

**Université de Limoges  
Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement  
le 18 octobre 2017  
par

**COINDIN AMALAMA Guillaume**

né(e) le 16 janvier 1988, à Sainte Clotilde, île de la Réunion

**Couverture vaccinale anti-pneumococcique et  
antigrippale chez les patients traités par  
immunosuppresseurs, biothérapie et/ou  
corticothérapie pour une maladie auto-immune  
ou inflammatoire chronique**

Examineurs de la thèse :

M<sup>me</sup> le Professeur FAUCHAIS Anne Laure

M le Professeur LY Kim

Mr le Professeur FAUCHER Jean François

Mr le Professeur DRUET-CABANAC Michel

M<sup>me</sup> le Docteur CYPPIERRE Anne

Présidente

Directeur de thèse

Juge

Juge

Membre invité







**Université de Limoges  
Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement  
le 18 octobre 2017 / 18 octobre 2017  
par

**COINDIN AMALAMA Guillaume**

né(e) le 16 janvier 1988, à Sainte Clotilde, île de la Réunion

**Couverture vaccinale anti-pneumococcique et  
antigrippale chez les patients traités par  
immunosuppresseurs, biothérapie et/ou  
corticothérapie pour une maladie auto-immune  
ou inflammatoire chronique**

Examineurs de la thèse :

M<sup>me</sup> le Professeur FAUCHAIS Anne Laure

M le Professeur LY Kim

Mr le Professeur FAUCHER Jean François

Mr le Professeur DRUET-CABANAC Michel

M<sup>me</sup> le Docteur CYPIERRE Anne

Présidente  
Directeur de thèse  
Juge  
Juge  
Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

**DUMOITIER** Nathalie

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**MENARD** Dominique

**PREVOST** Martine

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan

**PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule**

**PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS Jean-Paul** du 01.09.2015 au 31.08.2017

**ALDIGIER Jean-Claude** du 01.09.2016 au 31.08.2018

**MERLE Louis** du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MOULIES Dominique** du 01.09.2015 au 31.08.2017

**VALLAT Jean-Michel** du 01.09.2014 au 31.08.2017

**VIROT Patrice** du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1<sup>er</sup> septembre 2016



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2015

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHUFFART</b> Etienne	ANATOMIE
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>KASPAR</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>LOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASSIKAR</b> Sfaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BIANCHI</b> Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CASSON-MASSELIN</b> Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CHAPELLAS</b> Catherine	REANIMATION
<b>CHATAINIER</b> Pauline	NEUROLOGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GONZALEZ</b> Céline	REANIMATION
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HOUMÁÏDA</b> Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAVIGNE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LE BIVIC</b> Louis	CARDIOLOGIE
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MATT</b> Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE



<b>PAPON</b> Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE
<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE
<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE
<b>SCOMPARIN</b> Aurélie	O.R.L.
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	CANCEROLOGIE
<b>TRIGOLET</b> Marine	PEDIATRIE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

**LAUCHET** Nadège

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
<b>CROS</b> Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 <sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)



*« Le malade est plus reconnaissant à la médecine qui le guérit qu'au conseil qui le préserve »*

**Vicente Espinel**



## Remerciements

---

### **A Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS,**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et de m'avoir fait partager vos connaissances sur la médecine. Je vous remercie également pour l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon passage à la polyclinique médicale car il a été pour moi un réel plaisir et un enrichissement professionnel et personnel. Votre expérience et vos qualités humaines m'ont beaucoup apporté. Soyez assuré ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Kim LY,**

Merci de m'avoir dirigé dans ce travail. Sans ton aide, ton expérience et tes conseils avisés, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Tu as toujours été disponible pour moi. Garde toujours ta bonne humeur. Sois assuré de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

### **A Monsieur le Professeur Jean François FAUCHER,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Michel DRUET CABANAC,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Anne CYPierre,**

Merci d'avoir accepté d'être membre invitée de cette thèse. J'ai beaucoup appris à tes côtés en polyclinique, cela a été un vrai plaisir de travailler avec toi. Merci pour ton aide pour ce travail. Sois assuré de ma fidèle amitié et de ma profonde estime.



A mes parents, je vous dédie cette thèse.

A ma très chère maman, je sais que je peux toujours me reposer sur ton aide inconditionnelle. Merci pour tes corrections apportées à ce travail.

A mon papa, merci de m'avoir servi de modèle. Je me rappelle encore le premier jour où tu étais venu m'installer en France.

Merci à vous. Grâce à votre soutien et votre aide toutes ces années, j'ai pu accomplir mon rêve de devenir médecin. Je vous aime !

A ma petite sœur Adeline et mon petit frère Etienne, merci d'avoir supporté votre grand frère qui n'a pas toujours été facile avec vous. Vous pourrez toujours compter sur moi. Je vous aime aussi.

A ma chérie Aurélie, la seule et l'unique, je te dédie également ce travail. Ta présence à mes côtés, ton soutien, tu as toujours été mon pilier pendant ces cinq années ensemble. A notre nouvelle vie à la Réunion ! Je t'aime fort.

A mon « pépé » Alix qui n'est malheureusement plus là pour partager ce moment avec nous. Ce travail est le fruit d'un long parcours et le résultat de tes espérances. J'espère que je ne te décevrais jamais. Tu me manqueras toujours.

A mes mamies Raymonde et Renée qui veillent sur moi là où elles sont.

A toute ma famille tonton Benjamin, tatie Chantal, ma cousine « Toinette », mon cousin Florent, mon pépé Roland, tatie Sophie et mon cousin Romuald, merci de m'avoir soutenu tout au long de ce travail et de ces années d'études passées loin de vous.

A Pierre-Alain, mon ami de longue date, sans qui je n'aurais jamais été à Limoges. On se connaît depuis le collège et je sais que je pourrais toujours compter sur toi. « Mi atten a ou pou ni mange un bon carry la caz ! »

A Thom Bonnen et Fabulous Fab, mes fidèles compaires du début. Je vous ai rencontré sur les bancs de la faculté de médecine et depuis on ne s'est plus quittés. Je n'aurais jamais pensé rencontrer d'aussi bons amis que vous. Nos soirées « Vermifoot » vont vraiment me manquer.

A Danacol, Mayday dit le costaud, Anaïs, Lucie974, Babou..., merci pour tous ces bons moments passés en votre compagnie. J'espère que vous viendrez me rendre visite à la Réunion. Je vous ferais découvrir mon île.



## Table des matières

---

I. GENERALITES .....	20
I.1. Principes de la vaccination .....	20
I.1.1. Définition .....	20
I.1.2. Bases immunologiques de la vaccination .....	20
I.1.3. La réponse immune .....	21
I.1.4. La réponse secondaire dite anamnesticque .....	22
I.1.5. Les différents types de vaccins.....	24
I.2. Etat actuel des connaissances sur les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune (MAI) ou inflammatoire chronique. ....	25
I.2.1. Mécanisme d'action des traitements immunosuppresseurs .....	25
I.2.2. Risque infectieux induit .....	27
I.2.3. Recommandations vaccinales .....	28
I.3. La grippe et sa vaccination.....	30
I.3.1. Aspect virologique, structure et classification.....	30
I.3.2. Transmission.....	32
I.3.3. Signes cliniques .....	32
I.3.4. Complications.....	33
I.3.5. Diagnostic microbiologique .....	34
I.3.6. Prévention .....	34
I.3.7. Traitement .....	38
I.4. Le pneumocoque et sa vaccination.....	39
I.4.1. Aspect bactérien et structure .....	39
I.4.2. Pouvoir pathogène du pneumocoque.....	40
I.4.3. Diagnostic microbiologique .....	41
I.4.4. Signes cliniques .....	41
I.4.5. Vaccination.....	42
I.4.6. Traitement .....	45
II. PATIENTS ET METHODES.....	47
II.1. Objectif de l'étude .....	47
II.2. Matériels et méthodes .....	47
II.3. Résultats .....	49
II.3.1. Statistiques descriptives .....	49
II.3.1.1 Caractéristiques de la population étudiée .....	49
II.3.1.2 Résultats concernant la couverture vaccinale et les causes de non vaccination .....	53
II.3.2. Statistiques analytiques .....	56
III. DISCUSSION .....	57
III.1. Interprétation.....	57
III.2. Limites.....	63
III.3. Perspectives et avenir .....	63
Conclusion.....	66
Références bibliographiques.....	67
Annexes .....	74





## Table des illustrations

---

Figure 1 : Production d'anticorps (IgG et IgM) lors des réponses primaires et secondaires..	23
Figure 2 : Niveau d'action des biothérapies .....	26
Figure 3 : Structure schématique d'un virus de la grippe. ....	31
Figure 4 : Schéma de synthèse de l'évolution de la grippe humaine. ....	33
Figure 5 : Evolution du taux de couverture vaccinale selon l'âge. ....	36
Figure 6 : Facteurs de virulence du pneumocoque. ....	40
Figure 7 : Incidence par classe d'âge des infections invasives à Pneumocoque. ....	43
Figure 8 : <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. ....	44
Figure 9 : Répartition des différents traitements.....	52
Figure 10 : Motifs de non vaccination contre la grippe 2016-2017 .....	55
Figure 11 : Motifs de non vaccination contre le pneumocoque.....	55



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Données statistiques descriptives .....	50
Tableau 2 : Distribution des patients vaccinés et non vaccinés.....	53



## Introduction

---

La vaccination est une méthode extrêmement efficace pour prévenir certaines maladies infectieuses. Du point de vue de l'individu comme de la santé publique, il est plus utile et plus économique de prévenir que de guérir. Les vaccins sont généralement très sûrs et les réactions indésirables graves rares. Les programmes de vaccination systématique protègent désormais la plupart des individus contre des maladies infectieuses qui faisaient autrefois des millions de morts tous les ans [1].

Comme tous les individus, il est souhaitable que les personnes immunodéprimées puissent bénéficier de la protection conférée par les vaccins.

Les personnes immunodéprimées sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prévention de ces infections représente un enjeu important pour ces patients et repose selon les cas sur les mesures d'hygiène, l'antibioprophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination.

Des vaccinations sont recommandées en routine chez les adultes immunodéprimés et/ou traités par un immunosuppresseur [2]. Deux d'entre elles nous ont intéressé. En premier lieu, la vaccination antigrippale est recommandée car ces patients sont considérés comme à haut risque de développer des complications de la grippe. Quant au vaccin anti-pneumococcique, il est recommandé car la pneumopathie à pneumocoque est une des infections les plus fréquemment à l'origine d'une hospitalisation et une des plus à même de mettre en jeu le pronostic vital [3]. Ces vaccinations sont donc préconisées dans les recommandations internationales [4], [5].

Cependant, en France, cette population de patients ayant une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique présentent une plus mauvaise couverture vaccinale que la population générale [6]–[9]. Par ailleurs les freins et les déterminants pour l'acceptation de ces deux vaccinations sont peu connus.

Cette mauvaise couverture vaccinale pourrait résulter de différents facteurs :

- Les intervenants médicaux d'une part, qu'il s'agisse des médecins spécialistes ou des médecins généralistes liés à la réticence de certains [10].
- Les patients d'autre part, qui souvent ont sur la vaccination des inquiétudes véhiculées par les médias [11].

Notre étude a donc porté sur l'évaluation de la couverture vaccinale antigrippale et anti-pneumococcique chez les patients à risque traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.



## I. GENERALITES

---

### I.1. Principes de la vaccination

#### I.1.1. Définition

La vaccination anti-infectieuse consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de ou similaire à l'agent infectieux, de manière à lui faire produire une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle. Cette immunoprophylaxie active spécifique est, dans certains cas, très efficace. 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.

#### I.1.2. Bases immunologiques de la vaccination

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux, avant toute exposition à cet agent infectieux, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

L'immunité est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection.

