules « natural killeuse » (NK) en produisant de l'interleukine de type 2 (IL-2) [6].

b. Les macrophages

Les macrophages issus de la lignée monocytaire jouent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques.

Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique :

- leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T ;
- ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T : des cytokines nécessaires à l'initialisation de la réponse immune comme IL-1, ou d'autres cytokines modulant la polarisation de la réponse immunitaire comme l'IL-10, l'IL-12 ou le TGF- β ;
- ils reçoivent des informations des lymphocytes T (par l'intermédiaire des cytokines) leur conférant une activité cytolytique ou suppressive [6].

1.3.1.2. Les lymphocytes

Ils représentent le composant spécifique cellulaire du système immunitaire. Cette spécificité leur est conférée par l'existence de récepteurs spécifiques de l'antigène sur leur surface membranaire.

On en distingue deux catégories principales :

- les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse mais dont la maturation dépend du thymus : les lymphocytes T ;
- les lymphocytes se différenciant en dehors de thymus, dans la moelle osseuse : les lymphocytes B.

En fonction de leur durée de vie, deux sous-types de lymphocytes peuvent être individualisés : ceux ayant une courte durée de vie, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits « lymphocytes mémoires » jouant un rôle important dans les réponses secondaires (ou anamnestiques) notamment lors des rappels vaccinaux [6].

a. Les lymphocytes T (LT)

Ils sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils jouent également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires principalement les lymphocytes B et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales. Les LT possèdent sur leur surface membranaire un certain nombre de marqueurs, dont le récepteur à l'antigène (ou TCR), leur permettant d'agir par contacts cellulaires directs et par la sécrétion de cytokines.

Lors d'un contact avec l'antigène, il se produit une activation des LT (via le TCR qui reconnaît le complexe CMH-peptide antigénique présenté par la CPA), et grâce à l'action de l'IL-2, ils subissent une transformation blastique pour donner naissance à des cellules filles responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des LT matures, on peut distinguer deux sous-populations essentielles, par l'expression de deux récepteurs exclusifs : les LT CD4+ (ou LT helper, encore appelé LT auxiliaires) et les LT CD8+ (ou LT cytotoxiques). Les LT CD4+ sont activés par des molécules du CMH de type II associées au peptide antigénique, les LT CD8+ sont eux activés par des molécules du CMH de type I.

Schématiquement, les LT CD4+ ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en cellule TH1 (impliquées dans l'immunité

cellulaire) ou TH2 (impliquées dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les LT CD8+ produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. Ils sont composés en grande majorité par les lymphocytes T effecteurs ou cytotoxiques [6].

b. Les lymphocytes B (LB)

Les lymphocytes B sont spécialisés dans la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate, de phagocytose et de cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément.

Les lymphocytes B, d'origine médullaire, peuvent être activés directement par certains antigènes (activation thymo-indépendante), ou se différencier sous l'influence des lymphocytes CD4+ (activation thymo-dépendante) en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines spécifiques (ou anticorps), supports de l'immunité humorale [4]. Ces immunoglobulines (Ig) sont de différents types : IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

L'activation des LB induit, parallèlement à leur différenciation en plasmocytes, l'apparition de lymphocytes B mémoire (LB mémoire). Ces derniers permettront, après une nouvelle exposition antigénique, l'augmentation rapide et adaptée d'anticorps spécifiques à l'antigène [7].

1.3.2. Dynamique de la formation des anticorps

L'injection d'un vaccin pour la première fois entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense ; il s'agit alors d'une réaction anamnestic due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique [6]. La formation des anticorps est donc caractérisée par deux phases distinctes, primaires et secondaires.

1.3.2.1. La réponse primaire

Les réactions primaires, sont celles observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires (ou anamnestiques), qui sont observées lors de la répétition des injections.

Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes :

- la période de latence : elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre 24 heures et deux semaines, en fonction du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.

- la période de croissance : dès la fin de la période de latence, le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. En général, la production d'anticorps IgM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement.

- la période de décroissance : après avoir atteint la concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue ; elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG [6].

Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (deux semaines environ) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans les centres germinatifs de la rate et des ganglions ; une durée qui explique aussi l'intervalle minimal à respecter entre deux doses du même vaccin (trois à quatre semaines) et détermine aussi le meilleur moment pour effectuer une sérologie post vaccinale [7].

Des lymphocytes B mémoires sont induits en parallèle aux plasmocytes et résident dans les ganglions. Ils sont le support de la réponse immunitaire secondaire en anticorps [5].

1.3.2.2. La réponse secondaire

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche pour les antigènes protéiques, une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG. Le taux maximum d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase d'augmentation des anticorps est exponentielle, et celle de décroissance est plus prolongée.

L'importance de la réponse secondaire est due à la présence d'une population de lymphocytes mémoires, induits lors de la réponse primaire. Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de lymphocytes B et T. Les LB mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extra-folliculaires de la rate et des ganglions, y compris dans les ganglions à distance du site d'injection vaccinal. Lors d'un nouveau contact avec le même antigène, les cellules mémoires B et T sont rapidement réactivées, induisant une augmentation rapide des anticorps en quelques jours, et à des titres plus élevés que lors de la réponse primaire. Il s'agit d'IgG et d'IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur [5].

La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes.

La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que du rythme des stimulations [6]. Cette persistance prolongée de l'immunité mémoire permet de ne jamais devoir recommencer un schéma de vaccination, qu'il suffit de reprendre là où il s'est arrêté, quelle que soit la durée de l'interruption [7].

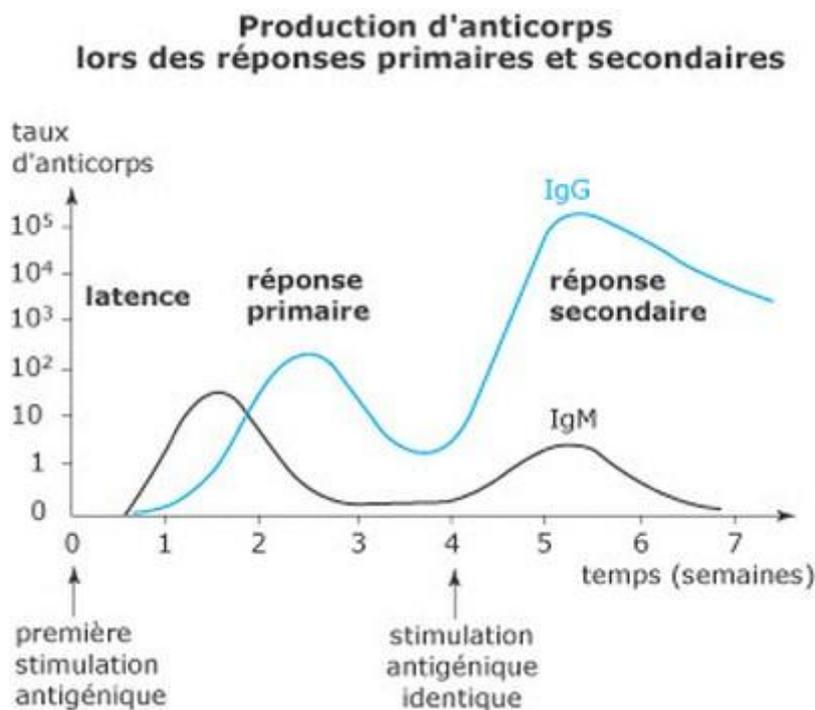


Figure 1 : Production d'anticorps (IgG et IgM) lors des réponses primaires et secondaires

1.4. Classification des vaccins

Les vaccins sont des produits biologiques de plus en plus diversifiés, quant à leur nature et leurs modes de production. En fonction de leurs propriétés biologiques, on distingue les vaccins vivants et les vaccins inactivés.

1.4.1. Les vaccins vivants (ou atténués)

Ils contiennent des agents infectieux vivants atténués qui gardent la capacité de se multiplier et de provoquer une infection inapparente ou atténuée en stimulant l'immunité spécifique de façon prolongée. Ils peuvent parfois induire, au décours de la vaccination, des réactions générales, qui sont les symptômes d'une forme mineure de la maladie qu'ils préviennent. Ces vaccins ne contiennent pas d'adjuvant [7].

Ils offrent donc une protection proche de celle qui succède à une infection naturelle. Cette protection est rapidement obtenue (moins de 14 jours après la vaccination) et prolongée, une dose unique étant souvent suffisante [8].

Les vaccins vivants atténués comprennent :

- des vaccins viraux : Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR), Varicelle, Fièvre jaune, Grippe nasale, Rotavirus, Poliomyélite orale, Zona, Encéphalite japonaise.
- un vaccin bactérien : BCG.

Ces vaccins ne sont pas dépourvus de risques infectieux, pouvant dans certains cas être responsables de maladie infectieuse vaccinale (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites), notamment sur des terrains à risque (immunodépression, grossesse) [4].

1.4.2. Les vaccins inactivés (ou inertes)

Les vaccins inactivés sont exempts de tout risque infectieux. Plusieurs injections, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, sont nécessaires pour obtenir une immunisation suffisante, nécessitant des rappels. La stimulation immunitaire est liée à la reconnaissance par le système immunitaire de structures antigéniques de l'agent infectieux lui permettant de développer une réponse adaptée et protectrice. Pour pouvoir induire une immunité adéquate, l'ajout d'un adjuvant (sels d'aluminium notamment) est la règle.

Parmi ces vaccins inactivés, on distingue les vaccins inactivés à germes entiers : il s'agit de bactéries ou de virus inactivés par des procédés physiques ou chimiques (chaleur, formol, bêta-propiolactone). Leur immunogénicité est souvent bonne, mais ils peuvent parfois induire des effets indésirables (comme le vaccin coquelucheux à germe entier).

On trouve également les vaccins inactivés constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités vaccinales correspondant à la recherche d'une capacité de stimulation plus précise par les antigènes dominants du pathogène, et de moins d'effets secondaires ; mais leur immunogénicité est souvent moins grande.

Ces fractions antigéniques sont :

- des toxines détoxifiées (ou anatoxines) comme les anatoxines tétaniques ou diphtériques ;
- des antigènes capsulaires (polysaccharides) ou membranaires (protéines).

Les fractions antigéniques protéiques et les anatoxines activent les lymphocytes T auxiliaires et les cellules T et B mémoires. Une nouvelle injection déclenche une ascension des IgG protectrices et une activation cellulaire durable [5].

Ainsi, les vaccins inertes ne sont souvent efficaces qu'après plusieurs inoculations, surtout chez le nourrisson. Ainsi, pour le vaccin contre la coqueluche (corps entier ou sous-unités) ou ceux utilisant les anatoxines, la primovaccination nécessite 2 à 3 doses successives, à 4 semaines au moins d'intervalle, l'entretien de l'immunité nécessitant des rappels périodiques, à 5 ou 10 ans d'intervalle.

Les antigènes polysaccharidiques (ou polysidiques) ne peuvent pas activer les lymphocytes T auxiliaires et induisent donc une réponse thymo-indépendante, à cellules B productrice d'anticorps IgM et IgG. Cette réponse fait également intervenir les lymphocytes B mémoire. Néanmoins, les cellules mémoires T ne pouvant intervenir dans la réponse immunitaire, cette dernière est de courte durée et l'effet de rappel est faible ou nul.

La capacité de certaines molécules protéiques (comme les anatoxines tétaniques ou diphtériques) à entraîner une réponse immunitaire thymo-dépendante a amené à les utiliser comme protéines porteuses de polysides insuffisamment immunogènes. Les vaccins « conjugués » ainsi obtenus (*Haemophilus influenzae* b, pneumocoque, méningocoque C) possèdent ainsi une grande immunogénicité induisant une immunité spécifique pouvant être relancée par des rappels [4].

Tableau 1 : Vaccins vivants atténués [9]

<p style="text-align: center;"><u>Vaccins viraux atténués</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre jaune¹ - Rotavirus - Rougeole - Oreillons - Rubéole - Varicelle - grippe² - Poliomyélite² - Zona² - Encéphalite japonaise^{1,2}
<p style="text-align: center;"><u>Vaccins bactériens atténués</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose (BCG) - Typhoïde (Ty21a) ²

¹ En centres agréés

² Vaccins non disponibles en France

Tableau 2 : Vaccins inertes

Vaccins viraux inertes	
Vaccins inactivés complets	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite A - Poliomyélite - Grippe - Rage - Encéphalite à tiques - Encéphalite japonaise
Vaccins inactivés et fragmentés	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe
Vaccins sous-unitaires	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite B - Papillomavirus - Grippe
Vaccins bactériens inertes	
Vaccins entiers inactivés	<ul style="list-style-type: none"> - Leptospirose - Choléra²
Vaccins sous-unitaires <ul style="list-style-type: none"> • Anatoxines • Vaccins polysidiques • Vaccins conjugués 	<ul style="list-style-type: none"> Tétanos, diphtérie Pneumocoque (23 valences), typhoïde, Méningocoque AC, méningocoque ACYW135 Pneumocoque (13 valences), méningocoque C conjugué, <i>Haemophilus influenzae</i> type B
Autres	Coqueluche acellulaire

² Vaccins non disponibles en France

1.5. Les maladies auto-immunes

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance conduisant à l'action pathogène du système immunitaire vis à vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

Les maladies auto-immunes, spécifiques d'organes et systémiques réunies, constituent la 3^{ème} cause de morbidité en Europe Occidentale et aux Etats-Unis. Leur fréquence est variable, certaines étant très rares, d'autre plus fréquentes comme la polyarthrite rhumatoïde (200000 cas estimés en France soit 0,3% de la population) ou le lupus dont la prévalence est estimée à 0,07% (40000 patients en France).

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il est constant. Il existe donc des lymphocytes B et des lymphocytes T auto-réactifs répondant à des anticorps naturels. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique régulant l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clones auto-réactifs ou la production d'auto-anticorps.

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T). En théorie, compte tenu des réarrangements des différents gènes des BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de multiples récepteurs. Cette grande richesse de répertoire explique que de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des antigènes propres ou identiques à des molécules de l'organisme qui sont appelés antigènes du soi.

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- La tolérance centrale qui correspond à la maturation au niveau thymique des lymphocytes T et à la maturation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, visant à éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de co-stimulation) ;
- La tolérance périphérique qui, elle, correspond à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie de l'individu. Des clones auto-agressifs vont ainsi être soit détruits (apoptose) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de co-stimulation) ;
- Des mécanismes d'immunorégulation complémentaires avec la production de cytokines anti-inflammatoires, d'anticytokines.