Les processus qui permettent de protéger l'individu des infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui a la capacité de reconnaître le « soi » du « non-soi » et de contribuer à assurer l'intégrité de l'organisme.

Le système immunitaire reconnaît les antigènes des agents infectieux qui pénètrent l'organisme : il s'agit de molécules constitutives de l'agent pathogène ou issues de sa production capables de déterminer une réaction immunitaire. Ils sont dits « immunogènes » et activent diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène.

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux : ils induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. L'objectif de la vaccination préventive est de réaliser cette immunisation avant tout contact avec l'agent pathogène ; la vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa



réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux de manière à prévenir des manifestations pathologiques.

Certains de ces vaccins sont des agents infectieux atténués : ils restent capables de se multiplier chez l'homme et entraînent une infection inapparente ou atténuée stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène.

D'autres sont des agents infectieux inactivés incapables de se multiplier, composés des structures antigéniques de l'agent infectieux permettant au sujet vacciné de développer une réponse adaptée et protectrice. Parmi ces vaccins inactivés, on distingue les vaccins entiers, où l'agent bactérien ou viral entier est inactivé par procédé physique ou chimique (par exemple, le vaccin antipoliavirus inactivé), des fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales : particules virales déshabitées (antigène HBs pour le vaccin contre l'hépatite B), anatoxines, antigènes capsulaires (polyosides de pneumocoques) ou membranaires (protéines bactériennes ou virales).

### **I.1.3. La réponse immune**

Les vaccins stimulent la production d'anticorps protecteurs. La mesure du titre des anticorps est le moyen le plus utilisé en pratique pour mesurer l'immunisation induite par les vaccins. Ce sont des immunoglobulines. Les anticorps ont la propriété de « reconnaître » des structures antigéniques le plus souvent situées à la surface de l'agent infectieux (épitopes) et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps ». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons : certains anticorps se fixent aux structures de surface de l'agent pathogène, d'autres aux toxines sécrétées ; d'autres encore interfèrent avec leur adhésion et leur pénétration dans les cellules cibles ; d'autres activent le complément pour lyser des bactéries ; certains vont « armer » des phagocytes ou des lymphocytes et les rendre capables de détruire des cellules infectées.

Les anticorps sont produits par les plasmocytes issus de l'activation des lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Certains antigènes ont la capacité d'activer directement les lymphocytes B, tels les antigènes polysidiques de pneumocoque (c'est la réaction thymo-indépendante), mais la plupart des antigènes (en particulier protéiques) induisent une réaction immunitaire plus complexe faisant intervenir les lymphocytes T auxiliaires pour produire des anticorps (réaction thymo-dépendante). Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotopes (IgG, IgA, IgM...) selon leur cinétique et leur site de production. La quantité et la répartition des différents isotopes évoluent en fonction du délai qui suit la stimulation



antigénique. Les IgM sont immédiatement présentes lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La production des IgG et des IgA nécessite aussi la présence de cellules T auxiliaires, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène, et donc l'efficacité protectrice, sont plus élevées.

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 [12].

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 [13].

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.

#### **I.1.4. La réponse secondaire dite anamnesticque**

La vaccination tire parti de la mémoire immunitaire. 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 [14].

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 [14]. 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 [2].

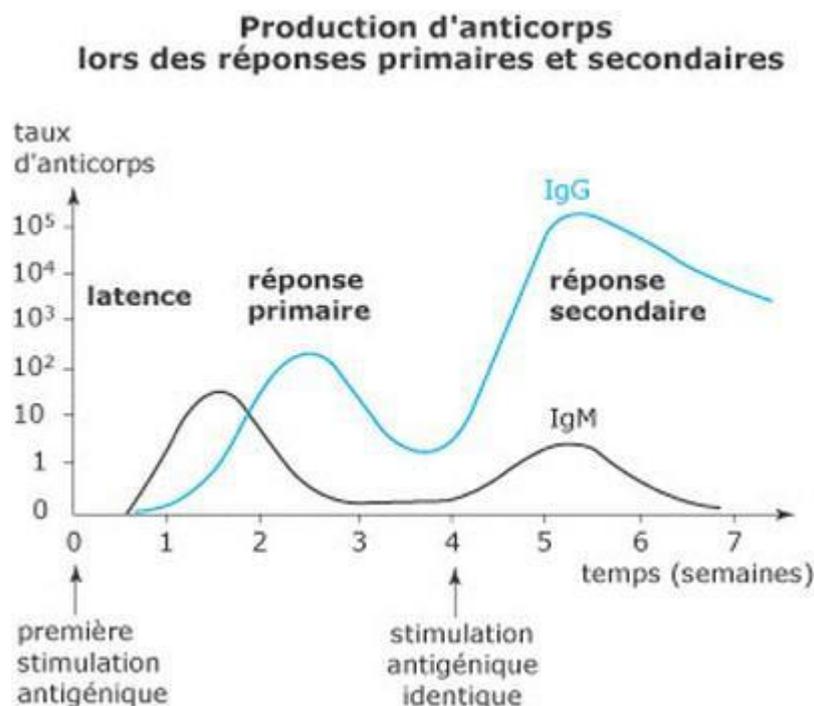


Figure 1 : Production d'anticorps (IgG et IgM) lors des réponses primaires et secondaires.



Ainsi, par la vaccination, on cherche à permettre à l'individu une mise en place plus rapide de moyens de défense spécifiques afin d'éviter le développement de l'infection et de le protéger.

Avec l'âge (après 65 ans) et dans diverses situations d'immunodépression, la réactivité aux stimulations antigéniques et notamment aux vaccins s'altère.

### **I.1.5. Les différents types de vaccins**

Les vaccins vivants 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. Ils induisent une protection plus rapide et plus prolongée que les vaccins 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 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. Leur immunogénicité est souvent bonne, mais ils peuvent parfois induire des effets indésirables. On trouve également les vaccins inactivés constitués de fractions antigéniques, antigènes capsulaires (polysaccharides) ou membranaires (protéines) dont le but est 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.

Les polysaccharides (capsule bactérienne) sont moins immunogènes que les protéines ; ceci peut être corrigé par la conjugaison du polysaccharide à une protéine. La réponse obtenue est alors plus intense (notamment chez l'immunodéprimé) et plus durable. Seuls les vaccins conjugués permettent d'éliminer le portage (pharyngé par exemple pour le pneumocoque), les vaccins non conjugués ne prévenant que les infections invasives [15].



## **I.2. Etat actuel des connaissances sur les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune (MAI) ou inflammatoire chronique.**

### **I.2.1. Mécanisme d'action des traitements immunosuppresseurs**

Le but des immunosuppresseurs est d'empêcher le déroulement de réponses immunitaires non souhaitées, mais qui suivent les étapes classiques de toute activation immunologique. L'immunosuppression peut être obtenue à différents niveaux de ces réponses en bloquant :

- La présentation de l'antigène par exemple en bloquant la maturation et/ou la migration des cellules dendritiques
- L'activation et la prolifération lymphocytaires
- La migration lymphocytaire et/ou l'infiltration tissulaire par les lymphocytes activés.

Elle peut être obtenue aussi par une déplétion lymphocytaire.

En pratique la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés bloquent la prolifération lymphocytaire en inhibant un des trois signaux de reconnaissance et d'activation et/ou la synthèse d'acides nucléiques.

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants sur les lymphocytes T, B, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription. Ceci a pour conséquence une diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , GM-CSF), de chimiokines et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires, ce qui se répercute sur l'immunité cellulaire et humorale. On observe une réduction de la présentation antigénique par diminution de la différenciation et prolifération lymphocytaire ce qui engendre une réduction de nombre de lymphocytes, monocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles dans le sang. A contrario, par relargage médullaire et démargination on observe une augmentation des polynucléaires neutrophiles. Ils réduisent la phagocytose des agents pathogènes (bactéricidie) par les polynucléaires et les macrophages, et diminuent la synthèse des radicaux libres de l'oxygène qui jouent un rôle dans la destruction de l'agent pathogène. Ils inhibent aussi l'activation de la cascade du complément.



Le TNF (Tumor Necrosis Factor) est la principale cytokine pro-inflammatoire. Son action biologique peut être neutralisée par un anticorps chimérique (ex : Remicade® ou Infliximab) ou par des protéines de fusion associant le récepteur de TNF à des molécules d'IgG humaines (Enbrel® ou Etanercept). Ces molécules anti-inflammatoires neutralisent l'activité biologique du TNF alpha par fixation anti-TNF à ses récepteurs et éliminent les complexes immuns contenant du TNF alpha-Lymphocytes T. Elles éliminent les cellules immunitaires par blocage du trafic cellulaire, induction d'une cytotoxicité et induction d'apoptose.

Le Rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B. L'action du Rituximab s'exerce par trois mécanismes principaux : induction d'apoptose, lyse par le complément, et cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant. Le Rituximab est largement utilisé dans de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques, avec le plus souvent une efficacité satisfaisante associée à une excellente tolérance [16], [17].

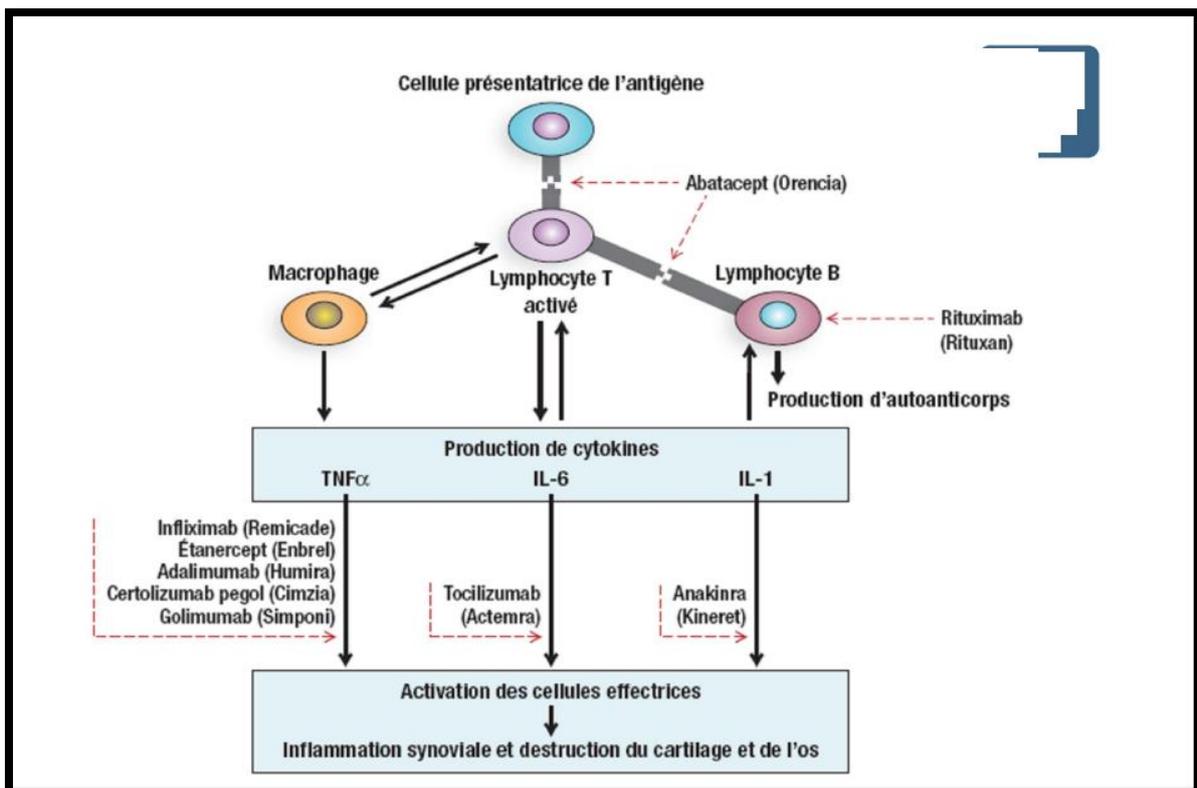


Figure 2 : Niveau d'action des biothérapies



Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques représentent un autre niveau d'action des immunosuppresseurs. L'azathioprine (Imurel®) est un analogue des bases puriques qui inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés en induisant une déplétion en adénosine. Le mycophénolate mofétyl (Cellcept®) est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif d'une enzyme clé de la synthèse des purines. Il entraîne une déplétion spécifiquement lymphocytaire car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse. L'effet immunosuppresseur repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques comme l'inhibition de la formation d'anticorps.

Enfin, les antifoliques inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase qui régule la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et B. Il a une action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique. En plus de son action antifolique, le méthotrexate inhibe la synthèse des purines et induit une apoptose des lymphocytes activés.

### **I.2.2. Risque infectieux induit**

Comme pour la population générale, il est indispensable de protéger les patients porteurs de maladies auto-immunes et maladies inflammatoires chroniques sous traitement immunosuppresseur contre les infections communautaires. En effet, cette population a un risque deux fois plus important de développer une infection que les personnes immunocompétentes [18].

A 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 [19].

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. Une étude en rhumatologie publiée 2008 montrait que la corticothérapie seule multipliait par 2 le risque infectieux dans la PR [20]. Toujours en rhumatologie, une autre grande étude de plus de 80 000 patients montrait qu'au-delà de 65



ans, la corticothérapie augmentait le risque infectieux par 4 à 7 en fonction des doses utilisées [21]. 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 supérieur à celui qui est attendu dans la population générale [22].

### **I.2.3. Recommandations vaccinales**

Il est ainsi important, chez les patients atteints de MAI systémiques, de prévenir un certain nombre d'infections par la vaccination [19].

Dans cette population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie, 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 est moins bien vaccinée que la population saine, ce qui est paradoxal [23], [24].

La démarche bénéfique/risque que peuvent adopter praticiens et patients pour arriver à une décision de vaccination la plus informée et pertinente possible, tient compte des informations disponibles dans la littérature médicale [25].

En pratique, les lignes de conduite proposées s'appuient sur des messages qui peuvent être déduits des données existantes :

- Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés ;
- Le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale [26], [27]. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire.

Les recommandations qui peuvent être faites pour ces patients sont essentiellement basées sur des avis d'expert. 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 et comportent des biais méthodologiques notables. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. Toutefois, la convergence et la répétabilité des résultats des études réalisées permettent d'orienter quelques recommandations.

Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du calendrier vaccinal [28] et les vaccins grippe et pneumocoque.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immuno-suppressive [2].

Les pratiques suivantes sont proposées pour la vaccination des personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, à mettre en place dès le début de leur prise en charge :

- Le médecin traitant et le médecin spécialiste sont responsables de la bonne application des recommandations vaccinales chez ces patients.
- Vérifier systématiquement le carnet de vaccination et effectuer les mises à jour nécessaires dès que possible, selon les recommandations du calendrier vaccinal.
- Vacciner tous les patients contre les infections à pneumocoque (avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) et contre la grippe saisonnière (avec le vaccin inactivé injectable).
- Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans restriction particulière.
- Les vaccins vivants viraux (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières. Le BCG est systématiquement contre-indiqué.
- Avant de vacciner, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination
- Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).



### **I.3. La grippe et sa vaccination**

Chaque hiver, la grippe saisonnière touche des millions de personnes en France. Au cours d'une saison épidémique, environ 10% de la population mondiale est infectée par le virus de la grippe, contre plus de 30% au cours d'une pandémie.

La saison hivernale 2015-2016 a été marquée en France métropolitaine par une épidémie de grippe tardive, longue mais d'ampleur et de gravité modérées. Près de 3 000 hospitalisations ont été rapportées par les services d'urgence. 48,3 % des personnes invitées à se faire vacciner ont eu recours au vaccin grippal, soit une hausse de 2,2 points en un an. Malgré ce taux qui remonte, la couverture vaccinale reste encore largement insuffisante.

L'épidémie a duré 11 semaines au lieu des 9 observées en moyenne. Au total, 2,3 millions de personnes ont consulté pour syndrome grippal, dont 42 % étaient des enfants de moins de 15 ans. 1 109 cas graves de grippe ont été signalés à Santé publique France par les services de réanimation en France métropolitaine [29].

Cette infection respiratoire aiguë, souvent considérée comme bénigne, peut entraîner des complications graves en raison d'une virulence particulière du virus ou de la fragilité des personnes touchées. Elle est responsable d'un nombre élevé de décès. Les plus souvent bénins, ces épisodes grippaux sont néanmoins responsables d'un lourd coût socioéconomique.

#### **I.3.1. Aspect virologique, structure et classification**

Myxovirus influenza, le virus de la grippe, est un virus enveloppé à ARN de la famille des Orthomyxoviridae dont il existe trois types antigéniques A, B et C. L'enveloppe des virus A et B porte deux protéines antigéniques : l'hémagglutinine qui permet la fixation de la particule virale à des glycoprotéines de surface des cellules respiratoires, et la neuraminidase qui joue un rôle capital dans la dissémination de l'infection en libérant les nouveaux virions de la cellule hôte après réplication [2]. Le virus C porte une protéine unique regroupant ces fonctions. Les virus A sont classés selon le type d'hémagglutinine (16 types existants) et de neuraminidase (neuf types existants). Tous les types ont été décrits chez les souches infectant les oiseaux aquatiques, réservoir naturel de virus A. Parmi les nombreux sous-types des virus grippaux A, les sous-types A(H1N1) et A(H3N2) circulent actuellement chez l'homme.



Le virus grippal circulant A(H1N1) est aussi écrit A(H1N1)pdm09 puisqu'il était à l'origine de la pandémie de 2009. Il remplaçait le virus A(H1N1) de la grippe saisonnière qui circulait avant 2009.

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

Les virus A et B sont à l'origine des épidémies saisonnières chez l'Homme mais seul le virus A est responsable de pandémies.

Le virus grippal de type C n'est que très rarement détecté et ne cause généralement que des infections bénignes; ses répercussions sur la santé publique sont par conséquent de moindre importance.

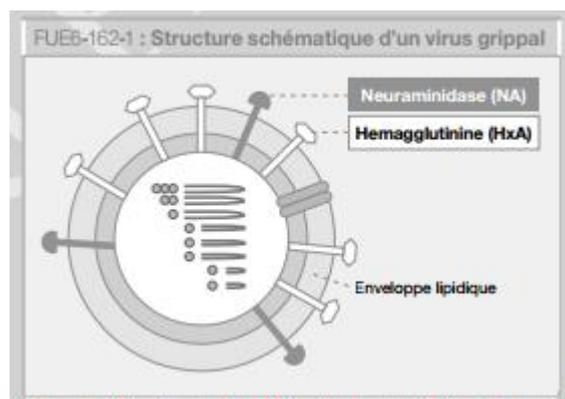


Figure 3 : Structure schématique d'un virus de la grippe.

Les virus grippaux se caractérisent par leur grande plasticité génétique (ARN codant effectuant beaucoup d'erreurs d'incorporation) au sein des réservoirs hôtes mammifères (homme, oiseaux, porcs domestiques)

On distingue 2 types de modifications génotypiques déterminant une modification plus ou moins importante de l'hémagglutinine :

- le glissement antigénique correspondant à des mutations ponctuelles aléatoires responsables d'un ou plusieurs changements de la composition de l'hémagglutinine. Ces mutations produisent un ou des sous-types responsables des épidémies saisonnières grippales.



- le réassortiment antigénique qui correspond à une modification complète de certains segments génétiques viraux, en général à la faveur de la co-infection avec 2 souches au sein d'un réservoir hôte « incubateur », aboutissant à la production d'une hémagglutinine nouvelle. Un virus original est alors introduit dans la population humaine vis-à-vis duquel elle est immunitairement naïve, ceci étant la condition pour le déclenchement d'une pandémie. Outre l'absence de pression immunitaire pré-existante due à la nouvelle hémagglutinine, la capacité de transmission interhumaine et/ou l'expression d'un ou de plusieurs facteurs viraux de pathogénicité déterminent la diffusion et l'intensité de la pandémie. Cette évolution virale est donc non prédictible et la mise au point d'un procédé vaccinal ne peut être effectuée qu'a posteriori.

### **I.3.2. Transmission**

Il s'agit d'une transmission directe strictement interhumaine par voie aérienne via les gouttelettes. Accessoirement, il peut aussi y avoir une transmission indirecte croisée par manuportage. Les lieux confinés et très fréquentés sont propices à la transmission de ces virus.

### **I.3.3. Signes cliniques**

La période d'incubation de la maladie varie de 1 à 3 jours et la contagiosité est d'un jour avant les symptômes et jusqu'à six jours après.

#### Phase 1 : Invasion

A début brutal, cette phase provoque un malaise général fébrile avec frissons, fièvre élevée, myalgies et céphalées.

#### Phase 2 : Etat

L'intensité des signes généraux et fonctionnels est inversement proportionnel aux signes physiques qui sont pauvres.

Fièvre élevée (39-40°C), frissons, asthénie, anorexie, abattement

Syndrome fonctionnel respiratoire : congestion nasale, rhinorrhée, douleurs pharyngo-laryngées, dysphagie, dysphonie, toux sèche et douloureuse (brûlures rétrosternales) correspondant à une bronchite



Syndrome algique diffus : céphalées frontales et rétro-orbitaires, arthro-myalgies, courbatures

Signes physiques : enanthème pharyngée, râles sous-crépitaux.

### Phase 3 : Guérison

L'asthénie et la toux résiduelles peuvent fréquemment perdurer plusieurs semaines.

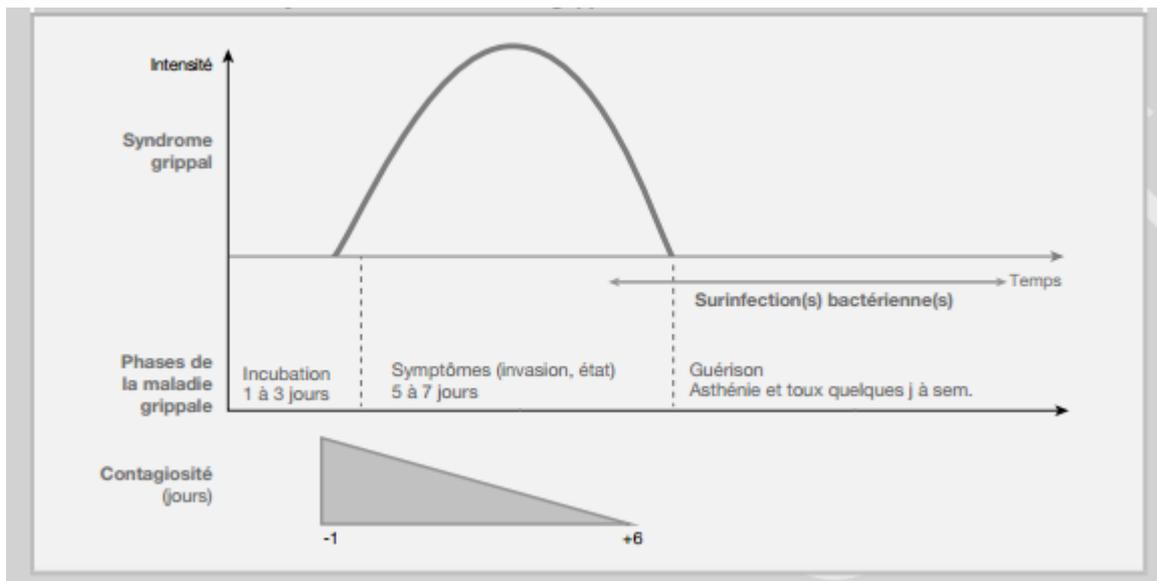


Figure 4 : Schéma de synthèse de l'évolution de la grippe humaine.