C'est l'altération d'un ou de plusieurs de ces mécanismes qui entraîne la prolifération de lymphocytes B et T auto-réactifs et l'apparition d'une maladie auto-immune.

L'origine de cette rupture de la « tolérance au soi » reste le plus souvent énigmatique. Il s'agit probablement de l'association de plusieurs facteurs génétiques, endogènes et environnementaux. On parle de maladie multifactorielle.

Le terrain immunogénétique est fondamental, comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Le plus souvent, les maladies auto-immunes d'origine génétique sont liées à l'association de plusieurs mutations génétiques. Les cas dont la survenue est liée à la mutation d'un seul gène sont très rares. Différents gènes peuvent en être la cause. C'est le cas des gènes du système HLA. L'allèle HLA-B27 est ainsi observé chez plus de 90% des malades atteints de spondylarthrite ankylosante alors qu'il n'est présent que chez 8% des sujets sains. De même, il existe une forte association entre la polyarthrite rhumatoïde et l'allèle HLA-DR4 [10].

Parmi les autres facteurs susceptibles de contribuer au déclenchement des maladies auto-immunes, nous retrouvons des facteurs endogènes, comme les hormones sexuelles, les hormones stéroïdes. En effet, les maladies auto-immunes touchent préférentiellement les femmes. Ainsi, plus de 80% des cas de lupus érythémateux systémique concernent des femmes.

Nous retrouvons également des facteurs exogènes comme les agents infectieux (en particulier les virus), les agents toxiques et des médicaments. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu [11].

Parmi les maladies auto-immunes on distingue :

Tableau 3 : Classification des maladies auto-immunes

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes
<ul style="list-style-type: none">- Diabète de type 1- Thyroïdite auto immune- Hépatopathies auto-immunes- Sclérose en plaques- Myasthénie- Maladies bulleuses auto-immunes- Vitiligo- Uvéite auto-immune- Rétinite auto-immune- Cytopénies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none">- Lupus systémique- Syndrome de Gougerot-Sjögren- Polyarthrite rhumatoïde- Sclérodermie- Polymyosite et dermato polymyosite- Connectivite mixte- Vascularite primitive- Polychondrite atrophiante

Cependant, on observe au cours de l'évolution de nombreux syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies [11].

Le diagnostic d'une maladie auto-immune repose sur plusieurs éléments cliniques, immunologiques et parfois génétiques.

Les symptômes cliniques permettent d'évoquer une maladie auto-immune. L'imagerie médicale complète l'examen clinique et caractérise les lésions des organes cibles.

Le diagnostic immunologique consiste à rechercher les auto-anticorps spécifiques de la maladie. On distingue schématiquement cinq catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- Les anticorps antinucléaires : ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes comme le lupus ;
- Les anticorps anti-tissus ou anti-cellules : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organes ;
- Les anticorps anti-IgG : il s'agit des facteurs rhumatoïdes ;
- Les anticorps antiphospholipides : ce sont des marqueurs du syndrome des antiphospholipides pouvant être primitif ou secondaire ;
- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles.

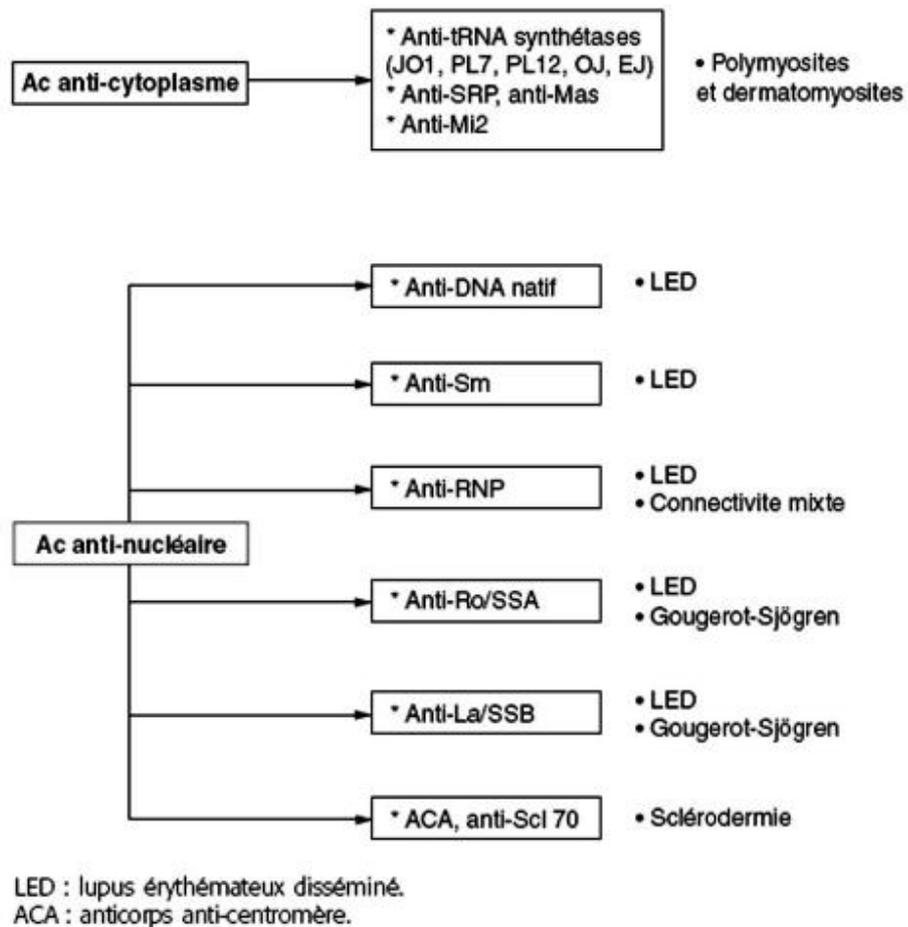


Figure 2 : Valeur diagnostique des auto-anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes systémiques

Le diagnostic génétique permet d'identifier des gènes de susceptibilité, par exemple HLA-B27 chez les patients suspectés de spondylarthrite ankylosante.

Le traitement des maladies auto-immunes fait appel à une stratégie d'immunosuppression non spécifique associant habituellement la corticothérapie et les antimitotiques. Ces stratégies thérapeutiques ont pour but d'agir sélectivement sur les lymphocytes suractivés ou mieux sur les clones auto-réactifs.

Parmi les immunosuppresseurs à visée antimitotique, on retrouve :

- Le cyclophosphamide (ex : Endoxan®), agent alkylant de la famille des moutardes azotées, prescrit dans les formes graves de pathologies systémiques ;
- Le méthotrexate, analogue et antagoniste de l'acide folique, utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde ;
- L'azathioprine (ex : Imurel®), analogue de l'hypoxantine ;
- La ciclosporine (ex : Néoral®) ;
- Le mycophénolate mofétil (Cellcept®), inhibant la synthèse des nucléotides à base de guanine. Il est utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes systémiques mais également dans le traitement préventif du rejet de greffe.

Tous ces traitements immunosuppresseurs induisent un risque infectieux important du fait d'un risque de cytopénie sanguine, justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse [12].

D'autres traitements immunosuppresseurs sont disponibles pour lutter contre les maladies auto-immunes : les biothérapies parmi lesquelles on retrouve :

- Les anticorps monoclonaux anti-TNF α (ex : Humira®, Enbrel®, Remicade®) ;
- Les anticorps monoclonaux anti CD-20 induisant une destruction des lymphocytes B, type rituximab (Mabthera®) [11].

2. Recommandations disponibles sur la vaccination des patients ayant une maladie auto-immune systémique avec et sans traitement immunosuppresseur

Comme pour la population générale, il est indispensable de protéger le patient porteur de maladie de système des infections cosmopolites graves comme le tétanos et des maladies pouvant être acquises lors de voyages à l'étranger comme la poliomyélite, la typhoïde, l'hépatite A, la diphtérie, la fièvre jaune [13].

Les sujets atteints de maladie systémique ont un risque élevé d'infections, en particulier d'infections sévères. Ce risque élevé est secondaire à une immunodépression d'origine multifactorielle chez ces patients : mécanismes intrinsèques de la maladie immunologique, traitements immunosuppresseurs, dénutrition, éventuelle insuffisance rénale compliquant la maladie systémique [14].

En effet, à côté de l'immunosuppression propre à chaque maladie systémique, l'immunosuppression induite par les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les biothérapies, joue également un rôle important dans la susceptibilité accrue aux infections. Dans ce contexte, certains agents infectieux rarement rencontrés chez des patients ayant des maladies systémiques non traitées vont être à l'origine d'infections quelquefois sévères chez les patients ayant un déficit secondaire de l'immunité cellulaire induit par le traitement [15].

Les infections représentent la principale cause de mortalité chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de lupus érythémateux systémique (LES). Chez les patients atteints de PR, les sites d'infection les plus fréquents sont l'os, la peau, les articulations, les tissus mous et le tractus respiratoire. Chez les sujets atteints de maladie systémique sans atteinte articulaire, les infections du tractus respiratoire sont parmi les plus fréquentes. En particulier, en cas de LES, les infections les plus souvent observées sont les infections bactériennes pulmonaires, de la peau et des tissus mous, et du tractus urinaire. Ainsi, les infections sévères à pneumocoque pourraient compliquer l'évolution du LES chez 2 à 5% des patients, ce qui représente un risque de beaucoup supérieur à celui qui est attendu dans la population générale [14].

Il est ainsi important, chez les patients atteints de maladie auto-immune systémique, de prévenir un certain nombre d'infections par la vaccination [15].

2.1. Données disponibles sur la couverture vaccinale des patients atteints de MAI

Dans cette population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune, se pose plus particulièrement la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination. Ceci explique que la population des patients atteints de maladies systémiques soit moins bien vaccinée que la population saine, ce qui est paradoxal [16]. Ainsi, une étude réalisée en 2003 chez des patients traités pour une PR retrouvait une couverture vaccinale antigrippale à 57%, diminuant même à 28% chez des patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire chronique dans le pôle de médecine interne de l'hôpital Cochin. En comparaison, la couverture vaccinale antigrippale en France a atteint 70% chez les sujets âgés de plus de 65 ans en 2005/2006. Plusieurs facteurs à l'origine de cette couverture vaccinale insuffisante ont été mis en évidence, en premier lieu l'absence de proposition de vaccination par l'équipe soignante, puis la crainte des effets indésirables et le doute quant à l'efficacité vaccinale [17].

2.2. Données disponibles sur la vaccination des patients ayant une MAI avec et sans traitement immunosuppresseur

2.2.1. Données du Bulletin épidémiologique hebdomadaire

Le calendrier des vaccinations du 19 avril 2013 et les recommandations vaccinales émises selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique précise que la vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités justifiant des recommandations spécifiques :

- Le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;
- La diminution de l'immunogénicité des vaccins en cas de déficit immunitaire peut justifier des schémas vaccinaux particuliers ;
- Les immunodéprimés présentent un risque accru pour certaines infections justifiant la recommandation de vaccinations spécifiques.

Le calendrier vaccinal précise également que de façon générale, les immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés

dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part.

Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans risque. Cependant leur immunogénicité est souvent diminuée, justifiant dans certains cas des schémas de vaccination renforcés et, dans certaines situations, le dosage des anticorps sériques protecteurs quatre à six semaines après la vaccination.

Les vaccins polysidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez ces patients devrait faire préférer l'utilisation de vaccins polysidiques conjugués.

La vaccination de l'entourage de ces patients, y compris du personnel soignant, est aussi importante car elle contribue à la protection de ces personnes [18].

Tableau 4 : Tableau des recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées atteintes d'une maladie auto-immune et traitées par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie

Vaccins contre-indiqués	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - Fièvre jaune¹ - Grippe vivant atténué - ROR¹ - Varicelle¹
Vaccins spécifiquement recommandés	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin inactivé) - Pneumocoque
Vaccins recommandés en population générale	<ul style="list-style-type: none"> - Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche - <i>Haemophilus influenzae b</i> - Hépatite B - Méningocoque C (conjugué) - Papillomavirus
Commentaires	<p>La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués, lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.</p>

¹Chez les patients traités par corticothérapie à une posologie ≤ 10 mg/j d'équivalent-prednisone et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie, la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée. Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone, la vaccination reste possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de deux semaines (sauf pour les « bolus » de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent).

2.2.2. Recommandations du HCSP

Le 24 avril 2013, le Haut Conseil de santé publique a intégré de nouvelles recommandations au Calendrier vaccinal des personnes immunodéprimées avec notamment comme objectif d'améliorer la couverture vaccinale de ces populations à risque d'infections sévères, d'harmoniser les pratiques et *in fine* de diminuer la morbidité et la mortalité de ces patients.

Les populations concernées par ces recommandations sont les enfants et les adultes, présentant une immunodépression congénitale ou acquise, ou une sensibilité accrue aux infections sévères. Avec les progrès effectués pour leur prise en charge, le nombre de ces patients s'est accru de façon importante au cours des dernières années ce qui justifie l'élaboration de recommandations pour ces populations comme cela est déjà le cas dans d'autres pays (Etats-Unis, Suisse par exemple).

Les propositions du groupe de travail se sont basées sur une revue bibliographique exhaustive des articles originaux publiés au cours des 10 dernières années et des articles de synthèse disponibles sur le sujet. Les recommandations proposées par d'autres pays, des sociétés savantes ou des groupes d'experts ont été étudiées. Enfin, les propositions du groupe de travail du Comité technique des vaccinations ont été soumises pour validation aux spécialistes en charge de ces patients.

Les données disponibles concernant la vaccination des immunodéprimés sont très peu nombreuses. Les éléments nécessaires à prendre en compte pour établir des recommandations comportent la tolérance du vaccin et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente, l'immunogénicité du vaccin et son efficacité clinique.

En l'absence quasi constante de données d'efficacité clinique dans les populations de sujets immunodéprimés, l'efficacité est le plus souvent estimée indirectement, par l'immunogénicité, à partir des corrélats de protection obtenus par extrapolation chez les personnes immunocompétentes.

Enfin, les données disponibles concernant l'épidémiologie des infections à prévention vaccinale chez les immunodéprimés sont très peu nombreuses rendant difficile l'évaluation de la balance bénéfice/risque du vaccin chez ces patients.