### **I.3.4. Complications**

On distingue premièrement les complications respiratoires facilitées par les lésions épithéliales qui va favoriser la surinfection bactérienne : otite moyenne aiguë, sinusite aiguë et pneumonie.

Dans les pneumonies aiguës, il y a deux entités distinctes qui sont :

- Grippe maligne primaire : rare mais grave, elle se présente sous la forme d'une pneumopathie alvéolo-interstitielle hypoxémiante rapidement évolutive vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation rapide en réanimation ;
- Pneumopathie bactérienne secondaire post influenza qui survient préférentiellement chez le sujet âgé, en moyenne entre J5 et J7 de la phase d'état, après une amélioration initiale des symptômes grippaux. Il survient une réapparition des



symptômes fonctionnels respiratoires à type de toux productive muco-purulente ou hémoptoïque, dyspnée et douleur thoracique associées à une récurrence fébrile.

Le staphylocoque doré et le pneumocoque sont les principales bactéries incriminées [30], justifiant les recommandations de traitement probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique des pneumonies en contexte d'épidémie grippale.

Et enfin, les complications extra-respiratoires (myopéricardite, encéphalite, rhabdomyolyse et syndrome de Reye)

Il faut être particulièrement vigilant à l'association grippe et certains terrains (dont les immunodéprimés) qui sont à risque de grippe grave ou de complications.

### **I.3.5. Diagnostic microbiologique**

Les examens microbiologiques n'ont aucune indication dans les grippes non compliquées.

Les prélèvements seront réalisés à visée étiologique chez un patient hospitalisé avec complications pour guider les précautions complémentaires d'hygiène et le traitement. Ils pourront aussi être fait à visée épidémiologique.

Il consiste en un prélèvement par écouvillonnage naso-pharyngé profond avec une identification par PCR Influenza (alternative par détection d'antigènes viraux par test de diagnostic rapide mais la sensibilité reste médiocre).

A noter que la sérologie n'a aucun intérêt.

### **I.3.6. Prévention**

D'une part, on a les mesures d'hygiène simple visant à limiter la transmission de personne à personne :

- Concernant le malade, dès le début des symptômes, il lui est recommandé de :
  - o limiter les contacts avec d'autres personnes et en particulier les personnes à risque ;
  - o se couvrir la bouche à chaque fois qu'il tousse ;
  - o se couvrir le nez à chaque fois qu'il éternue ;
  - o se moucher dans des mouchoirs en papier à usage unique jetés dans une poubelle recouverte d'un couvercle ;
  - o ne cracher que dans un mouchoir en papier à usage unique jeté dans une poubelle recouverte d'un couvercle.



Tous ces gestes doivent être suivis d'un lavage des mains à l'eau et au savon et à défaut, avec des solutions hydro-alcooliques.

- Concernant l'entourage du malade, il est recommandé de :
  - o éviter les contacts rapprochés avec les personnes malades, en particulier quand on est une personne à risque ;
  - o se laver les mains à l'eau et au savon après contact avec le malade ou le matériel utilisé par le malade ;
  - o nettoyer les objets couramment utilisés par le malade.

Dans une collectivité de personnes à risque lors d'une épidémie de grippe, les mesures d'hygiène et de prise en charge sont détaillées dans le rapport du HCSP [31].

D'autre part, le moyen le plus efficace de se prémunir de la maladie ou d'une issue grave est la vaccination.

Des vaccins existent et sont utilisés depuis plus de 60 ans. Chez les adultes en bonne santé, le vaccin antigrippal peut induire une protection satisfaisante. Parmi les personnes âgées, en revanche, le vaccin antigrippal peut être moins efficace pour prévenir la maladie, mais peut réduire sa gravité et l'incidence des complications et des décès.

La loi de santé publique de 2004 a fixé comme objectif d'atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque et tout particulièrement celui des personnes âgées de plus de 65 ans. C'est pourquoi plus d'onze millions de personnes à risque reçoivent un bon de prise en charge de l'Assurance Maladie afin de les inciter à se faire vacciner en retirant gratuitement le vaccin en pharmacie. Le vaccin grippal demeure le moyen le plus sûr et le plus efficace pour protéger les personnes les plus à risque. Malheureusement, moins d'une personne sur deux pour lesquelles la grippe représente un danger est vaccinée.



## Evolution du taux de vaccination

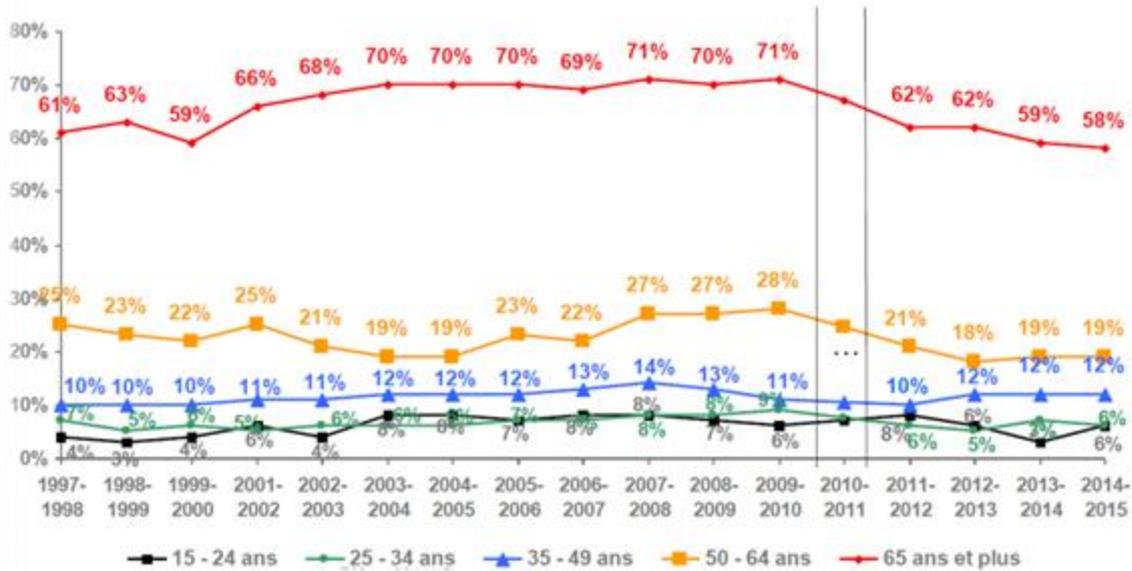


Figure 5 : Evolution du taux de couverture vaccinale selon l'âge.

La vaccination est particulièrement importante pour les personnes à risque plus élevé de complications graves de la grippe, et pour les personnes à leur contact

L'OMS recommande la vaccination annuelle pour :

- Femmes enceintes à n'importe quel stade de leur grossesse;
- Enfants de 6 mois à 5 ans ;
- Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) ;
- Maladies cardiaques chroniques ;
- Maladies respiratoires chroniques ;
- Maladies hépatiques chroniques ;
- Maladies rénales chroniques ;
- Maladies neurologiques chroniques ;
- Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- Professionnels de santé ;
- Obésité morbide ( $IMC \geq 40$ ) ;



- Déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immuno-virologique ;
- Diabètes de type 1 et 2 ;
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- Entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis (prématurés...)
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

La vaccination contre la grippe est surtout efficace lorsque les virus vaccinaux correspondent bien aux virus en circulation. Les évolutions génétiques du virus de la grippe sont détectables par les réseaux mondiaux de surveillance qui recensent les sous-types circulants afin d'adapter la composition du vaccin annuel.

Le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), réseau réunissant les centres nationaux de la grippe et les centres collaborateurs de l'OMS dans le monde entier, est chargé de surveiller ce virus. La surveillance de la grippe repose sur un dispositif associant principalement des données virologiques et épidémiologiques en médecine de ville (réseau Sentinelles) et en médecine hospitalière (réseau Oscour).

Depuis de nombreuses années, l'OMS actualise deux fois par an ses recommandations sur la composition de vaccins trivalents qui ciblent les trois types de virus en circulation les plus représentatifs (deux sous-types du virus A et un virus du type B).

Depuis la saison grippale 2013-2014, les recommandations de l'OMS portent aussi sur un quatrième élément de la composition des vaccins quadrivalents (FluarixTetra®). Ceux-ci contiennent un deuxième virus grippal de type B en plus des virus contenus dans les vaccins trivalents classiques ce qui devraient offrir une protection accrue contre les infections dues au virus grippal B. Cependant, dans l'état actuel des données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France et en l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation du vaccin tétravalent par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle [32]. C'est pourquoi seuls les vaccins trivalents (VAXIGRIP®, INFLUVAC®) sont pris en charge par l'assurance maladie pour les personnes ciblées par les recommandations vaccinales.



Une méta-analyse portant sur cinq études contrôlées randomisées a évalué l'immunogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin inactivé quadrivalent versus le vaccin inactivé tri-valent chez l'adulte. Cette méta analyse confirme, chez l'adulte, une immunogénicité équivalente sur les 3 souches communes aux deux vaccins, et une supériorité du vaccin quadrivalent contre la souche de la lignée B non incluse dans le vaccin trivalent. Ainsi, la valeur ajoutée du vaccin quadrivalent reposerait sur une plus large couverture des souches virales [33].

Le seul vaccin grippal vivant atténué disposant d'une AMM à ce jour est le vaccin Fluenz® se faisant par voie intranasale. Le virus atténué peut ainsi se multiplier au niveau du nasopharynx et initier une réponse immunitaire muqueuse et sérique. Par contre, le virus est incapable de disséminer au niveau des voies respiratoires inférieures et des poumons, empêchant ainsi l'apparition des signes cliniques de la maladie. Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents de 24 mois à 17 ans et est bien sûr contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées. Le vaccin se présente dans une seringue préremplie avec un embout dédié permettant de pulvériser le vaccin par voie intranasale. Il n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

### **I.3.7. Traitement**

En dehors du traitement symptomatique par antalgiques et antipyrétiques si la fièvre est mal tolérée, le traitement antigrippal repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir = TAMIFLU par voie orale et zanamivir = RELENZA par voie inhalée).

En cas de grippe confirmée, leur utilisation doit être précoce, soit dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes. Ils permettent une réduction de la durée (1 jour) et de l'intensité des symptômes et réduisent le risque d'hospitalisation chez les patients à haut risque de complications.

En prophylaxie pré- et post-exposition, l'efficacité sur la survenue de la grippe chez les contacts a été démontrée uniquement chez l'immunocompétent. Les essais ont montré que l'oseltamivir et le zanamivir ont réduit le risque de la grippe symptomatique chez les individus et les foyers [34].



## I.4. Le pneumocoque et sa vaccination

Les infections à pneumocoque sont très fréquentes, c'est la première cause de méningite bactérienne avec 514 cas recensés et de bactériémies isolées avec 5158 cas, en 2015. L'incidence des pneumonies en France se situe entre 100 000 et 120 000 cas par an, l'incidence annuelle étant de 25/100 000 chez l'adulte jeune et de 280/100 000 chez le sujet âgé. La morbidité du pneumocoque touche essentiellement les enfants dans les pays en voie de développement, les sujets âgés et les personnes en l'état d'immunodépression [35]. Le risque relatif chez ces dernières personnes est multiplié par 20 à 50.

### I.4.1. Aspect bactérien et structure

Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae*, est un diplocoque à Gram positif, encapsulé, ayant les propriétés métaboliques des bactéries du genre *Streptococcus*. Germe à métabolisme anaérobie, mais aérobie tolérant. L'hôte commensal n'est autre que les voies aériennes supérieures (rhino-pharynx) de l'homme. Ce germe est essentiellement humain. La colonisation débute dès les premières semaines de vie et atteint son maximum vers 2-3 ans. L'incidence de l'infection varie en fonction des saisons, la fréquence est plus élevée en hiver et au printemps.

A l'occasion d'une baisse de l'immunité locale ou générale, il va se développer dans le tractus respiratoire supérieur et provoquer :

- Des affections locorégionales: bronchites, trachéobronchites, sinusites, otites, conjonctivites, pneumonies franches lobaires aiguës, pleurésies, angines, laryngites et mastoïdites.
- Des affections à distance: péricardites, méningites, péritonites, arthrites, empyèmes, endocardites.

Première cause de méningite et de pneumopathie communautaire, sa létalité augmente de 10 à 30 % avec l'âge et les comorbidités (réseau EPIBAC) [36]. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immunodéprimés. Il constitue, à travers le monde, un problème de santé publique.



## I.4.2. Pouvoir pathogène du pneumocoque

La contamination se fait par transmission de microgouttelettes de salive aéroportées ou par contact oral d'une personne à l'autre. Fragile, il survit peu en milieu extérieur.

Les facteurs de virulence du pneumocoque sont sa capsule et la pneumolysine.

- *La capsule* : complexe polysaccharidique à sa surface formant un gel hydrophile, permettant à la bactérie d'échapper à l'immunité de l'hôte. Elle permet de résister à la phagocytose en l'absence d'antigènes spécifiques.

Il existe 94 sérotypes différents. En contact avec un anticorps spécifique, le saccharide forme un complexe antigène-anticorps spécifique, ceci permet le typage sérologique du pneumocoque, ce qui a un grand intérêt épidémiologique.

- *La pneumolysine* : toxine intra-cytoplasmique qui n'est active qu'après autolyse. Elle possède une activité cytotoxique directe sur les cellules endothéliales des voies respiratoires. Elle se lie au fragment Fc des immunoglobulines et se fixe au fragment C1q du complément exerçant ainsi un effet pro-inflammatoire.
- *Les protéines hydrolytiques cytoplasmiques (neuraminidase, hyaluronidase, leucocidine pneumococcique...)* : rôle de colonisation et d'invasion.

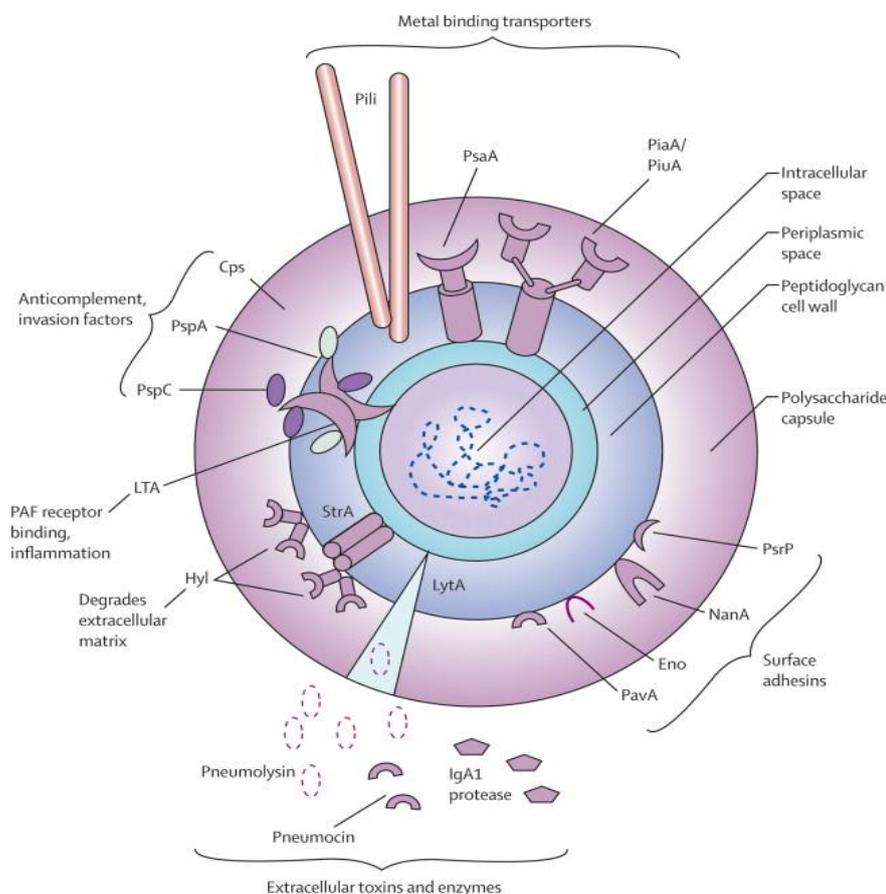


Figure 6 : Facteurs de virulence du pneumocoque.



### I.4.3. Diagnostic microbiologique

L'identification débute par l'observation des caractères classiques obtenus par l'examen direct, la coloration de Gram et les cultures. *Streptococcus pneumoniae* se présente sous l'aspect d'un diplocoque à Gram positif, disposé en chaînettes. Toutefois, la culture des prélèvements n'est pas toujours contributive (traitement antibiotique au préalable, hémocultures de sensibilité faible, contamination des expectorations par les flores commensales).

Enfin, l'immunochromatographie est un test de diagnostic rapide sur échantillon d'urines permettant de détecter un antigène de paroi (polyoside C.) du *Streptococcus pneumoniae* (commun à tous les sérotypes). Plusieurs études ont montré l'intérêt d'utiliser ce test afin d'établir un diagnostic rapide, avec ou sans prise d'antibiotique les jours précédents [37]. Ce test permet un gain écologique en permettant une désescalade précoce de l'antibiothérapie par l'amoxicilline si antigène soluble pneumocoque est positif. Les limites de ce test sont d'une part que les résultats peuvent être variables, il existe un risque de réactions croisées avec d'autres germes. D'autre part, l'élimination urinaire prolongée du polyoside C. est de plusieurs semaines ce qui rend l'interprétation délicate en cas de pneumopathies récidivantes [38].

### I.4.4. Signes cliniques

Les symptômes de l'infection à pneumocoque varient selon l'organe atteint et la gravité de l'infection.

Plusieurs présentations cliniques sont possibles :

- Infections des voies respiratoires avec sinusite, otite moyenne aiguë, mastoïdite et les pneumopathies infectieuses. Le pneumocoque est la première cause de pneumopathies aiguës communautaires documentées (30 à 60 %) avec dans sa forme typique la pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA).
- Infections neuroméningées avec le tableau de méningite purulente à pneumocoque résultant de l'extension par contiguïté d'un foyer infecté.
- Bactériémies souvent secondaires à un foyer pulmonaire et compliquées de localisation multiple.
- Infections plus rares dont l'endocardite, spondylodiscite, arthrites...



### I.4.5. Vaccination

La seule cible actuellement utilisable pour la production de vaccins contre le pneumocoque est la capsule, qui du fait d'un important polymorphisme dans sa composition compte actuellement 94 sérotypes différents qui représentent donc 94 antigènes capsulaires potentiels. Sur l'ensemble des sérotypes capsulaires identifiés à ce jour 20 sont responsables de 80% des infections invasives à pneumocoque. La répartition des sérotypes infectieux majoritaires présente néanmoins des variations géographiques et temporelles. La production de vaccins immunisant contre l'ensemble des 94 sérotypes identifiés n'étant pas envisageable, seuls les sérotypes les plus représentés et / ou les plus infectieux sont ciblés. Le Pneumovax® est le premier vaccin anti-pneumocoque mis sur le marché, en 1983. Ce vaccin est composé d'un mélange de 23 antigènes capsulaires, issus des sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8,9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F et 33F qui représentent environ 90% des infections à pneumocoque invasives dans les pays développés.

Toutefois, ce vaccin polysaccharidique permet uniquement l'activation de lymphocytes B produisant des immunoglobulines de type M, insuffisantes à elles seules pour assurer une mémoire immunologique stable et conférant très peu d'immunité. Il est destiné aux personnes âgées de plus de 65 ans ainsi qu'aux individus à risques entre 2 et 64 ans. Ce vaccin a prouvé son efficacité chez les jeunes adultes et les personnes âgées chez lesquels il confère une protection de 60-80% contre les infections à pneumocoque. Son efficacité est cependant amoindrie chez les individus immunodéprimés. Une première étude menée en Espagne sur une période de 2005 à 2007 a montré une potentielle efficacité du vaccin 23-valent chez les patients de plus de 65 ans en réduisant les hospitalisations pour pneumopathie à pneumocoque (23.6% chez tous les patients et 21% chez les immunodéprimés) [39]. Une seconde étude toujours en Espagne pendant les périodes 2013-2014 et 2014-2015 a confirmé l'efficacité modeste de ce même vaccin en réduisant les admissions en unités de soins intensifs de 28.1% chez tous les patients, avec une réduction de 30.9% chez les immunocompétents et une moins bonne action chez les patients immunodéprimés avec 26.9% [40].

C'est pourquoi le vaccin conjugué Prevenar® est mis sur le marché en France en 2003. Les vaccins conjugués, contrairement aux vaccins polysaccharidiques, induisent une réponse immunitaire T-dépendante qui permet la mise en place d'une mémoire immunologique, par l'établissement de lymphocytes B mémoires, produit des anticorps IgG de plus haute affinité et réduit le portage rhinopharyngé. Le Prevenar® couvre les 7 sérotypes identifiés, dans les



années précédant sa commercialisation, comme étant les plus infectieux (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F).

Depuis 2010, le vaccin 7-valent a été remplacé par le vaccin 13-valent couvrant 6 sérotypes additionnels de pneumocoques (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) devant l'émergence de nouveaux sérotypes non-vaccinaux. Entre la période des années 2008 et 2009, dernières années d'utilisation exclusive du vaccin 7-valent et 2015 l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué dans tous les groupes d'âge.

Tous âges confondus l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué entre 2008-2009 et 2015 de 11,2 à 6,9 cas / 100 000 (-39%,  $p < 10^{-3}$ ), cette diminution est observée pour les méningites à pneumocoques (de 1,0 à 0,6 cas / 100 000, -37%,  $p < 10^{-3}$ ) et pour les bactériémies à pneumocoques (de 10,2 à 6,2 cas / 100 000, -39%,  $p < 10^{-3}$ ) [36].

### Incidence estimée, par classe d'âge, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*

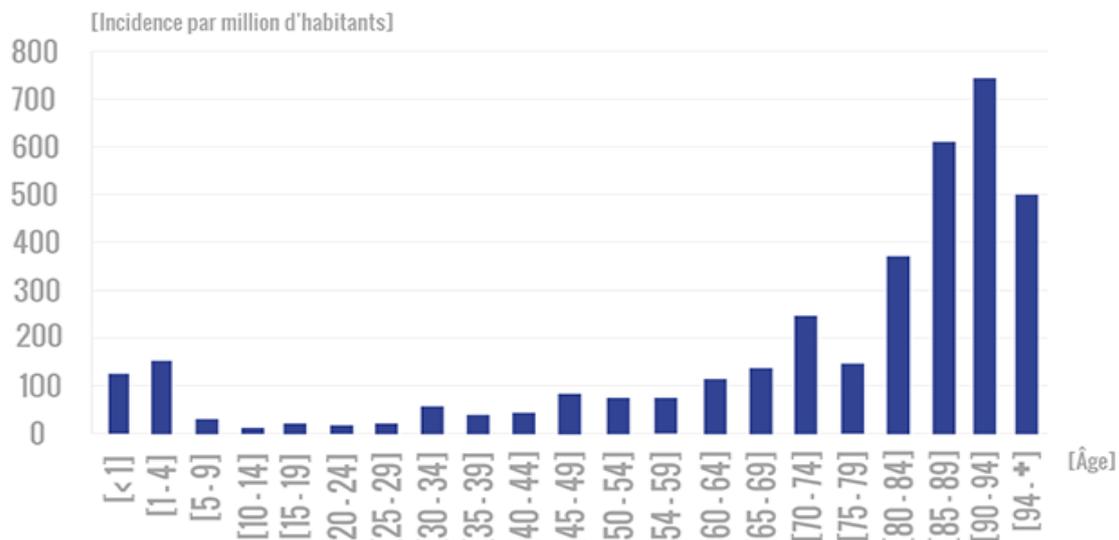


Figure 7 : Incidence par classe d'âge des infections invasives à Pneumocoque.