Aussi, dans la majorité des cas, les considérations théoriques priment et les recommandations reposent sur des avis d'experts. La multiplicité et la complexité des différentes situations possibles (différentes maladies, différents vaccins, différents traitements) font qu'il est impossible de réaliser les études d'immunogénicité, et *a fortiori* les études d'efficacité clinique, qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont habituellement de faible puissance. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique.

Le Haut Conseil de santé publique recommande de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune avant la mise en route du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués.

Avant de vacciner le patient, il faut l'informer sur la vaccination que l'on souhaite effectuer et recueillir son consentement. Il faut de plus vérifier la tolérance des vaccinations antérieurement reçues.

Après la vaccination, il faut penser à déclarer aux services de pharmacovigilance toute suspicion d'effet indésirable grave ou inattendu.

Certaines vaccinations sont particulièrement indiquées pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie :

- La vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé ;
- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque. La vaccination antipneumococcique est recommandée chez les patients suivis pour une maladie auto-immune ou inflammatoire, selon les schémas vaccinaux suivants :

- **Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes** : étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, la recommandation actuelle est d'administrer une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après.

L'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait actuellement hors AMM.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin non conjugué 23-valent par rapport à l'éventualité théorique d'hyporéponse succédant à

l'administration de ce vaccin. Les recommandations sont donc susceptibles d'être modifiées dans l'avenir, en fonction des données disponibles.

Les vaccins vivants (ROR, fièvre jaune, varicelle, grippe nasale) sont contre-indiqués en cas de traitement par biothérapie, ou immunosuppresseurs.

Concernant la corticothérapie, la dose et la durée au delà desquelles l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée (corticothérapie immunosuppressive) chez l'adulte est de 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, lorsque le patient est traité depuis plus de deux semaines. Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

Au moins deux semaines avant d'instaurer le traitement de la maladie, proposer si cela est possible une vaccination qui ne serait plus possible une fois le traitement instauré :

- Mettre à jour la vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole ;
- Envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie.

Avant l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est variable. Il est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).

Un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) **et l'administration d'un produit sanguin** (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin :

- Si le vaccin est administré en premier : attendre deux semaines pour administrer le produit sanguin ;
- Si le produit sanguin est administré en premier : le délai à respecter varie selon le type de produit sanguin (au minimum 3 mois et dans certains cas 11 mois).

Pour les patients habitant dans une zone d'endémie de la fièvre jaune et recevant un traitement par biothérapie, immunosuppresseur ou corticoïdes à dose immunosuppressive d'une part, et préalablement vaccinés ou originaires d'une zone d'endémie d'autre part, il peut être utile de doser les anticorps anti-amariles : si le titre d'anticorps est protecteur, le patient reste protégé et peut donc être dispensé de la vaccination.

Le BCG est contre-indiqué chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie qu'elle soit ou non à dose immunosuppressive [19].

Tableau 5 : Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie à dose immunosuppressive et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
<p><u>Vaccins vivants atténués</u></p> <p>- BCG</p> <p>-Rougeole-oreillons-rubéole</p> <p>- Varicelle</p> <p>- Rotavirus</p> <p>Grippe saisonnière (vaccin nasal)</p> <p>- Fièvre jaune</p>	<p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement</p>

<u>Vaccins inactivés et sous-unitaires</u>	
-diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections à M2, M4, M11. Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 20 ans.
-<i>Haemophilus influenzae</i> de type b	Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections à M2, M4, M11.
- Hépatite B	Mêmes recommandations qu'en population générale
- Méningocoque <u>conjugué</u>	Mêmes recommandations qu'en population générale
→ C conjugué	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose
→ A, C, Y, W135 conjugué	A partir de l'âge de 1 an, en fonction de l'évolution de l'AMM des vaccins disponibles si : - Asplénie, - Déficits en complément et en properdine, - Traitement par inhibiteur du C5a (Soliris®).
- Papillomavirus humains	Mêmes recommandations qu'en population générale
- Grippe saisonnière (vaccin injectable)	Pour tous les patients (enfants et adultes) Schéma vaccinal en fonction de l'âge, et identique à celui de la population générale
- Hépatite A	Mêmes recommandations qu'en population générale

Il est intéressant de noter que ni le calendrier vaccinal 2013, ni les dernières recommandations du Haut Conseil de la santé publique d'avril 2013 ne mentionnent les patients ayant une maladie auto-immune mais n'ayant pas de traitement immunosuppresseur. La vaccination n'est donc pas contre-indiquée chez eux, qu'il s'agisse de vaccins vivants ou de vaccins inertes.

Il n'existe pas non plus de recommandation sur la surveillance biologique post-vaccinale des patients ayant une maladie auto-immune, qu'ils soient sous traitement immunosuppresseur ou

non. En effet, il est seulement indiqué d'effectuer le suivi biologique habituel de la maladie, mais la réalisation du titrage des anticorps vaccinaux afin de quantifier l'efficacité de la réponse vaccinale n'est pas mentionnée.

Ces dernières recommandations du Haut Conseil de la santé publique vont dans le même sens que les dernières recommandations internationales en matière de vaccination des sujets ayant une maladie auto-immune.

En effet, les derniers articles parus recommandent la protection de ces patients à risque par la vaccination, notamment anti-grippale et anti-pneumococcique. Il est conseillé de vacciner ces patients durant la phase stable de la maladie, entre les poussées. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés, et la vaccination par le BCG est contre-indiquée, que les patients soient immunodéprimés ou non [20].

Néanmoins, tous ces articles s'accordent pour dire que les études sur lesquelles ces conclusions s'appuient manquent de puissance, car réalisées sur un nombre trop faible de patients. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres études, en particulier sur l'influence des anciens et nouveaux agents immunomodulateurs sur l'efficacité de la vaccination chez ces patients [21].

2.2.3. Données disponibles du groupe d'étude

En France, entre 2005 et 2007, un groupe d'étude sur la vaccination des sujets immunodéprimés (GEVACCIM) a réalisé une enquête Delphi afin d'harmoniser les pratiques vaccinales des adultes atteints de maladies auto-immune et/ou immunodéprimés.

Cette enquête consistait à adresser à 28 praticiens travaillant en médecine interne, maladie infectieuse, immunologie, pneumologie, rhumatologie et néphrologie des propositions de pratique concernant la vaccination des patients ayant une maladie auto-immune afin d'obtenir un accord professionnel sur ces pratiques vaccinales. Pour chaque proposition de pratique, l'opinion des experts et leur degré d'accord ont été évalués, mesurés [22].

Les conclusions de cette enquête relative à la vaccination des sujets atteints de maladie auto-immune étaient :

- l'administration d'un vaccin vivant à un patient recevant un traitement immunosuppresseur ou une corticothérapie à dose immunosuppressive est contre-indiquée ;

- chez un patient ne recevant pas d'immunosuppresseurs ni de corticothérapie à dose immunosuppressive (ou n'en recevant plus depuis au moins 3 à 6 mois), il n'y a pas de contre-indication de principe à la vaccination par un vaccin vivant ;

- avant de vacciner, il est prudent d'attendre la stabilisation de la maladie auto-immune systémique ;

- le dosage des anticorps résiduels avant la vaccination peut permettre de différer cette dernière si le titre est supérieur au seuil protecteur. Cela peut être utile lorsque patients et médecins restent réticents à vacciner ;

- la vérification du taux d'anticorps post-vaccinaux en cas de traitement par immunosuppresseurs ou corticothérapie à dose immunosuppressive n'est pas indiquée. En effet, les conséquences pratiques qui en découlent restent floues (combien d'injections supplémentaires ? combien de contrôles ultérieurs ? à quel rythme ?). L'intérêt de mettre en place un suivi particulier après la vaccination, afin de vérifier l'immunogénicité du vaccin ou l'absence de rechute de la maladie auto-immune systémique, n'a jamais été validé et n'est pas recommandé aujourd'hui.

- En cas de survenue d'un effet indésirable grave et inattendu, la déclaration auprès d'un centre de pharmacovigilance ne doit pas être négligée [23] [16].

Jusqu'aux récentes recommandations du Haut Conseil de la santé publique, les résultats de cette enquête constituaient une des rares propositions de pratiques vaccinales disponibles en France ; les données concernant l'efficacité et la tolérance de la vaccination des sujets atteints de maladie auto-immune et/ou immunodéprimés étant très insuffisantes.

3. Vaccination et MAI systémiques

La vaccination des patients ayant une MAI semble indiscutable mais des réticences persistent. En effet, les principales problématiques sont :

- la vaccination pourrait déclencher l'apparition ou une poussée de MAI.
- la qualité de la réponse vaccinale reste difficile à appréhender.

Afin d'expliquer le possible lien entre vaccination et apparition de maladie auto-immune, plusieurs théories ont été avancées.

Tout d'abord, la théorie du mimétisme moléculaire. En effet, il existerait une similarité antigénique entre les molécules microbiennes et les auto-antigènes de l'organisme pouvant entraîner des phénomènes de réactivité croisée avec formation d'anticorps et activation de cellules T spécifiques.

Une autre théorie se base sur une double activation se déroulant lors de la vaccination. D'une part, l'activation de lymphocytes auto-réactifs par la production de cytokines, d'autre part l'exposition d'auto-antigènes auparavant inaccessibles au système immunitaire.

Cependant, les différentes études épidémiocliniques traitant ce sujet en se focalisant sur une possible interaction ne retrouvent que des cas isolés sans critère d'imputabilité scientifiquement démontré.

ETUDE

1. Objectif

Une étude d'évaluation des pratiques auprès des médecins généralistes a été menée afin de déterminer les possibles facteurs influençant la mauvaise couverture vaccinale des patients atteints de MAI.

Les connaissances des médecins généralistes en matière de vaccination des sujets ayant une MAI systémique sont-elles suffisantes ?

Différents cas de poussées de MAI faisant suite à une vaccination ont été relatés par les médias et la presse médicale ces dernières années. De ce fait, les médecins généralistes ont-ils des réticences à vacciner cette catégorie de patients ?

S'estiment-ils suffisamment informés sur le sujet par les autorités faisant référence en la matière (INVS, HAS) ?

Afin de les aider dans la décision de vacciner ou non, demandent-ils l'avis de leurs confrères spécialistes qui suivent également le patient ?

2. Matériel et méthode

Un questionnaire a été envoyé à 200 médecins généralistes choisis de manière aléatoire parmi 427 praticiens de la Haute-Vienne installés en secteur libéral et figurant sur la liste du Conseil de l'Ordre. Le questionnaire a été envoyé en mai 2012.

Le questionnaire a été réalisé sur une feuille de papier simple recto verso afin de favoriser le nombre de réponses. Il était également accompagné d'une enveloppe timbrée pour le retour.

Il était composé de 10 questions fermées avec parfois des possibilités de réponses ouvertes (annexe).

Des relances téléphoniques ont été nécessaires auprès de certains médecins afin de leur faire préciser leurs réponses.

3. Résultats

Nous avons obtenu 104 réponses dont 2 provenaient de médecins généralistes ne faisant que de l'allergologie, 3 de médecins angiologues et une autre d'un médecin ne faisant que des expertises médicales. Ces 6 questionnaires sont donc revenus vierges de toute réponse et n'ont pas été retenus pour l'analyse.

Au total, 98 questionnaires ont été exploités, ce qui représente un taux de réponse de 49%.

3.1. Caractéristiques démographiques

Parmi les 98 médecins répondants, on retrouve 63 hommes et 35 femmes.

Au niveau démographique, la répartition des médecins est homogène, ces derniers se trouvant presque autant en milieu semi-rural qu'urbain.

En effet, 43,9% des médecins (n = 43/98) exercent dans une commune de moins de 5000 habitants et 36,7% (n = 36/98) exercent dans une commune de plus de 15000 habitants.

La proportion de médecins généralistes n'exerçant pas en groupe est légèrement majoritaire (52% contre 48%).

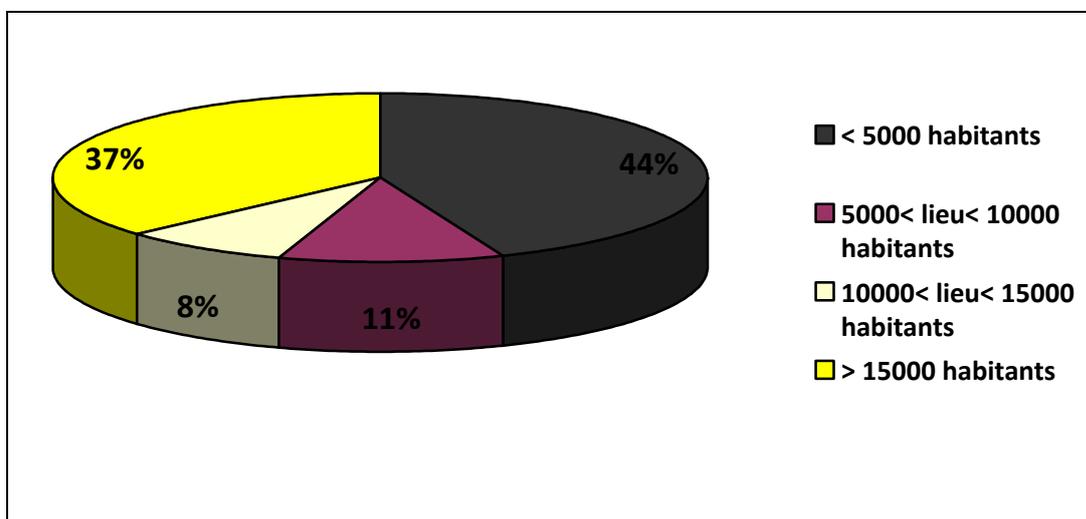


Figure 3 : Lieu d'exercice des médecins généralistes en pourcentage

3.2. Pratique des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique

La représentativité des patients ayant une MAI parmi la patientelle est définie comme suit : 45,9% (n = 45/98) ont entre 2 et 5 patients, 46,9% (n = 46/98) ont plus de 5 patients. Seuls 2% (n = 2/98) n'ont pas de patient ayant une MAI.

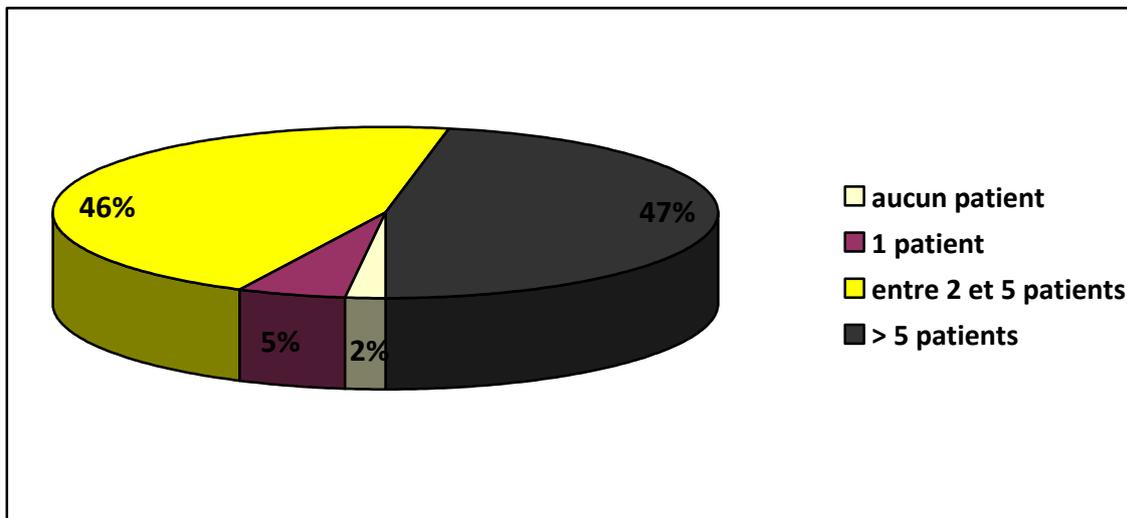


Figure 4 : Répartition des médecins en fonction du nombre de patient ayant une MAI systémique parmi leur patientelle

Les MAI rencontrées par les médecins sont représentées dans la figure 5. Parmi les 98 questionnaires exploités, 14 médecins n'ont pas précisé cette question, ce qui fait un résultat basé sur 84 réponses.

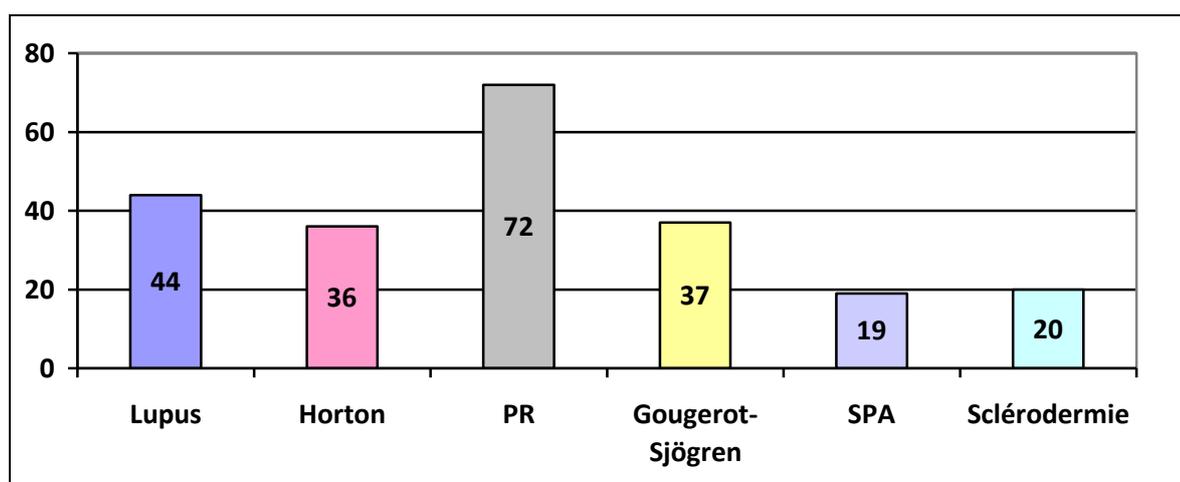


Figure 5 : MAI systémiques (en valeur absolue) présentes parmi la patientelle des médecins répondants

La proportion de médecins effectuant eux-mêmes les vaccinations s'élève à 87,4% (n = 83/95), 12,6% (n = 12/95) demandent l'avis d'un spécialiste au préalable.

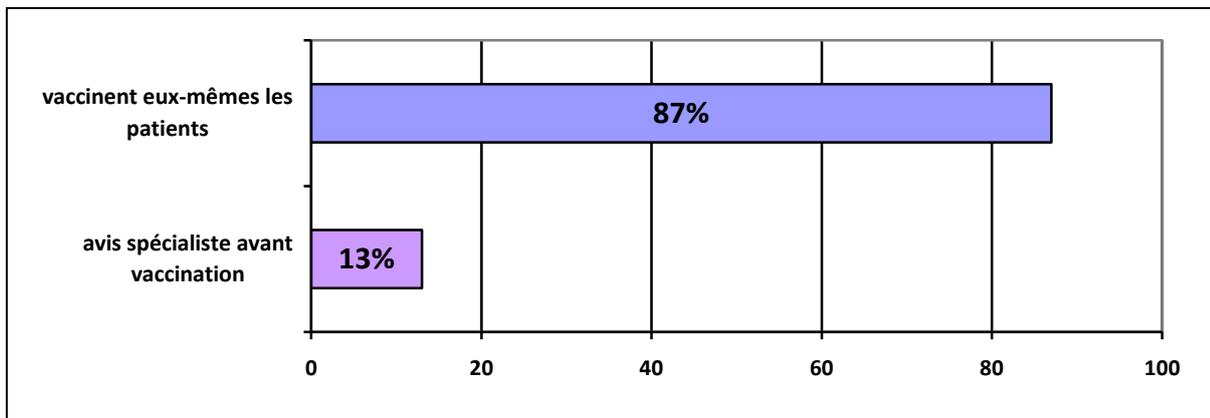


Figure 6 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage

Concernant la pratique vaccinale chez les patients ayant une MAI sous traitement immunosuppresseur, 57,4% (n = 54/94) vaccinent eux-mêmes et 42,6% (n = 40/94) demandent l'avis d'un spécialiste avant de vacciner ces patients.

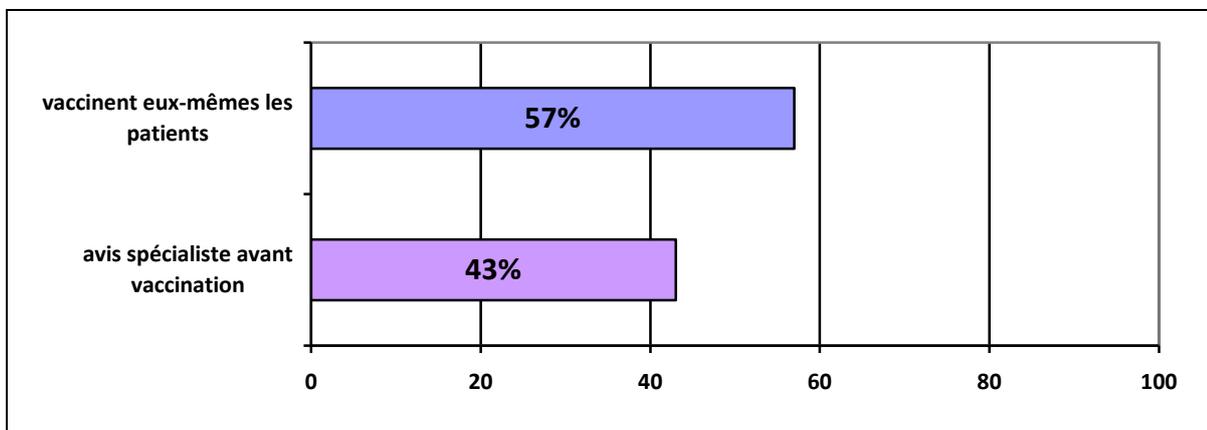


Figure 7 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage

Les connaissances des médecins généralistes en matière de vaccination des patients ayant une MAI systémique ont été évaluées par l'intermédiaire de questions à réponses fermées.

Il leur a été demandé d'indiquer, parmi une liste de pathologies infectieuses, quelles vaccinations sont contre-indiquées chez les patients ayant une MAI systémique n'étant pas sous traitement immunosuppresseur. 95 médecins ont répondu à cette question.

Tableau 6 : Vaccins contre-indiqués chez les patients ayant une MAI systémique sans traitement immunosuppresseur exprimés en pourcentage des réponses

	Vaccinations contre-indiquées	Vaccinations non contre-indiquées
Diphtérie, Tétanos	0%	74,7%
Poliomyélite	3,1%	71,6%
Coqueluche	2,1%	72,6%
Hépatite B	8,4%	66,3%
Rougeole, oreillons, rubéole	14,7%	60%
Grippe	8,4%	66,3%
Varicelle	17,9%	56,8%
Pneumocoque	1%	73,7%
Papilloma virus humain	5,2%	69,5%
Rotavirus	6,8%	67,9%
Fièvre jaune	17,9%	56,8%
BCG	26,3%	48,4%
Aucun vaccin contre-indiqué	38,9%	
Ne sais pas	25,3%	

Il leur a été ensuite demandé, parmi la même liste de maladies infectieuses, quelles sont les vaccinations contre-indiquées chez les patients ayant une MAI systémique sous immunosuppresseurs. Deux médecins n'ont pas répondu à cette question, ce qui fait un résultat basé sur 96 réponses.

Tableau 7 : Vaccins contre-indiqués chez les patients ayant une MAI systémique sous traitement immunosuppresseur exprimés en pourcentage des réponses

	Vaccinations contre-indiquées	Vaccinations non contre-indiquées
Diphthérie, Tétanos	0%	66,7%
Poliomyélite	5,2%	61,5%
Coqueluche	2,1%	64,6%
Hépatite B	4,2%	62,5%
Rougeole, oreillons, rubéole	41,7%	25%
Grippe	13,6%	53,1%
Varicelle	36,5%	30,2%
Pneumocoque	0%	66,7%
Papilloma virus humain	5,2%	61,5%
Rotavirus	16,7%	50%
Fièvre jaune	47,9%	18,8%
BCG	52,1%	14,6%
Aucun vaccin contre-indiqué	5,2%	
Ne sais pas	33,3%	

La question suivante demandait aux médecins généralistes s'ils avaient déjà eu, dans leur patientelle, un cas de poussée de MAI systémique après avoir vacciné un patient. Le but de cette question était de savoir si les craintes éventuelles des médecins vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique s'appuyaient sur un cas clinique auquel ils avaient déjà été confrontés.

Deux médecins n'ont pas répondu à cette question, ce qui représente un résultat basé sur 96 réponses.

La quasi-totalité des médecins, soit 94,8% (n= 91/96), n'ont jamais été confrontés à un cas de poussée de MAI systémique après une vaccination.

Seulement 5 médecins ont répondu positivement à cette question. Nous avons alors rappelé chacun de ces médecins afin de savoir si ces poussées de MAI avaient été confirmées par des examens complémentaires, validées par un spécialiste et enfin si elles avaient nécessité l'instauration d'un traitement.

Le médecin N°1 a relaté l'apparition d'un diabète de type 1 chez une patiente de 32 ans survenant 1 an environ après le 3^{ème} rappel du vaccin contre l'hépatite B. Cette patiente avait des antécédents familiaux de diabète de type 1.

Le médecin N°2 a relaté une poussée de polyarthrite rhumatoïde chez une patiente trois mois environ après une vaccination anti-grippale. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avait été fait depuis plusieurs années chez cette patiente et elle n'était pas sous traitement immunosuppresseur. La poussée de PR concernait surtout les poignets. Elle n'a pas été confirmée par un spécialiste et a été traitée par des antalgiques de palier 1.

Le médecin N°3 a relaté l'apparition chez une patiente d'une sclérose en plaques (SEP) trois mois environ après une vaccination anti-grippale H1N1. Le principal symptôme était l'apparition d'une diplopie. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire (PL) ont été réalisées confirmant le diagnostic de SEP. Un avis spécialisé a été pris et la patiente a été mise sous Copaxone. Ce traitement a été ensuite arrêté suite à un probable effet secondaire, la patiente ayant fait un infarctus. Une déclaration de pharmacovigilance a été faite.

Le médecin N°4 a relaté l'apparition chez une patiente d'une SEP trois mois après le 3^{ème} rappel du vaccin contre l'hépatite B. Les symptômes étaient une hémiparésie du membre supérieur gauche. Une IRM et une PL ont confirmé le diagnostic de SEP. Un avis spécialisé a été pris, mais les symptômes ayant régressé, aucun traitement n'a été instauré. La patiente n'a pas présenté de nouvelles poussées de SEP depuis 10 ans.

Le médecin N°5 a relaté qu'une patiente lui avait dit avoir développé une SEP après une vaccination contre l'hépatite B, mais comme elle n'était pas suivie par lui au moment des faits, il

n'a pas vu d'examens complémentaires ni d'avis spécialisé confirmant le diagnostic. Cette patiente n'est plus suivie par ce médecin depuis plusieurs années.

Aucun praticien n'a été confronté à la survenue de maladie vaccinale sachant que deux médecins n'avaient pas répondu à cette question, ce qui représente un résultat basé sur 96 réponses.

Les effets secondaires rencontrés après vaccination sont détaillés dans la figure 8. Deux médecins n'ont pas répondu à cette question, ce qui représente un résultat basé sur 96 réponses.