Depuis l'introduction du Prevenar®, on a observé une diminution de l'incidence des infections à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux chez l'enfant et chez l'adulte. Cette diminution est probablement liée à une réduction du portage chez les enfants vaccinés, limitant ainsi la transmission aux enfants et adultes non vaccinés [41].



De plus, le vaccin a permis également une diminution significative de la proportion des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (PSDP) [42]. Cette diminution progressive de la proportion de PSDP s'est poursuivie jusqu'en 2013, et depuis elle semble se stabiliser : elle est de 21% en 2014, quatre ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13). Le croisement des données d'incidence de l'InVS avec celles de distribution de sérotypes a permis de mettre en évidence l'effet direct de chacun des vaccins conjugués chez l'enfant, et leur effet indirect dans les autres groupes d'âges (non vaccinés).

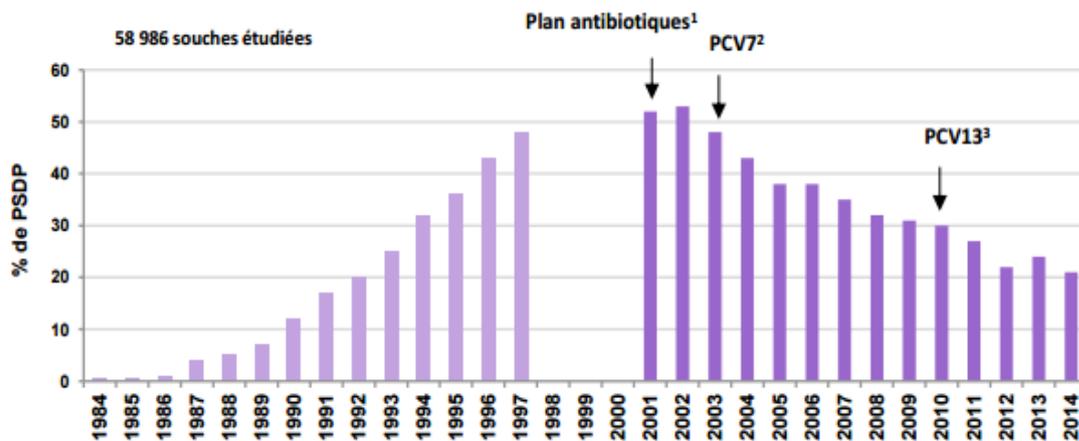


Figure 8 : *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP.

Il apparaît évident que l'utilisation de ce type de vaccination engendrera à terme l'émergence de nouveaux sérotypes non-vaccinaux. Dans l'étude de surveillance des infections invasives à pneumocoques (IIP) de l'adulte menée sur 28 hôpitaux pendant la période 2012-2015, l'analyse a porté sur la couverture vaccinale et la part évitable de ces infections par la vaccination avec les vaccins pneumococciques polysaccharidiques 23-valent (PPS23) et conjugué 13-valent (PCV13) en fonction des comorbidités. On distinguait trois groupes de patients (patients ne présentant pas d'indication vaccinale ou à risque de base (RB), à risque médian et non immunodéprimés (RM) et patients à haut risque notamment du fait d'une immunodépression liée à une pathologie ou un traitement (HR)). En conclusion, la proportion des IIP qui peut être prévenue par la vaccination est plus faible chez les adultes à risque que chez ceux qui ne le sont pas et la proportion de patients vaccinés est très faible, parmi les cas d'IIP présentant une indication à la vaccination pneumococcique [43].

Concernant la population suivie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire, la vaccination anti-pneumococcique est recommandée selon les schémas vaccinaux suivants : 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 (effet « prime-boost ») [2]. Pour les personnes ayant déjà été vaccinées avec le vaccin Prevenar 13 puis un vaccin 23-valent, une deuxième dose de vaccin 23-valent est recommandée après un délai d'au moins 5 ans.

En effet, l'utilisation conjointe des deux vaccins (telle qu'elle est recommandée pour les immunodéprimés) permet de cumuler le bénéfice de l'activité intrinsèque supérieure du Prevenar 13 vis-à-vis des 13 sérotypes contenus dans son spectre et celui de la couverture sérotypique plus large du Pneumo23.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires car la nécessité de revacciner ultérieurement a peu été évaluée[44], [45]. Chez une personne déjà vaccinée récemment par le Pneumo23, un mois après une nouvelle injection, le titre des anticorps est inférieur au titre obtenu un mois après la primo-vaccination suggérant un phénomène d'hypo-réactivité.

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

#### **I.4.6. Traitement**

Le choix de l'antibiothérapie dans les infections à pneumocoque est souvent probabiliste et repose sur le foyer infectieux, la présence de facteurs de risque de PSDP et la présence de comorbidités ou signes de gravité.

La famille des bêta-lactamines est la référence concernant le pneumocoque étant donnée leur action sur la paroi des bactéries gram positif dont l'amoxicilline est le chef de file en première intention. Toutefois, l'utilisation importante de cette famille d'antibiotique a entraîné l'émergence de résistance par modifications qualitatives et quantitatives de la cible (PLP). C'est pourquoi une documentation est souvent nécessaire en dehors des infections communautaires afin d'adapter secondairement l'antibiotique en cas de résistance.



En cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides et apparentés sont utilisés en première intention.

Toutefois, l'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90% des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ?

Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière.



## II. PATIENTS ET METHODES

---

### II.1. Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle monocentrique menée sur le centre du CHU de Limoges dans le service de médecine interne.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la couverture vaccinale antigrippale et anti-pneumococcique chez les patients à risque traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

Cette étude permettait également de déterminer les possibles facteurs influençant la mauvaise couverture vaccinale de ces patients immunodéprimés et de déterminer la survenue de la grippe et des pneumopathies malgré la vaccination.

### II.2. Matériels et méthodes

Un questionnaire a été réalisé et transmis aux médecins spécialistes du service de médecine interne au CHU de Limoges. Ce questionnaire d'une page était bref pour faciliter son remplissage avec peu de questions ouvertes. Il comprenait une dizaine d'items et était disponible sur le bureau de chaque médecin interniste (Annexe 1)

Ce dernier devait lors d'une consultation de suivi le remplir en posant simplement les questions au patient. Les patients étaient recrutés s'ils étaient porteurs d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique sous traitements immunodépresseurs. Dans les traitements, on pouvait avoir les patients sous corticothérapie, les biothérapies et les immunosuppresseurs.

L'étude a eu lieu pendant la période hivernale de novembre 2016 à février 2017, période pendant laquelle ces patients étaient plus sujets aux infections hivernales.

Les infections étudiées étaient celles pouvant être prévenues par la vaccination : antigrippale et anti-pneumococcique. Ces deux vaccinations choisies étaient autorisées chez les personnes immunodéprimées car il s'agit de vaccins inactivés.

Concernant l'analyse, les statistiques descriptives ont porté sur l'ensemble des paramètres étudiés et ont été exprimées en pourcentage pour les paramètres qualitatifs et en moyenne et écart type pour les données quantitatives.

Dans le but de d'identifier les facteurs influençant l'acceptation ou le refus de la vaccination, nous avons utilisé un test du  $\chi^2$  de Pearson afin de tester la corrélation entre deux variables



qualitatives et un test t de Student pour démontrer une association entre une variable qualitative et quantitative suivant une loi normale. Un test de Mann-Whitney est utilisé pour les variables ne suivant pas une loi normale. La différence était considérée comme significative lorsque la valeur de  $p$  était inférieure à 0.05.



## **II.3. Résultats**

### **II.3.1. Statistiques descriptives**

#### **II.3.1.1 Caractéristiques de la population étudiée**

Nous avons pu recruter 41 patients dont 13 hommes et 28 femmes. La moyenne d'âge de l'échantillon était de 64 ans (+/- 18,4) (Tableau 1) avec des extrêmes à 26 et 90 ans.

Douze patients avaient des antécédents de grippe et 3 seulement avaient eu une pneumopathie infectieuse. Parmi ces 41 patients, 52,6% d'entre eux ont déjà eu une vaccination contre la grippe et 43,2% contre le pneumocoque (Tableau 1).

Les maladies présentées par ces patients étaient assez hétérogènes : collagénoses, myopathies inflammatoires, vascularites, pathologies rhumatologiques inflammatoires et les autres (Tableau 1)

Les différents traitements pouvaient se constituer en 3 groupes : le groupe corticoïdes, le groupe immunosuppresseurs et le groupe biothérapies (Tableau 1 et Figure 9). La durée moyenne d'immunosuppression induite par les médicaments était de 34,7 mois.

Le groupe corticothérapie était majoritairement représenté avec 80,5% de patients. Les malades sous corticoïdes avaient une dose moyenne journalière de 8,4 mg.



Tableau 1 : Données statistiques descriptives

<b>Données descriptives</b>	<b>n (%)</b>
Age moyen de l'étude (ans)	64
Sexe (ratio)	28 F (68,3) /13 H (31,7)
Professionnel de santé	2 (4,9)
Antécédents grippe	12 (30,7)
Antécédents pneumopathies	3 (7,7)
Antécédents vaccin grippe	20 (52,6)
Antécédents vaccin pneumocoque	16 (43,2)
<b>Indications théoriques vaccin grippe</b>	
> 65 ans	23 (56,1)
M. respiratoires chroniques	4 (9,8)
M. cardiologiques chroniques	5 (12,2)
M. rénales chroniques	0 (0)
M. hépatiques chroniques	0 (0)
M. neurologiques chroniques	1 (2,4)
Diabète	4 (9,8)
Femmes enceintes	0 (0)
Obésité morbide	1 (2,4)
Déficit immunitaire	1 (2,4)
Bon de l'Assurance Maladie	21 (56,8)
<b>Pathologies et Traitements</b>	
<b>Collagénoses</b>	9 (22)
Goujerot-Sjögren	3 (7,3)



Lupus	2 (4,9)
Sarcoïdose	2 (4,9)
Sclérodermie	2 (4,9)
<b>Vascularites</b>	16 (39)
Horton	8 (19,5)
Wegener	4 (9,8)
Churg et Strauss	2 (4,9)
Purpura rhumatoïde	1 (2,4)
Périartérite noueuse	1 (2,4)
<b>Myopathies inflammatoires</b>	6 (14,5)
Myosite	2 (4,9)
Myosite nécrosante anti SRP	1 (2,4)
Syndrome des anti synthétases	1 (2,4)
Dermatopolymyosite	1 (2,4)
Polymyosite	1 (2,4)
<b>Pathologies rhumatologiques</b>	7 (17,1)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	4 (9,8)
Maladie de Still	2 (4,9)
Spondylarthrite ankylosante	1 (2,4)
<b>Autres</b>	4 (9,6)
Syndrome des IgG4	1 (2,4)
Péricardite chronique	1 (2,4)
Fasciite de Shulman	1 (2,4)
Fibrose rétropéritonéale	1 (2,4)