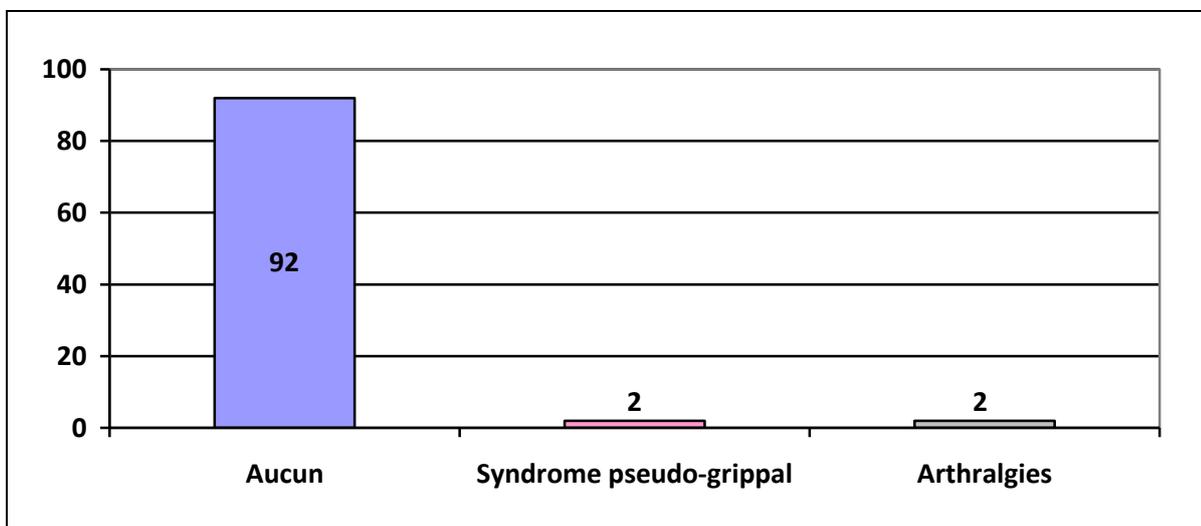


Figure 8 : Effets secondaires rencontrés après vaccination des patients ayant une MAI systémique exprimés en valeur absolue

Pour appréhender la réponse vaccinale, il leur a été demandé s'ils dosaient les anticorps sériques protecteurs après avoir vacciné un patient sous immunosuppresseur. Quatre médecins n'ont pas répondu à cette question, ce qui représente un résultat basé sur 94 réponses. Si la réponse était positive, il a été demandé aux médecins de préciser de quels anticorps il s'agissait.

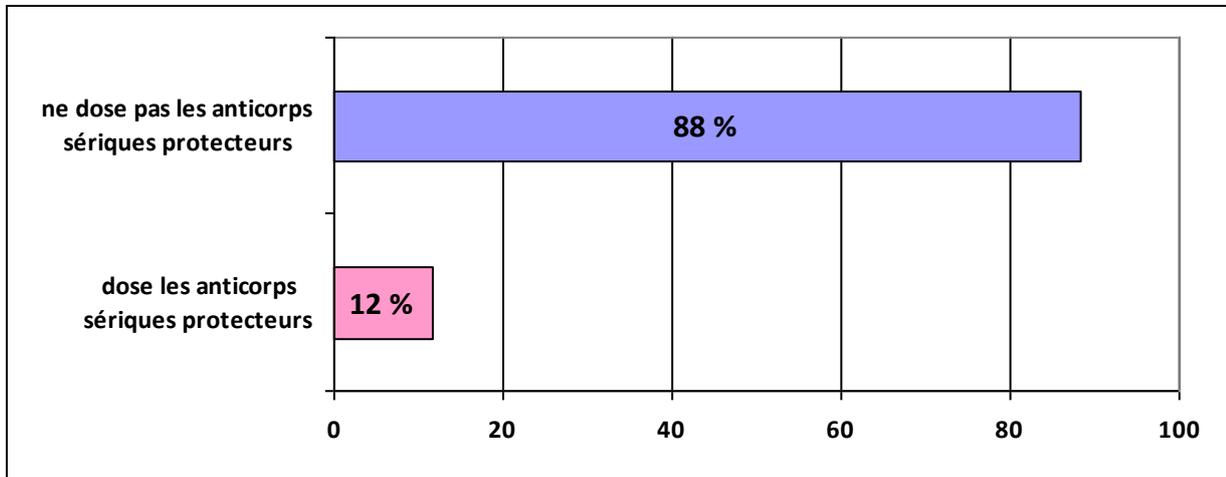


Figure 9 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage

Parmi les médecins dosant les anticorps sériques protecteurs, un seul type d'anticorps sérique a été cité, il s'agit de l'anticorps anti-Hbs. Aucun autre type d'anticorps n'a été mentionné.

La dernière question du questionnaire était une question ouverte. Elle demandait aux médecins généralistes s'ils se trouvaient suffisamment bien informés vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique. En cas de réponse négative, il leur était demandé quels étaient leurs souhaits afin de pallier ce manque d'information pour, *in fine*, améliorer la prise en charge de leurs patients.

Deux médecins n'ont pas répondu à cette question, ce qui représente un résultat basé sur 96 réponses.

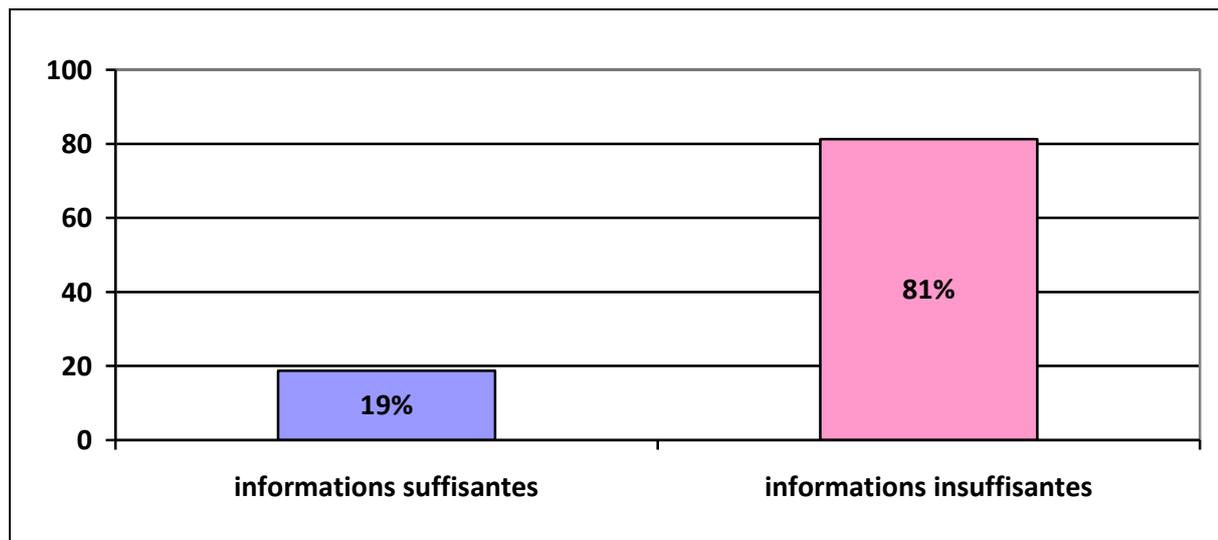


Figure 10 : Pourcentage de médecins se trouvant suffisamment informés

La grande majorité des médecins généralistes, soit 81,3% (n = 78/96) se trouve insuffisamment informée sur ce sujet. Seul 18,7% (n = 18/96) des médecins estiment avoir une information suffisante.

Parmi les médecins se trouvant insuffisamment informés vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique, deux souhaits ont été exprimés. Une formation médicale continue est demandée par 50% d'entre eux (n = 39/78), et une brochure informative est demandée par 9% (n = 7/78) des médecins.

Il est intéressant de noter que parmi les médecins se trouvant suffisamment informés (soit 18 médecins) vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique, seulement 2 ont répondu correctement aux questions concernant les vaccinations contre-indiquées ou non chez les sujets ayant une MAI systémique bénéficiant ou non d'un traitement immunosuppresseur.

DISCUSSION

1. Mauvaise connaissance de la pratique vaccinale

1.1. Manque d'interactions suffisantes entre les médecins généralistes et les spécialistes

Comme le montre notre enquête, 12,6% (n = 12/95) des médecins généralistes demandent l'avis d'un spécialiste avant de vacciner leurs patients ayant une MAI systémique sans traitement immunosuppresseur. Lorsque ces patients sont sous traitement immunosuppresseur, 42,6% (n = 40/96) des médecins demandent l'avis du spécialiste avant de vacciner. Cela montre que plus de la moitié des médecins ne demandent pas l'avis du spécialiste avant de vacciner leurs patients sous immunosuppresseur. Il y a donc un défaut de communication entre généralistes et spécialistes concernant la vaccination de ces patients.

De plus, 81,3% (n = 78/96) des médecins généralistes se disent insuffisamment informés vis-à-vis de la pratique vaccinale des patients ayant une MAI systémique. Néanmoins les médecins sont favorables à une réactualisation de leurs connaissances dans ce domaine ; en effet 50% (n = 39/78) demandent la réalisation d'une formation médicale continue (FMC) et 9% (n = 7/78) la réalisation d'une brochure informative.

1.2. Mauvaise adéquation des connaissances des médecins généralistes vis-à-vis de la pratique vaccinale conformément aux recommandations disponibles

Seulement 38,9% (n = 37/95) des médecins généralistes savent qu'aucun vaccin n'est contre-indiqué lors de la vaccination des patients ayant une MAI systémique sans traitement immunosuppresseur.

Concernant les vaccinations contre-indiquées chez les patients ayant une MAI systémique sous traitement immunosuppresseur, le pourcentage de bonne réponse est également modéré. Seuls les vaccins vivants sont contre-indiqués avec un traitement immunosuppresseur.

En ce qui concerne la vaccination contre le ROR, le pourcentage de bonne réponse est de 41,7% (n = 40/96) des médecins ; pour la vaccination contre la varicelle il est de 36,5% (n =

35/96) ; pour la vaccination contre le rotavirus de 16,7% (n = 16/96) ; pour la vaccination contre la fièvre jaune de 47,9% (n = 46/96) et pour la vaccination contre le BCG de 52,1% (n = 50/96).

Il est intéressant de noter que 5,2% des médecins (n = 5/98) répondent qu'aucun vaccin n'est contre-indiqué chez les patients ayant une MAI systémique avec un traitement immunosuppresseur.

Le nombre trop important de mauvaises réponses pourrait s'expliquer par la rareté des recommandations en matière de vaccination des sujets ayant une MAI systémique avec ou sans traitement immunosuppresseur.

Au moment de l'enquête, les seules recommandations disponibles en France, émanaient d'un groupe de travail, le groupe GEVACCIM. A noter cependant que les conclusions étaient disponibles dès septembre 2007.

Plus récemment, en avril 2013, le HCSP a publié de nouvelles recommandations en matière de vaccination des personnes immunodéprimées. Ces dernières se basent largement sur les conclusions du groupe GEVACCIM.

2. Réticences pour la vaccination des patients ayant une MAI systémique

Une amélioration de la pratique vaccinale chez les patients atteints de MAI passe certainement par une meilleure interaction des acteurs de santé et par une connaissance appropriée des recommandations.

Cependant, d'autres barrières existent. Des incertitudes ont été soulevées concernant :

- l'apparition ou l'aggravation d'une MAI après vaccination ;
- l'apparition d'une maladie vaccinale et d'effets secondaires.

Enfin se pose la question de l'efficacité du vaccin en terme de réponse vaccinale induite chez ces sujets particuliers.

2.1. La vaccination pourrait entrainer des poussées de MAI

2.1.1. Données de l'enquête

Dans notre étude, la très grande majorité des médecins (94,8%) n'a jamais eu de cas de survenue de poussées de MAI après une vaccination. Les cas rapportés par les 5 médecins restant laissent toujours planer le doute par rapport à l'imputabilité du vaccin incriminé.

Dans le cas N°1, l'imputabilité du vaccin contre l'hépatite B avec l'apparition d'un diabète de type 1 chez une jeune femme de 32 ans aux antécédents familiaux de diabète de type 1 ne peut être clairement établie.

Dans le cas N°2, l'imputabilité du vaccin antigrippal avec la poussée de polyarthrite rhumatoïde n'est pas non plus clairement établie. Dans ce cas présent, nous manquons de données objectives concernant cette poussée de PR. Aucun avis spécialisé ne l'a confirmée.

Le cas N°3 est le seul où l'imputabilité du vaccin dans l'apparition de la MAI pourrait être discutée. Dans ce cas, l'apparition de la maladie auto-immune (SEP) trois mois après la vaccination a été confirmée par des examens complémentaires (IRM et PL) ainsi que par un avis spécialisé (neurologue). De plus, elle a débouché sur l'instauration d'un traitement par Copaxone. Une déclaration de pharmacovigilance a d'ailleurs été réalisée. Du fait de la confidentialité rendant l'accès au dossier difficile, une analyse plus fine du cas clinique n'a pas pu être réalisée. Nous n'avons ainsi pas pu déterminer l'existence de terrain génétique (antécédents familiaux) ou d'autres facteurs environnementaux concomitants.

Dans le cas N°4, l'imputabilité du vaccin contre l'hépatite B avec l'apparition de la SEP n'est pas non plus clairement établie. La SEP a bien été confirmée par des examens complémentaires (IRM et PL) et par un avis spécialisé (neurologue), mais la patiente a eu une régression rapide de ses symptômes sans aucun traitement spécifique. De plus, la patiente ne s'est plainte d'aucun nouveau symptôme depuis 10 ans.

Dans le cas N°5, aucune conséquence non plus quant à l'imputabilité du vaccin sur l'apparition de la SEP ne peut être établie. Il s'agit là uniquement d'un possible cas décrit par la patiente à son médecin généraliste. Aucun fait objectif ne vient confirmer qu'il s'agit bien d'une SEP. Le médecin n'a en effet jamais vu d'IRM ou de PL confirmant le diagnostic, de plus, aucun avis spécialisé n'a été réalisé pouvant confirmer le diagnostic de SEP.

Notre enquête montre donc que la survenue de poussées de MAI systémiques induites par la vaccination reste un phénomène rare et l'imputabilité des vaccins difficile à établir. Les patients auraient-ils développé la maladie en l'absence de vaccination ? Les antécédents familiaux des patients n'avaient pas été mentionnés par les médecins concernés, or un terrain de susceptibilité génétique demeure un point fondamental dans l'apparition d'une MAI.

2.1.2. Données de la littérature

Concernant le risque potentiel d'aggravation d'une maladie auto-immune par la vaccination, nous trouvons dans la littérature et dans les relevés de pharmacovigilance plusieurs cas de déclenchement ou d'aggravation d'une maladie auto-immune systémique après l'administration d'un vaccin. Ces notifications de cas constituent une mise en garde, mais en aucun cas une démonstration de causalité : l'imputation au vaccin reste en effet indéterminée, fondée sur le seul critère chronologique (la vaccination ayant précédé la maladie auto-immune), et il est impossible d'exclure que cela puisse tout simplement être le fruit du hasard [16].