<b>Durée moyenne des traitements (mois)</b>	34,7
<b>Corticothérapie</b>	33 (80,5)
Dose moyenne de prednisone (mg/j)	8,4 +/- 6,6 [1,8;15]
<b>Immunosuppresseurs</b>	13 (31,7)
Méthotrexate	8 (19,5)
Azathioprine	3 (7,3)
Mycophénolate mofétil	2 (4,9)
<b>Biothérapies</b>	9 (21,9)
Rituximab	6 (14,6)
Anakinra	2 (4,9)
Golimumab	1 (2,4)

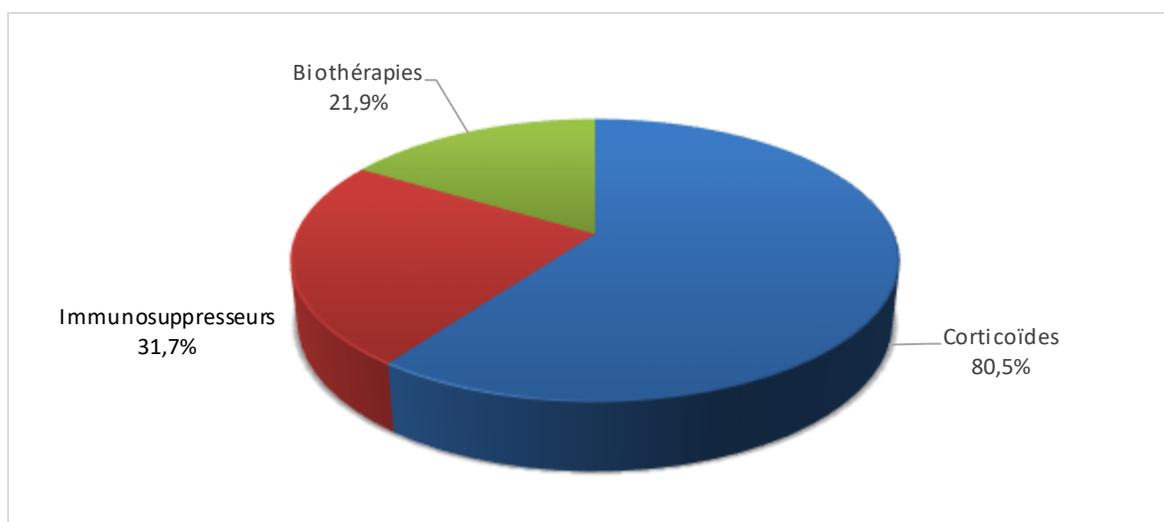


Figure 9 : Répartition des différents traitements



### II.3.1.2 Résultats concernant la couverture vaccinale et les causes de non vaccination

Dans notre étude, il y avait 21 patients vaccinés contre la grippe 2016-2017 soit un peu plus de la moitié d'entre eux (51,2%). Parallèlement, 21 patients avaient reçu un bon de l'Assurance Maladie dans le cadre de la prévention primaire. Nous n'avons pu déterminer si les 21 patients vaccinés étaient ceux qui avaient reçu le bon de l'Assurance Maladie.

Ce résultat était à peu près similaire avec la vaccination pneumocoque où on distinguait 23 patients vaccinés soit 57,5% de notre échantillon.

En parallèle, on avait 20 malades non vaccinés contre la grippe (48,8%) et 17 non vaccinés contre le pneumocoque (42,5%).

Concernant la grippe, les principales causes de non vaccination étaient essentiellement la crainte d'effets indésirables pour 12 patients (29,3%). L'homéopathie était une alternative envisagée pour 15% des patients. Enfin, à égalité, on retrouvait le fait que la vaccination ne leur était pas proposée par leurs médecins aussi bien généralistes que spécialistes (14,6%) et le fait que 6 (14,6%) malades avaient un doute sur l'efficacité du vaccin antigrippal (Figure 10).

Tableau 2 : Distribution des patients vaccinés et non vaccinés

<b>Vaccin grippe 2016-17</b>	21 (51,2)
<b>Non vaccinés contre la grippe :</b>	20 (48,8)
Non proposé	6 (14,6)
Déconseillé	0 (0)
Allergie	0 (0)
Intolérance	0 (0)
Doute sur l'efficacité	6 (14,6)
Craintes d'effets indésirables	12 (29,3)



Homéopathie	6 (15)
Sans réponse	0 (0)
Autres	0 (0)
<b>Vaccin pneumocoque 2016-17</b>	23 (57,5)
<b>Non vaccinés contre le pneumocoque :</b>	17 (42,5)
Non proposé	10 (25)
Déconseillé	0 (0)
Allergie	0 (0)
Intolérance	0 (0)
Doute sur l'efficacité	1 (2,5)
Craintes d'effets indésirables	4 (10)
Homéopathie	0 (0)
Sans réponse	1 (2,5)
Autres	0 (0)
<b>Schéma vaccinal pneumocoque :</b>	
P13 puis P23 à M+2	13 (38,2)
P23 seul	2 (5,9)
P13 seul	2 (5,9)
Vaccination entourage grippe	14 (34,1)
Vaccination entourage pneumocoque	3 (7,5)

Concernant le pneumocoque, les causes de non vaccination étaient sensiblement les mêmes, Toutefois, une proportion plus importante, un quart des patients (25%), affirmaient ne pas avoir eu de proposition de vaccination anti-pneumococcale (Figure 11).

A noter que les raisons « allergie, intolérance et déconseillée » n'ont pas été évoquées par aucun des patients de notre échantillon pour les deux vaccins.



Enfin, le pourcentage de vaccinations de l'entourage de ces populations immunodéprimées restait faible avec 34,1% pour la grippe et seulement 7,5% pour le pneumocoque.

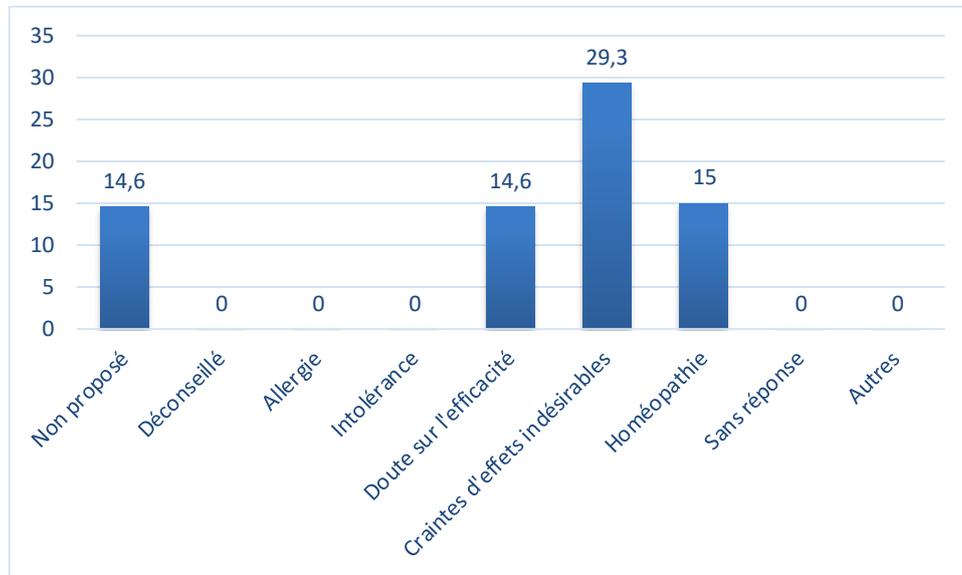


Figure 10 : Motifs de non vaccination contre la grippe 2016-2017

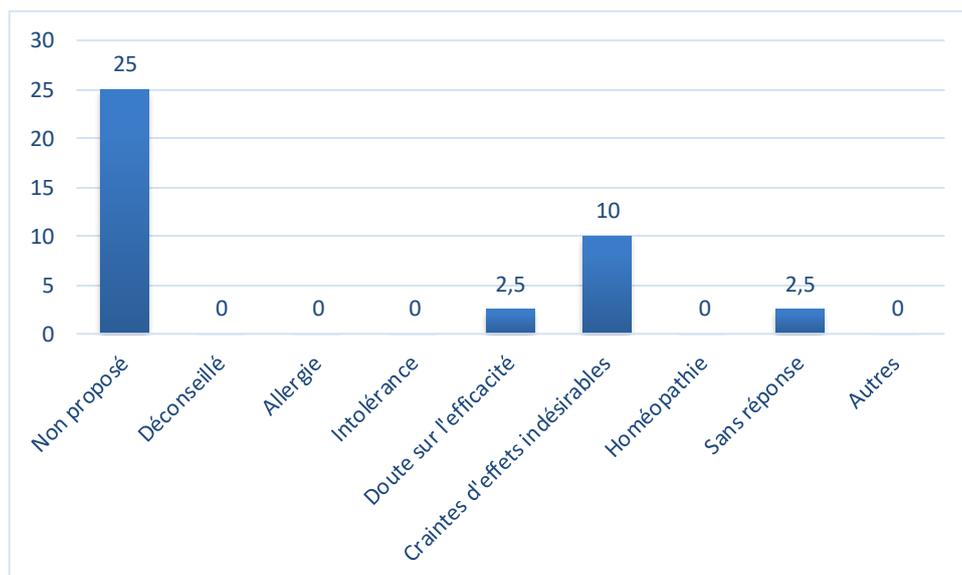


Figure 11 : Motifs de non vaccination contre le pneumocoque



### II.3.2. Statistiques analytiques

Nous avons voulu comprendre les facteurs pouvant influencer l'acceptation ou le refus des patients pour la vaccination antigrippale. L'âge des patients était un premier facteur. Les personnes de plus de 65 ans représentaient 69,6% de vaccinés contre la grippe 2016-2017 contre seulement 27,8% de vaccinés de moins de 65 ans. Plus les patients avançaient en âge, plus ils se faisaient vacciner contre la grippe ( $p = 0,0079$ ).

De plus, 77,8% des patients ayant reçu un bon par l'assurance maladie étaient allés se faire vacciner secondairement ( $p = 0,012$ ).

Enfin, nous avons constaté dans notre étude que les personnes avec des antécédents de vaccination antérieures contre la grippe était plus sujets à se faire vacciner de nouveau contre la grippe ( $p = 0,0093$ ).

Concernant la population non vaccinée contre la grippe, le motif « crainte des effets indésirables » était la principale raison du refus de la vaccination et primait sur toutes les autres motifs de non vaccination ( $p < 0,0001$ ).

Pour le vaccin anti-pneumococcique, nous n'avions pas mis en évidence une raison prédominante de non vaccination sur les différents motifs évoqués.

Toutefois, comme pour la grippe, les personnes ayant déjà été vacciné contre le pneumocoque, se faisaient revacciner pour passer de l'ancien au nouveau schéma vaccinal ( $p = 0,0001$ ). Pour rappel, le nouveau schéma vaccinal consistait en l'administration d'une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après.



### III. DISCUSSION

---

Peu d'études ont été menées sur la vaccination antigrippale saisonnière et anti-pneumococcique chez les personnes immunodéprimées porteuses d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

D'une part, l'intérêt de ce travail était de faire un état des lieux sur la couverture vaccinale de ces deux vaccins dans cette population.

D'autre part, nous avons voulu comprendre le comportement et le ressenti des patients sur la vaccination à Limoges afin d'identifier des freins à cette vaccination pouvant en partie expliquer les faibles taux de couverture vaccinale dans cette population à risque.