En 2007, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a suggéré des critères d'association afin d'établir un lien entre vaccins et auto-immunité. Ces critères comprenaient :

- la cohérence des rapports : différentes régions géographiques, différents moments ;
- la spécificité de l'association : l'événement indésirable ne survient pas communément et spontanément en association avec d'autres stimuli externes ;
- la question cinétique : la vaccination doit précéder l'événement indésirable.

Au sein de ces critères, l'association temporelle est souvent difficile à établir, à cause du long temps de latence pouvant être requis pour le développement d'une MAI systémique. Nous ne savons donc toujours pas si le vaccin peut constituer un « point critique » dans un processus multifactoriel de développement d'une MAI systémique. Ce domaine est compliqué par le fait qu'un vaccin pourrait provoquer plus d'un phénomène auto-immun, et qu'une réaction immunitaire particulière pourrait être causée par plus d'un vaccin [24].

Cependant, les mécanismes par lesquels survient l'auto-immunité après immunisation sont toujours sujets à discussion. Plusieurs hypothèses ont été formulées, incluant le postulat que des antigènes exogènes, des solvants ou des virus atténués, mais aussi l'adjuvant administré avec le vaccin, pourraient déclencher l'auto-immunité chez des individus prédisposés [25].

Récemment, un nouveau syndrome a été décrit et nommé ASIA (Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants). Ce syndrome comprend quatre troubles médicaux, la siliconose, le syndrome de la guerre du golf, la myofasciite à macrophages et les phénomènes post-vaccinaux, tous étant caractérisés par des réponses immunitaires hyperactives accompagnées par un complexe similaire de signes et de symptômes. De plus, ces conditions sont en lien avec différents adjuvants, qui peuvent induire des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires chez l'homme, comme cela a été démontré dans différents modèles animaux. L'évidence que des vaccins contenant des adjuvants sont associés avec l'apparition de réponses auto-immunes n'est pas seulement intrigante, mais aussi provocante, et peut aider à démêler de nouveaux mécanismes pathogènes, à prendre des mesures préventives et identifier des cibles thérapeutiques [26].

La relation causale entre une vaccination et une MAI systémique est donc très difficile à appréhender [27]. Elle repose en particulier sur la mise en œuvre d'études épidémiologiques, cherchant l'existence d'une association entre l'apparition d'une MAI systémique et la vaccination. Les études épidémiologiques ayant tenté de vérifier l'existence d'une telle association n'ont pas permis de conclure à son existence, sans parvenir toutefois à l'exclure. On se retrouve ici aux limites méthodologiques de l'épidémiologie, lorsque l'on cherche à mettre en évidence de faibles augmentations de risque de maladies aussi rares que les MAI systémiques.

Concernant la **vaccination antigrippale**, plusieurs essais prospectifs contrôlés ont évalué spécifiquement l'innocuité de la vaccination antigrippale chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) ou de sclérose en plaques (SEP). Dans ces études la vaccination n'était pas associée à une poussée clinique de la maladie [28] [29] [30]. Cependant une augmentation transitoire de certains auto-anticorps (anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipine) peut être observée, ne s'accompagnant toutefois d'aucune manifestation clinique [31] [32]. La vaccination antigrippale semble également bien tolérée dans des études menées auprès de petites cohortes de patients ayant une sclérodermie systémique ou une granulomatose de Wegener [33]. Au cours du syndrome de Churg et Strauss, la vaccination, comme les autres stimulations antigéniques, serait susceptible d'induire des poussées de la maladie [34], bien qu'aucune donnée épidémiologique n'ait confirmé ce lien jusqu'à ce jour. Les vaccinations de ces patients doivent être réalisées avec prudence.

Il n'y a pas de données disponibles à l'heure actuelle sur l'innocuité de la vaccination antigrippale dans les autres maladies systémiques.

Concernant la **vaccination contre l'hépatite B**, la plausibilité biologique d'un lien entre lupus érythémateux systémique et antigène HBs est improbable. De plus, l'infection par le virus de l'hépatite B n'aggrave pas le lupus érythémateux systémique, et les personnes porteuses chroniques du virus de l'hépatite B auraient même moins de signes d'activation du lupus érythémateux systémique [35].

Les cas cliniques publiés ou rapportés à la pharmacovigilance sont peu nombreux et peu convaincants quant à la relation causale.

Le 16 janvier 2007, la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps a de nouveau conclu lors du dernier examen des données disponibles sur le vaccin contre l'hépatite B à l'absence de lien avec les différentes pathologies dont il était soupçonné d'augmenter le risque. En conséquence, la commission de pharmacovigilance « réitère sa proposition de mettre un terme à

une surveillance renforcée des effets indésirables post-vaccinaux et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique » [36].

Sur la période allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010, 33 cas supplémentaires d'affections auto-immunes chronologiquement associés à l'administration du vaccin contre l'hépatite B, se répartissant en LES (n=10), polyarthrite rhumatoïde (n=13) ou thyroïdite (n=10), viennent s'ajouter aux 277 observations antérieurement colligées, ce qui porte le total à 117 cas de LES, 126 de polyarthrite rhumatoïde et 67 de thyroïdite notifiées du début de la commercialisation du vaccin (juin 1981) au 31 décembre 2010. De plus, les observations rapportées durant cette période sont souvent des cas survenus il y a plusieurs années et notifiés très à distance de l'événement ou de la vaccination. Ces nouvelles notifications ne modifient pas les conclusions précédentes et ne permettent pas de retenir de signal spécifique entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B et le risque de survenue de ces affections auto-immunes [37].

En 2001, le *New England Journal of Medicine* a publié une étude rétrospective de tolérance menée chez 643 patients atteints de SEP. Il y apparaît qu'une vaccination contre l'hépatite B, la grippe ou d'autres infections, faite dans les 12 mois précédant la poussée de la maladie, n'apparaît pas comme un facteur de risque de survenue de cette poussée [38]. Le risque relatif de faire une rechute dans les mois suivant le vaccin est de 0,7.

Concernant la **vaccination anti-pneumococcique**, plusieurs études évaluant de façon spécifique la tolérance du vaccin polysaccharidique antipneumococcique sur les maladies systémiques n'ont pas montré d'effet délétère de la vaccination antipneumococcique sur l'évolution clinique ni biologique (génération d'autoanticorps) des MAI systémiques [39].

De façon générale, les obstacles méthodologiques rendent improbable la réalisation, chez les patients ayant une maladie auto-immune systémique, d'études futures randomisées testant les différents vaccins contre un placebo. En effet, les maladies auto-immunes systémiques sont des maladies rares, dont la définition clinique est souvent complexe et l'histoire naturelle imprécise. De plus, il semble éthiquement difficile de mettre en œuvre une étude cherchant à démontrer chez des malades un risque attribuable au vaccin [40].

Néanmoins, il est utile de rappeler que, même si une association entre vaccination et aggravation de la maladie auto-immune systémique était confirmée, le risque de complication consécutif aux infections que l'on cherche à prévenir par la vaccination s'avère encore plus élevé [41]. Ainsi une étude menée à Taïwan a montrée que la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B avait fait diminuer chez les enfants âgés de 6 à 14 ans l'incidence annuelle des hépato-carcinomes [42].

2.2. Risque de développer la maladie vaccinale et effets secondaires

2.2.1. Données de l'enquête

Selon les résultats de notre enquête, aucun cas de survenue de maladie vaccinale n'a été retrouvé. Cela montre que si ce risque existe, il demeure relativement faible.

De plus, très peu d'effets secondaires ont été retrouvés (4 sur 96 réponses). Cela montre que les patients ayant une MAI ne semblent pas avoir plus de risques que la population générale d'en développer.

2.2.2. Données de la littérature

Les sujets immunodéprimés devraient, tout comme la population générale, être vaccinés selon les recommandations du calendrier vaccinal [18]. De plus, la population des sujets immunodéprimés relève de recommandations vaccinales spécifiques, ces patients étant particulièrement exposés à certaines infections ou à leurs complications.

Cependant, il existe des problèmes spécifiques à la vaccination des sujets immunodéprimés. L'immunogénicité et donc l'efficacité, en particulier à long terme, sont mal connues chez ces patients.

En ce qui concerne la tolérance, des risques vaccinaux propres aux situations de l'adulte immunodéprimé peuvent être rencontrés. On retrouve en effet chez ces patients le risque spécifique lié à l'utilisation des vaccins viraux vivants. Il s'agit du risque de maladie vaccinale pouvant succéder à la vaccination par la souche vaccinale. Les données disponibles sont rares et correspondent surtout à des rapports de cas isolés. Les vaccins vivants sont ainsi contre-indiqués chez tout patient recevant un traitement immunosuppresseur [43].

De plus, l'inoculation des vaccins peut conduire à des événements indésirables aigus et transitoires, comme de la fièvre, des rougeurs, un syndrome grippal, une lymphadénopathie, un œdème local, et d'autres moins communs comme des réactions allergiques [25].

Les données concernant la susceptibilité de développer la maladie vaccinale chez les patients atteints de MAI systémiques sont très peu nombreuses. Une étude concernant le vaccin antipneumococcique polysaccharidique retrouvait une bonne tolérance du vaccin sans apparition d'événements indésirables [14].

2.3. Qualité de la réponse vaccinale

2.3.1. Données de l'enquête

Les résultats de l'enquête montrent que la qualité de la réponse vaccinale reste difficile à appréhender. En effet, la grande majorité des médecins (88%) ne dose pas les anticorps sériques protecteurs après la vaccination.

De plus, lorsque ce dosage est fait, il concerne uniquement les anticorps anti-Hbs. Les médecins réalisent ce dosage pour surveiller le seuil du taux protecteur, et ainsi juger de l'opportunité d'un rappel.

2.3.2. Données de la littérature

L'efficacité d'un vaccin, c'est-à-dire son aptitude à réduire significativement l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin, ne peut se mesurer qu'au travers d'essais randomisés, menés en population pendant la période épidémique. Ces essais permettent d'estimer le pourcentage de réduction du taux d'attaque (défini par le rapport du nombre d'individus infectés sur l'effectif total de la population exposée) entre les vaccinés et les non vaccinés, définissant l' « efficacité clinique » de la vaccination [43].

La rareté des maladies systémiques et leur hétérogénéité d'expression et de traitement d'une part, et la rareté des principales infections à prévention vaccinale en France d'autre part, rendent illusoire la possibilité d'obtenir des données d'efficacité vaccinale issues d'essais thérapeutiques. Il faut donc se contenter d'utiliser des corrélats de protection : plutôt que d'étudier l'impact de la vaccination sur l'incidence de l'infection, on se base sur un seuil protecteur du titre d'anticorps sériques chez les individus vaccinés pour estimer l'efficacité vaccinale. Bien qu'indirecte, cette méthode d'évaluation est considérée comme acceptable [16].

Chez les sujets immunodéprimés ayant une MAI systémique, le rôle propre qu'ont les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les anti-TNF ou les autres thérapeutiques immunosuppressives, dans la réponse et la tolérance aux vaccins viraux est difficile à apprécier. En effet, ces traitements sont le plus souvent prescrits en association, pour traiter des maladies qui sont parfois elles-mêmes source d'une immunodépression.

Pour les corticoïdes à dose immunosuppressive, aucune donnée claire n'existe concernant la dose et la durée précises du traitement à partir desquelles l'immunogénicité des vaccins est altérée [43].

Pour les immunosuppresseurs et les anti-TNF, les données sont, elles aussi, très parcellaires. On retrouve dans la littérature de rares études évaluant l'immunogénicité du vaccin

antigrippal chez des patients traités par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde. Dans une de ces études, l'immunogénicité était diminuée par rapport à celle de sujets sains, mais seulement pour les antigènes de la souche *Myxovirus influenzae B* du vaccin trivalent et cela, quel que soit le traitement immunosuppresseur associé à l'anti-TNF [44]. Une autre étude a retrouvé une réponse vaccinale diminuée chez les sujets traités par anti-TNF prescrit seul ou en association avec du méthotrexate, comparativement aux sujets traités par méthotrexate seul [45].

Concernant la **vaccination antigrippale**, plusieurs études ont été réalisées auprès de patients atteints de lupus érythémateux systémique. Chez ces patients, la réponse en anticorps aux vaccinations est diversement appréciée, tant sur le plan quantitatif (hyper- ou hyporépondeurs selon les études) que qualitatif (répartition des sous-classes d'immunoglobulines différentes de celles des sujets sains) [46]. En fait, ce sont probablement les conséquences du LES qui dictent l'intensité de la réponse vaccinale (insuffisance rénale, syndrome néphrotique, traitement immunosuppresseur) [47]. Ces différents facteurs aboutissent globalement à une réponse diminuée par rapport à celle des sujets sains.

Dans un autre essai comparant l'immunogénicité du vaccin antigrippal chez 126 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et chez 64 sujets sains, le vaccin s'avérait immunogène chez les sujets malades, mais avec des titres d'anticorps moins élevés que ceux des sujets sains [48].

Concernant la **vaccination contre l'hépatite B**, une étude menée auprès de patients atteints de LES traités par corticoïdes et/ou autres immunosuppresseurs, le vaccin s'est avéré moins immunogène que chez les sujets témoins, avec des titres d'anticorps anti-HBs deux fois moins élevés. L'adjonction d'une quatrième dose ne permettait pas d'augmenter le titre d'anticorps [43]. En revanche, lors d'une étude effectuée chez 44 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, un titre d'anticorps protecteur était obtenu dans 68% des cas [49]. Dans ce travail, les sujets ayant reçu le vaccin n'ont pas eu plus de signes de poussée clinique ou biologique que les sujets ayant reçu le placebo.

Concernant la **vaccination antipneumococcique**, les données disponibles montrent chez les patients immunodéprimés une immunogénicité satisfaisante et protectrice, même si la réponse en anticorps est souvent inférieure à celle qui est observée chez les sujets sains. Malgré l'absence de données d'efficacité clinique, ces observations incitent à vacciner ces patients contre le pneumocoque [14].

Un seul essai a étudié l'immunogénicité à long terme du vaccin antipneumococcique. Dans cet essai, seulement 8 des 19 patients lupiques vaccinés avaient encore des titres d'anticorps considérés comme protecteurs au bout de trois ans [50].

Enfin, une étude de cohorte réalisée chez 73 patients lupiques, vaccinés simultanément contre le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* de type B et le tétanos, a montré qu'une

réponse immunitaire antipneumococcique était obtenue chez 47% des sujets. Une tendance à une moins bonne immunogénicité était mise en évidence chez les patients ayant un score d'activité du LES plus élevé, notamment en cas d'atteinte rénale. Ces patients étaient également ceux qui recevaient les traitements immunosuppresseurs les plus lourds [51].

De façon générale, les données disponibles relatives à l'immunogénicité et la tolérance de la vaccination antivirale chez les sujets immunodéprimés sont peu nombreuses et très parcellaires. Elles proviennent d'études de faible niveau de preuve, menées sur de petits effectifs.

Au vu de ces études, lorsque les vaccins sont administrés dans le respect de leurs contre-indications et des recommandations du calendrier vaccinal, ils restent souvent immunogènes et bien tolérés. Ces constatations sont un encouragement à vacciner correctement les patients immunodéprimés, sans oublier la protection indirecte que peut apporter la vaccination de leur entourage familial et médical [52].

3. Autres facteurs pouvant expliquer la mauvaise couverture vaccinale

Afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de MAI systémiques, il est nécessaire d'améliorer leur couverture vaccinale. Cependant, la réalisation de cette dernière se heurte à de nombreux freins. Il existe des freins relatifs aux médecins généralistes d'une part, et des freins relatifs aux patients d'autre part.

Plusieurs études ont été réalisées afin d'identifier ces freins à la vaccination.

Une étude réalisée en janvier 2006 dans le service de médecine interne de l'hôpital Cochin à Paris a essayé d'évaluer les raisons de l'absence de vaccination antigrippale des patients traités par immunosuppresseurs pour une MAI systémique. Les raisons de non-vaccination les plus fréquentes étaient la non-proposition de vaccination par le médecin généraliste dans 58% des cas, la crainte des effets secondaires par le patient dans 35% des cas et le doute sur l'efficacité clinique de la part du patient dans 5% des cas [53].

Une autre étude réalisée en 2009 a cherché à connaître les raisons de la non-vaccination contre la pandémie de grippe H1N1 chez les femmes enceintes. Les résultats de cette étude ont montré que le taux de vaccination variait en fonction des origines géographiques et des catégories socio-professionnelles des patientes. En effet, le taux de vaccination était plus faible chez les femmes d'origine étrangères non européennes et chez les femmes appartenant aux catégories socio-professionnelles les moins favorisées. Cela peut s'expliquer par un défaut d'accès à l'information médicale de la part de ces patientes et par une compréhension différente concernant

les bénéfiques et la sûreté du vaccin. Les résultats de l'étude montrent également que les femmes ayant eu une vaccination antigrippale au cours des cinq dernières années ont été plus vaccinées que les autres [54]. Cela révèle qu'une fois vacciné, un patient est moins réticent à se faire vacciner une nouvelle fois. C'est pourquoi un effort de communication des médias sur une année pourrait avoir un impact positif sur les années suivantes.

4. Perspectives et solutions

Afin de limiter les freins relatifs aux médecins et aux patients, il est donc nécessaire d'assurer une meilleure diffusion de l'information médicale.

Cette information doit dans un premier lieu concerner les médecins généralistes. Il est donc nécessaire que les dernières recommandations en matière de vaccination leur parviennent, de la part de leurs collègues spécialistes et des autorités compétentes (INVS). Etant mieux informés, ils proposeront de manière plus systématique les vaccinations à leurs patients atteints de MAI systémiques.

Dans un second temps, l'information médicale doit être transmise aux patients de la manière la plus objective et compréhensible possible, afin qu'ils disposent de tous les éléments nécessaires à leur décision. En se basant sur les données médicales existantes, le médecin doit répondre aux craintes et aux questions de ses patients. Cette phase d'éducation du patient permettra ainsi de lutter contre certaines idées préconçues en matière de vaccination véhiculées par les médias généralistes. Le médecin se devra de respecter le choix final de son patient.

Notre étude, par le biais d'un questionnaire, a essayé de montrer du doigt les principaux freins qui pouvaient exister en matière de vaccination des patients atteints de MAI systémiques.

En premier lieu, les médecins se sentaient pour la grande majorité d'entre eux (81,25%), insuffisamment informés sur le sujet. Cette réclamation a été en partie compensée par la récente publication du HCSP d'avril 2013 concernant la vaccination des personnes immunodéprimées.

Cependant, les médecins sont conscients de leur manque de connaissances dans ce domaine. La moitié d'entre eux souhaite ainsi la réactualisation de leurs connaissances par le biais de la formation médicale continue.

Une meilleure coopération entre médecins spécialistes et généralistes semble donc nécessaire, afin que la décision de vacciner ou non ne repose plus que sur un seul intervenant.

L'autre point sur lequel il semble nécessaire d'insister est l'éducation du patient. Le rôle du médecin généraliste est ici primordial. C'est en effet lui qui doit expliquer au patient les avantages mais aussi les risques de la vaccination. Cependant, l'éducation du patient, souvent influencé par

des cas vus dans les médias, demande du temps, là où les médecins généralistes en manquent cruellement.

CONCLUSION

La vaccination des patients ayant une MAI systémique reste un sujet peu abordé en médecine générale. Le mauvais taux de couverture vaccinale en témoigne.

Le médecin généraliste y tient pourtant un rôle essentiel.

Plusieurs facteurs ont été mis en évidence pouvant expliquer ces mauvais résultats.

Le faible nombre de données médicales disponibles concernant les risques et les bénéfices des vaccins chez les sujets ayant une MAI montre que de très nombreuses incertitudes persistent.

De plus, une meilleure diffusion de l'information médicale auprès des médecins généralistes est nécessaire. Cela passe par une meilleure interaction entre les différents intervenants médicaux (autorités médicales, spécialistes et généralistes) afin *in fine* d'obtenir la meilleure prise en charge possible du patient.

L'éducation du patient constitue également un facteur majeur de cette prise en charge. Le rôle du médecin généraliste est ici essentiel. Une meilleure prise en charge du patient implique donc une meilleure information.

Notre étude a permis de montrer qu'en matière de vaccination des patients ayant une MAI, les médecins généralistes ont conscience de la limite de leurs connaissances médicales. S'ils s'estiment pour la grande majorité insuffisamment informés de la part des autorités compétentes, ils sont cependant demandeurs d'une mise à jour de leurs connaissances par le biais notamment d'une FMC ou d'une brochure informative.

ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE THESE

Bonjour,

Interne en Médecine Générale, je prépare actuellement ma thèse sur :

« La vaccination des patients atteints de maladies auto-immunes systémiques en Médecine générale ».

Je sollicite donc votre attention pour remplir ce questionnaire qui ne vous prendra que deux minutes.

Je vous remercie d'avance.

1) Dans votre patientelle, le nombre de patients ayant une maladie auto-immune systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, Gougerot-Sjögren, sclérodermie, ...) représente :

- 1 patient
- entre 2 et 5 patients
- > 5 patients

Merci de préciser de quelle(s) maladie(s) auto-immune(s) il s'agit :

2) Effectuez-vous vous même les vaccinations chez vos patients ayant une maladie auto-immune (MAI) systémique n'étant pas sous traitement immunosuppresseur ?

- Oui
- Non

Si « Non », vers qui les orientez-vous ?

3) Effectuez-vous vous même les vaccinations chez vos patients ayant une MAI systémique bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur (type Méthotrexate, Imurel, Rituximab) ?

- Oui
- Non

Si « Non », pourquoi ?

4) Selon vous, quelles sont les vaccinations contre-indiquées chez les patients ayant une MAI systémique n'étant pas sous traitement immunosuppresseur ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diphtérie, Tétanos | <input type="checkbox"/> Pneumocoque |
| <input type="checkbox"/> Poliomyélite | <input type="checkbox"/> Papilloma virus humain |
| <input type="checkbox"/> Coqueluche | <input type="checkbox"/> Rotavirus |
| <input type="checkbox"/> Hépatite B | <input type="checkbox"/> Fièvre jaune |
| <input type="checkbox"/> Rougeole, Oreillons, Rubéole | <input type="checkbox"/> BCG |
| <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Aucun vaccin |
| <input type="checkbox"/> Varicelle | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |

5) Selon-vous, quelles sont les vaccinations contre-indiquées chez les patients ayant une MAI systémique bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur (type Méthotrexate, Imurel, Rituximab) ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diphtérie, Tétanos | <input type="checkbox"/> Pneumocoque |
| <input type="checkbox"/> Poliomyélite | <input type="checkbox"/> Papilloma virus humain |
| <input type="checkbox"/> Coqueluche | <input type="checkbox"/> Rotavirus |
| <input type="checkbox"/> Hépatite B | <input type="checkbox"/> Fièvre jaune |
| <input type="checkbox"/> Rougeole, Oreillons, Rubéole | <input type="checkbox"/> BCG |
| <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Aucun vaccin |
| <input type="checkbox"/> Varicelle | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |

6) Avez-vous eu au moins un cas de poussée de maladie auto-immune systémique après avoir vacciné un patient ?

- Non
- Oui

Si Oui, avec quelle maladie auto-immune ? Avec quel vaccin ?

7) Avez-vous eu au moins un cas de survenue de maladie vaccinale après avoir vacciné un patient sous immunosuppresseur ?

- Non
- Oui

Si Oui, quelle maladie vaccinale ?

8) Avez-vous constaté des effets secondaires après avoir vacciné des patients ayant une MAI systémique ?

- Non
- Oui

Si Oui, lesquels ?

9) Dosez-vous les anticorps sériques protecteurs après avoir vacciné un patient sous immunosuppresseur ?

- Non
- Oui

Si Oui, lesquels ?

10) Trouvez-vous que vous êtes suffisamment informés vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique ?

- Oui
- Non

Si Non, quels sont vos souhaits pour améliorer votre prise en charge ?

Merci.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	11
GENERALITES.....	12
1. Rappels sur la vaccination et les maladies auto-immunes.....	12
1.1. Elaboration des recommandations vaccinales en France	12
1.2. Définition de la vaccination	13
1.3. Bases immunologiques de la vaccination	14
1.3.1. Les cellules de la réponse immunitaire vaccinale.....	14
1.3.2. Dynamique de la formation des anticorps	17
1.4. Classification des vaccins	19
1.4.1. Les vaccins vivants (ou atténués)	19
1.4.2. Les vaccins inactivés (ou inertes).....	20
1.5. Les maladies auto-immunes	23
2. Recommandations disponibles sur la vaccination des patients ayant une maladie auto-immune systémique avec et sans traitement immunosuppresseur	29
2.1. Données disponibles sur la couverture vaccinale des patients atteints de MAI	30
2.2. Données disponibles sur la vaccination des patients ayant une MAI avec et sans traitement immunosuppresseur	30
2.2.1. Données du Bulletin épidémiologique hebdomadaire.....	30
2.2.2. Recommandations du HCSP	32
2.2.3. Données disponibles du groupe d'étude	37
3. Vaccination et MAI systémiques.....	39
ETUDE	40
1. Objectif.....	40
2. Matériel et méthode.....	40
3. Résultats	41
3.1. Caractéristiques démographiques	41
3.2. Pratique des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination des patients ayant une MAI systémique.....	42
DISCUSSION	50
1. Mauvaise connaissance de la pratique vaccinale	50
1.1. Manque d'interactions suffisantes entre les médecins généralistes et les spécialistes	50
1.2. Mauvaise adéquation des connaissances des médecins généralistes vis-à-vis de la pratique vaccinale conformément aux recommandations disponibles	50
2. Réticences pour la vaccination des patients ayant une MAI systémique	51
2.1. La vaccination pourrait entraîner des poussées de MAI	52
2.1.1. Données de l'enquête	52
2.1.2. Données de la littérature	53
2.2. Risque de développer la maladie vaccinale et effets secondaires.....	56
2.2.1. Données de l'enquête	56

2.2.2.	Données de la littérature	56
2.3.	Qualité de la réponse vaccinale	57
2.3.1.	Données de l'enquête	57
2.3.2.	Données de la littérature	57
3.	Autres facteurs pouvant expliquer la mauvaise couverture vaccinale	59
4.	Perspectives et solutions	60
CONCLUSION		62
ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE THESE		63
TABLE DES MATIERES		65
TABLE DES ILLUSTRATIONS		67
TABLE DES TABLEAUX		68
BIBLIOGRAPHIE		69
SERMENT D'HIPPOCRATE		74

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Production d'anticorps (IgG et IgM) lors des réponses primaires et secondaires.....	19
Figure 2 : Valeur diagnostique des auto-anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes systémiques.....	27
Figure 3 : Lieu d'exercice des médecins généralistes en pourcentage.....	41
Figure 4 : Répartition des médecins en fonction du nombre de patient ayant une MAI systémique parmi leur patientelle.....	42
Figure 5 : MAI systémiques (en valeur absolue) présentes parmi la patientelle des médecins répondeurs.....	42
Figure 6 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage.....	43
Figure 7 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage.....	43
Figure 8 : Effets secondaires rencontrés après vaccination des patients ayant une MAI systémique exprimés en valeur absolue	47
Figure 9 : Pratique des médecins exprimée en pourcentage.....	48
Figure 10 : Pourcentage de médecins se trouvant suffisamment informés.....	49

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Vaccins vivants atténués [9].....	21
Tableau 2 : Vaccins inertes.....	22
Tableau 3 : Classification des maladies auto-immunes.....	25
Tableau 4 : Tableau des recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées atteintes d'une maladie auto-immune et traitées par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	31
Tableau 5 : Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie à dose immunosuppressive et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune	35
Tableau 6 : Vaccins contre-indiqués chez les patients ayant une MAI systémique sans traitement immunosuppresseur exprimés en pourcentage des réponses.....	44
Tableau 7 : Vaccins contre-indiqués chez les patients ayant une MAI systémique sous traitement immunosuppresseur exprimés en pourcentage des réponses.....	45

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Article L.3111-1 du Code de la santé publique.*
- [2] « Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique ». *J. Pédiatrie Puériculture*. Septembre 2012. Vol. 25, n°4, p. 220-234.
- [3] FLORET D. « Vaccinations : élaboration des recommandations et de leur évolution en France ». *Ann. Pharm. Françaises*. Mai 2009. Vol. 67, n°3, p. 219-223.
- [4] COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES. *E. PILLY Maladies infectieuses et tropicales*. 20ème édition. 2006.
- [5] DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS. *Guide des vaccinations* Editions INPES, 2012. (Dossiers VARIA).
- [6] AJJAN N. *La Vaccination Manuel pratique de tous les vaccins*. Masson, 2009.
- [7] GAUDELUS J. *Vaccinologie*. Doin éditeur, 2008. (Progrès en pédiatrie).
- [8] LAUNAY O. *Vaccination des immunodéprimés*. 12 janvier 2007.
- [9] COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES. *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2012*. 23ème édition. CMIT VIVACTIS, 2011. 610 p.
- [10] BOYER O., TRON F. *Les Maladies auto immunes*.
- [11] UNIVERSITÉ LYON-1. *Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement*.
- [12] *COFER Collège Français des Enseignants en Rhumatologie*.
- [13] HACHULLA E., HATRON P.-Y. *Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson 2006. (Abrégés).
- [14] DUCHET-NIEDZIOLKA P., HANSLIK T., AOUBA A., LE GUERN V., GUILLEVIN L., LAUNAY O. « Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques ». *Presse Médicale*. Février 2009. Vol. 38, n°2, p. 243-250.
- [15] MOUTHON L., SALMON D. « Risque infectieux et maladies systémiques: où en sommes nous en 2009? » *Presse Médicale*. Février 2009. Vol. 38, n°2, p. 232-234.
- [16] HANSLIK T., NIEDZIOLKA P., KERNÉIS S., LAUNAY O. « Vaccinations chez les patients ayant une maladie systémique ». *Presse Médicale*. Février 2009. Vol. 38, n°2, p. 235-242.

- [17] 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 ». *Presse Médicale*. Mars 2011. Vol. 40, n°3, p. 248-252.
- [18] *Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique*. Institut National de Veille Sanitaire, 2013. (Bulletin épidémiologique hebdomadaire).
- [19] *Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations*. HCSP, 2013. (Avis et Rapports).
- [20] BIJL M., AGMON-LEVIN N., DAYER J.-M., ISRAELI E., GATTO M., SHOENFELD Y. « Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment ». *Autoimmun. Rev.* Juin 2012. Vol. 11, n°8, p. 572-576.
- [21] VAN ASSEN S., ELKAYAM O., AGMON-LEVIN N., CERVERA R., DORAN M. F., DOUGADOS M., EMERY P., GEBOREK P., IOANNIDIS J. P. A., JAYNE D. R. W., KALLENBERG C. G. M., MÜLLER-LADNER U., SHOENFELD Y., STOJANOVICH L., VALESINI G., WULFFRAAT N. M., BIJL M. « 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.* Avril 2011. Vol. 10, n°6, p. 341-352.
- [22] NIEDZIOLKA P. D., LAUNAY O., CERON D. S., CONSIGNY P.-H., ANCELLE T., LORTHOLARY O., HANSLIK T. « Harmonisation des pratiques pour la vaccination des adultes atteints de maladie auto-immune et/ou immunodéprimés : résultats d'une enquête Delphi du GEVACCIM ». *Rev. Médecine Interne*. Juin 2008. Vol. 29, p. S66-S67.
- [23] DUCHET-NIEDZIOLKA P., LAUNAY O., COUTSINOS Z., AJANA F., ARLET P., BARROU B., BEYTOUT J., BOUCHAUD O., BROUQUI P., BUZYN A., CHIDIAC C., COUDERC L. J., DEBORD T., DELLAMONICA P., DHOTE R., DUBOUST A., DURRBACH A., FAIN O., FIOR R., GODEAU B., GOJJARD C., HACHULLA E., MARCHOU B., MARIETTE X., MAY T., MEYER O., MILPIED N., MORLAT P., POUCHOT J., TATTEVIN P., VIARD J. P., LORTHOLARY O., HANSLIK T., GEVACCIM. « Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey ». *Vaccine*. 4 mars 2009. Vol. 27, n°10, p. 1523-1529.
- [24] AGMON-LEVIN N., PAZ Z., ISRAELI E. « Vaccines and autoimmunity ». 2009.
- [25] PERRICONE C., AGMON-LEVIN N., VALESINI G., SHOENFELD Y. « Vaccination chez les patients atteints de maladies rhumatologiques chroniques ou auto-immunes: l'ego, le soi et le superego ». *Rev. Rhum.* Janvier 2012. Vol. 79, n°1, p. 5-7.
- [26] SHOENFELD Y., AGMON-LEVIN N. « "ASIA" - auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants ». *J. Autoimmun.* Février 2011. Vol. 36, n°1, p. 4-8.
- [27] CHEN R., PLESS R. « Epidemiology of auto-immune reactions induced by vaccination ». 2001.

- [28] WILLIAMS G. W., STEINBERG A. D., REINERTSEN J. L., KLASSEN L. W., DECKER J. L., DOLIN R. « Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial ». *Ann. Intern. Med.* Juin 1978. Vol. 88, n°6, p. 729-734.
- [29] SETTI M., FENOGLIO D., ANSALDI F., FILACI G., BACILIERI S., STICCHI L., FERRERA A., INDIVERI F., GHIO M. « Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients ». *Vaccine*. 26 mai 2009. Vol. 27, n°25-26, p. 3367-3372.
- [30] MOKHTARIAN F., SHIRAZIAN D., MORGANTE L., MILLER A., GROB D., LICHSTEIN E. « Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis ». *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* Août 1997. Vol. 3, n°4, p. 243-247.
- [31] ABU-SHAKRA M., PRESS J., SUKENIK S., BUSKILA D. « Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies ». *Clin. Rheumatol.* Septembre 2002. Vol. 21, n°5, p. 369-372.
- [32] ABU-SHAKRA M., ZALMANSON S., NEUMANN L., FLUSSER D., SUKENIK S., BUSKILA D. « Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity ». *J. Rheumatol.* Juillet 2000. Vol. 27, n°7, p. 1681-1685.
- [33] HOLVAST A., DE HAAN A., VAN ASSEN S., STEGEMAN C. A., HUITEMA M. G., HUCKRIEDE A., BENNE C. A., WESTRA J., PALACHE A., WILSCHUT J., KALLENBERG C. G. M., BIJL M. « Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis ». *Ann. Rheum.* Mai 2010. Vol. 69, n°5, p. 924-927.
- [34] BERETTA L., CARONNI M., VANOLI M., SCORZA R. « Churg-Strauss vasculitis with brain involvement following hepatitis B vaccination ». *Clin. Exp. Rheumatol.* Décembre 2001. Vol. 19, n°6, p. 757.
- [35] LU C. L., TSAI S. T., CHAN C. Y., HWANG S. J., TSAI C. Y., WU J. C., LU R. H., LIN B. C., LEE S. D. « Hepatitis B infection and changes in interferon-alpha and -gamma production in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan ». *J. Gastroenterol. Hepatol.* Avril 1997. Vol. 12, n°4, p. 272-276.
- [36] *Commission nationale de pharmacovigilance. Rapport du 16 janvier 2007. Afssaps, 2007.*
- [37] COMITION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE. *Commission nationale de Pharmacovigilance Compte rendu de la réunion du 27 septembre 2011. Afssaps, 2011.*
- [38] CONFAVREUX C., SUISSA S., SADDIER P., BOURDÈS V., VUKUSIC S., VACCINES IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. « Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group ». *N. Engl. J. Med.* 1 février 2001. Vol. 344, n°5, p. 319-326.
- [39] ELKAYAM O., PARAN D., BURKE M., ZAKUT V., BEN-YITSHAK R., LITINSKY I., CASPI D. « Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies ». *Autoimmunity*. Novembre 2005. Vol. 38, n°7, p. 493-496.

- [40] HANSLIK T., VAILLANT J. N., AUDRAIN L., JUBAULT V., PRINSEAU J., BAGLIN A., FLAHAULT A. « Lupus érythémateux systémique et risque de la vaccination contre l'hépatite B : du niveau de preuve à la prescription ». Septembre 2000. Vol. 21, n°9, p. 785-790.
- [41] WRAITH D. C., GOLDMAN M., LAMBERT P.-H. « Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? » *The Lancet*. Novembre 2003. Vol. 362, n°9396, p. 1659-1666.
- [42] CHANG M. H., CHEN C. J., LAI M. S., HSU H. M., WU T. C., KONG M. S., LIANG D. C., SHAU W. Y., CHEN D. S. « Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group ». *N. Engl. J. Med.* 26 juin 1997. Vol. 336, n°26, p. 1855-1859.
- [43] DUCHET NIEDZIOLKA P., LAUNAY O., SALMON CERON D., CONSIGNY P.-H., ANCELLE T., VAN DER VLIET D., LORTHOLARY O., HANSLIK T. « Vaccination antivirale des adultes immunodéprimés, revue de la littérature ». *Rev. Médecine Interne*. Juillet 2008. Vol. 29, n°7, p. 554-567.
- [44] FOMIN I., CASPI D., LEVY V., VARSANO N., SHALEV Y., PARAN D., LEVARTOVSKY D., LITINSKY I., KAUFMAN I., WIGLER I., MENDELSON E., ELKAYAM O. « Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers ». *Ann. Rheum. Dis*. Février 2006. Vol. 65, n°2, p. 191-194.
- [45] KAPETANOVIC M. C., SAXNE T., NILSSON J.-A., GEBOREK P. « Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients ». *Rheumatol. Oxf. Engl.* Avril 2007. Vol. 46, n°4, p. 608-611.
- [46] HOLVAST A., HUCKRIEDE A., WILSCHUT J., HORST G., DE VRIES J. J. C., BENNE C. A., KALLENBERG C. G. M., BIJL M. « Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease ». *Ann. Rheum. Dis*. Juillet 2006. Vol. 65, n°7, p. 913-918.
- [47] TURNER-STOKES L., ISENBERG D. A. « Immunisation of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. » *Ann. Rheum. Dis*. Juillet 1988. Vol. 47, n°7, p. 529-531.
- [48] CHALMERS A., SCHEIFELE D., PATTERSON C., WILLIAMS D., WEBER J., SHUCKETT R., TEUFEL A. « Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity ». *J. Rheumatol.* Juillet 1994. Vol. 21, n°7, p. 1203-1206.
- [49] ELKAYAM O., YARON M., CASPI D. « Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis ». *Ann. Rheum. Dis*. Juillet 2002. Vol. 61, n°7, p. 623-625.
- [50] MCDONALD E., JARRETT M. P., SCHIFFMAN G., GRAYZEL A. I. « Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus ». *J. Rheumatol.* Juin 1984. Vol. 11, n°3, p. 306-308.
- [51] BATTAFARANO D. F., BATTAFARANO N. J., LARSEN L., DYER P. D., OLDER S. A., MUEHLBAUER S., HOYT A., LIMA J., GOODMAN D., LIEBERMAN M., ENZENAUER R. J.

« Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization ». *Arthritis Rheum.* Octobre 1998. Vol. 41, n°10, p. 1828-1834.

[52] DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS. *Guide des Vaccinations Edition 2012.* éditions INPES 2012. (Dossiers VARIA).

[53] LANTERNIER F., HENEGAR C., MOUTHON L., BLANCHE P., CHRISTOPHOV B., COHEN P., BIENVENU B., LE GUERN V., BEREZNÉ A., PAGNOUX C., GUILLEVIN L., LAUNAY O. « Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease ». *Médecine Mal. Infect.* Avril 2009. Vol. 39, n°4, p. 247-251.

[54] FREUND R., LE RAY C., CHARLIER C., AVENELL C., TRUSTER V., TRÉLUYER J.-M., SKALLI D., VILLE Y., GOFFINET F., LAUNAY O., INSERM COFLUPREG STUDY GROUP. « Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study ». *PLoS One.* 2011. Vol. 6, n°6, p. e20900.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Résumé :

OBJECTIF : évaluer la pratique vaccinale des médecins généralistes chez leurs patients adultes ayant une maladie auto-immune systémique (MAI).

METHODE : il s'agit d'une évaluation de pratiques. Un questionnaire a été envoyé à 200 médecins généralistes choisis de manière aléatoire parmi les 427 praticiens de la Haute-Vienne installés en secteur libéral. Les questionnaires ont été envoyés en mai 2012.

RESULTATS : 104 questionnaires ont été retournés dont 98 exploitables ce qui représente un taux de réponse de 49%. 87% des médecins vaccinent eux-mêmes les patients ayant une MAI sans traitement immunosuppresseur. Lorsque les patients ont un traitement immunosuppresseur, 43% demandent l'avis du spécialiste avant de vacciner. Seulement 38,9% des généralistes savent qu'aucun vaccin n'est contre-indiqué chez les patients ayant une MAI sans traitement immunosuppresseur. 5,2% pensent qu'aucun vaccin n'est contre-indiqué lorsque le patient est sous traitement immunosuppresseur. Un seul médecin a fait une déclaration de pharmacovigilance sur une éventuelle poussée de sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B. Aucun médecin n'a eu de cas de survenue de maladie vaccinale. Seulement 4,1% ont signalé des effets secondaires. 88% des médecins ne dosent pas les anticorps sériques protecteurs après la vaccination. La grande majorité des médecins généralistes (81%) ne se trouve pas suffisamment informée sur ce sujet. 50% d'entre eux demandent une réactualisation de leurs connaissances par le biais d'une formation médicale continue.

CONCLUSION : afin d'améliorer le taux de couverture vaccinale des patients ayant une MAI, une meilleure information des médecins est nécessaire.

Mots-clés : maladie auto-immune - vaccination - médecine générale.

Abstract :

OBJECTIVE: evaluating the generalist's vaccinal practice in their adults patients with autoimmune disease.

METHOD: it's a practice evaluation. A test has been send to 200 generalists randomed selected among 427 Haute-Vienne practitioners. Tests were send in may 2012.

RESULTS: 98 tests had been return. The response rate was 49%. 87% of practitioners vaccinate themselves patients without immunosuppressive treatment. When patients have immunosuppressive treatment 43% seek advice to a specialist before vaccination. Only 38,9% know that no vaccine is not-indicated in patients without immunosuppressive treatment. 5,2% think that no vaccine is not-indicated in patients with immunosuppressive therapy. Only one practitioner has made a pharmaco-vigilance declaration on a possible multiple sclerosis thrust after vaccination against hepatitis B. No doctor has occurred in case of disease vaccine. Only 4,1% have reported side effects. 88% of doctors do not meter protective serum antibodies after vaccination. 81% of doctors do not find themselves sufficiently informed on this subject. Half of them require updating their knowledge through medical education.

CONCLUSION: to improve immunization coverage of patients with autoimmune disease, doctors better information is needed.

Keywords : autoimmune disease - vaccination – general medicine