#### III.1. Interprétation

Dans nos résultats, nous avons mis en évidence un taux de couverture vaccinale de 51,2% pour la vaccination antigrippale 2016-2017 chez ces personnes pendant la période hivernale, la plus à risque d'infections. Parallèlement, on avait un taux de vaccinés de 57,5% pour le pneumocoque. Malheureusement, ces taux ne sont pas du tout satisfaisants pour ces sujets. Pour rappel en termes d'objectif de santé publique, la couverture vaccinale pour la grippe était fixée à 75% (source OMS [46]).

Dans notre étude, 7,7% des patients avaient des antécédents de pneumopathies infectieuses malgré la vaccination anti-pneumococcique. Ce résultat montre que l'incidence des pneumonies a baissé depuis la vaccination mais reste à pondérer tout de même au vu du nombre faible de patients de notre étude et du fait de la non documentation de ces infections qui repose sur les dires des patients.

Les études américaines et françaises ont montré que l'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoques a diminué chez l'enfant mais aussi dans la population générale notamment chez l'immunodéprimé avec l'utilisation du Prévenar 7. Depuis 2010, la substitution du Prévenar 7 par le Prévenar 13 (efficace contre 6 sérotypes supplémentaires) vient renforcer cette tendance [47]. En effet aux Etats-Unis on a observé une baisse de -29 à -61% d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte de plus de 65 ans. Même constat en France, une diminution de l'incidence qui passe de 31,1 à 19,1 cas / 100 000 (-38 %,  $p < 10^{-3}$ ) chez les adultes de plus de 64 ans (données EPIBAC 2015 [36]).

Récemment en mars 2017, dans l'objectif d'obtenir une réduction de la fréquence des pneumonies et des infections invasives à pneumocoque, et en cohérence avec les



recommandations antérieures, le HCSP a revu les recommandations sur la vaccination anti-pneumococcique suite à l'étude CAPITA [3]. Il étend aux adultes de tous âges à risque élevé d'infections invasives et de pneumonies non immunodéprimés, les recommandations existant depuis 2013 pour les adultes immunodéprimés à très haut risque. Le schéma vaccinal étant pour rappel une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.

Concernant la grippe, dans notre étude, on recensait 30,7% de patients ayant fait une grippe malgré le vaccin.

La vaccination contre la grippe est surtout efficace lorsque les virus vaccinaux correspondent bien aux virus en circulation. Parce que les virus grippaux évoluent constamment, le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS) surveille les virus grippaux qui circulent chez l'homme.

Pour rappel, l'OMS actualise 2 fois par an ses recommandations sur la composition des vaccins. Depuis la saison grippale 2013-2014, les recommandations portent aussi sur un quatrième élément de la composition des vaccins quadrivalents. Ceux-ci contiennent un deuxième virus grippal de type B en plus des virus contenus dans les vaccins trivalents classiques, (deux sous-types du virus A et un virus du type B), ce qui devraient offrir une protection accrue contre les infections dues au virus grippal B.

Hormis les difficultés à prévoir les souches efficaces pour la saison suivante, se pose aussi l'efficacité du vaccin chez ces personnes avec une immunité déficiente.

L'efficacité d'un 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 [48].



Dans la littérature, on retrouvait plusieurs études réalisées auprès de patients atteints de lupus systémiques. 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) [49], [50], [51]. En fait, ce sont probablement les conséquences du lupus qui dictent l'intensité de la réponse vaccinale (insuffisance rénale, syndrome néphrotique, traitement immunosuppresseur) [52]. Ces différents facteurs globalement aboutissent 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. Là encore, le type de traitement administré n'avait pas d'influence sur la réponse vaccinale [53]. A l'inverse, un essai prospectif ouvert de deux groupes : Wegener vaccinés contre la grippe saisonnière et sujets sains vaccinés retrouvait une immunogénicité satisfaisante, similaire aux sujets sains [54]. Les données restaient contradictoires.

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 aux vaccins 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 [55], [56].

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 [57]. Dans notre étude, la dose moyenne de prednisone était de 8,4mg/j +/- 6,6 [1,8;15].

Une méta-analyse de plusieurs études rétrospectives a montré que le risque infectieux semblait augmenter chez les patients recevant des doses quotidiennes de prednisone supérieures à 10 mg [58]. Cette valeur "seuil" ne doit pas être considérée de manière indépendante, car la maladie sous-jacente et la nature des autres médicaments immunosuppresseurs associés doivent également être prises en compte dans l'évaluation des risques infectieux. Il n'y a pas de données disponibles concernant la durée minimale du traitement par corticoïdes qui augmenterait considérablement le risque infectieux.

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 [59]. 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 [6].

L'ensemble de ces études montraient bien les difficultés à établir des recommandations pour tous. Ces recommandations qui peuvent être faites pour les patients sont essentiellement basées sur un accord professionnel avec des avis d'expert. 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 des études d'efficacité clinique qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont habituellement de faible puissance et comportent des biais méthodologiques notables. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. C'est pourquoi l'HCSP a revu ces recommandations dans un objectif d'uniformiser la prise en charge vaccinale chez ces personnes à risque [2].

Concernant les taux de vaccination, l'examen de la littérature montre un principal résultat soutenu par notre étude : les pourcentages de couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque sont toujours sous-optimaux (de 34% à 63% et de 11% à 39%, respectivement) [7], [8], [60] et [9]. Concernant les taux de couverture vaccinale retrouvés dans notre étude, nous l'avons comparé à d'autres et les résultats semblent les mêmes : malgré les recommandations, les données disponibles montraient une couverture vaccinale antigrippale très faible dans ces populations : 57 % dans une étude réalisée chez des patients traités pour une PR [61], 28 % chez des patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire chronique dans le pôle de médecine interne de l'hôpital Cochin [23] ou encore 39 % dans une étude française menée chez des patients suivis pour une sclérodémie systémique [62].

Une autre étude réalisée en 2015 par un questionnaire en ligne transmis dans onze associations en France de patients avec essentiellement une immunodépression induite montraient un taux de couverture vaccinale contre la grippe de 59% (95%CI [57-60]) et 49% (95%CI [47-50]) pour le vaccin contre le pneumocoque [63].

Comme dans notre étude, l'étude de Lanternier et al. menée en janvier en 2006 évaluait la couverture vaccinale antigrippale et les facteurs associés à la vaccination chez les patients traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs pour une maladie systémique. Le résultat montrait un pourcentage de patients vaccinés qui était significativement plus élevé



(49 %) chez les patients ayant reçu le coupon de la caisse primaire d'assurance maladie que chez ceux ne l'ayant pas reçu [64]. (77,8% dans notre étude).

Plusieurs questions se posaient : quels sont les facteurs pouvant expliquer cette faible couverture vaccinale ? Différents effets indésirables faisant suite à une vaccination ont été relayés par les médias et la presse médicale ces dernières années. De ce fait, les patients ont-ils des réticences à se faire vacciner ?

Dans notre étude, pour la grippe, les raisons de l'absence de vaccination étaient :

- La crainte des effets indésirables qui était le motif principal par rapport aux autres causes (29,3% des non vaccinés),
- L'homéopathie, motif le plus surprenant de notre questionnaire, pour 15% des patients,
- Le doute sur l'efficacité du vaccin,
- L'absence de proposition du vaccin par le médecin.

Concernant le pneumocoque, deux motifs se distinguaient :

- Le vaccin était trop souvent non proposé par le médecin pour 25% des patients,
- La crainte des effets indésirables.

Dans une étude dans le sud de la France, il est intéressant de noter que les motifs de non-vaccination allégués par les patients étaient différents selon les vaccins : le refus du patient était le motif retrouvé majoritairement pour la vaccination contre la grippe, alors que l'absence de proposition par le médecin était la raison la plus fréquemment citée pour la vaccination contre le pneumocoque [65]. Nos résultats étaient assez similaires à cette étude pour le pneumocoque.

Dans une autre étude réalisée en janvier 2006 dans le service de médecine interne de l'hôpital Cochin à Paris, il avait été évalué les raisons de l'absence de vaccination antigrippale des patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie auto-immune. 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 [64].

En Irlande en 2009, même constat dans un centre hospitalier en service de rhumatologie. Le pourcentage des patients de l'étude ayant bénéficié de la vaccination était de 34 % pour la vaccination antigrippale et 11 % pour la vaccination anti-pneumococcique. La principale



raison pour expliquer l'absence de vaccination que les patients ont fourni était que ces vaccins ne leur avaient pas été recommandés ou prescrits par un professionnel de santé [66].

Concernant la peur des effets indésirables, la bonne tolérance des vaccins grippaux saisonniers est reconnue dans les diverses méta-analyses [67], [68]. Les réactions indésirables liées aux vaccins sont bénignes et transitoires: douleurs et érythèmes au site d'injection et réactions systémiques (myalgies, malaises, céphalées et fièvre légère) [69]. Divers symptômes ou affections neurologiques tels que névralgie, paresthésie, névrite, encéphalomyélite, paralysie périphérique des nerfs crâniens (parésie faciale) ou syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont également été observés très rarement (< 1/10 000). L'association entre la vaccination antigrippale et la survenue d'un SGB a été évoquée en 1976 aux Etats-Unis lors d'une campagne de vaccination de 45 millions de personnes contre la grippe porcine [70]. A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve indiquant que ce syndrome constitue une réaction préoccupante liée à la vaccination. Une revue de la littérature montre que ce risque rare est d'environ 1 cas de plus par million de personnes vaccinées par rapport à la fréquence attendue du SGB dans la population adulte, qui est de l'ordre de 2,8 cas par an pour 100 000 habitants dans la population générale française [71].

Pour le pneumocoque, la tolérance des deux vaccins est bonne autant que permettent d'en juger les études figurant dans le dossier préalable à la commercialisation et les données de la vaccinovigilance. Il est seulement signalé des manifestations inflammatoires locales et générales (fièvre, céphalées, myalgies) modérées et transitoires avec une fréquence faible.

L'opposition à la vaccination peut également être motivée par la perception qu'il existe d'autres options pour se protéger contre les maladies infectieuses, dont principalement le renforcement naturel ou non agressif du système immunitaire comme les traitements homéopathiques [72]. Plusieurs enquêtes démontrent que certains homéopathes (en particulier non médecins) conseillent à leurs patients la non vaccination. Lorsque tous les homéopathes énumérés dans l'annuaire téléphonique de Sydney, en Australie, ont été interrogés sur leur attitude en matière de vaccination, 83% n'ont pas recommandé cette procédure [73]. Les homéopathes préconisent souvent ce qu'ils appellent « immunité homéopathique », c'est-à-dire une dilution élevée d'un agent infectieux administré par voie orale. Il n'existe actuellement aucune preuve démontrant l'efficacité de cette méthode [74].

Concernant l'entourage des patients immunodéprimés, nos résultats n'ont pas mis en évidence une corrélation entre les habitudes de vaccination de l'entourage et le patient lui-même. Pourtant, l'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de



transmission d'agents infectieux par voie aérienne. Selon l'HCSP, il est fortement recommandé afin de créer un « cercle de protection » de vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur [2].

### **III.2. Limites**

Les limites de l'étude étaient essentiellement qu'il s'agissait d'une étude descriptive de faible niveau de preuve sur un échantillon de patients vus à l'hôpital dans un seul service et sur une période limitée.

L'étude était de faible puissance notamment avec un nombre de patients recrutés assez faible. Elle ne peut prétendre évaluer et refléter la couverture vaccinale de l'ensemble de la région étant donné ce faible échantillonnage.

La méthode choisie pour la diffusion du questionnaire via les médecins internistes comporte un biais de recrutement car seuls ces médecins ont pu faire le recrutement. Il aurait fallu aussi diffuser ce questionnaire aux médecins généralistes de ville pour avoir un autre reflet de la population et inclure des patients vus en ambulatoires.

Il existait aussi peut-être un biais d'auto-sélection : il est possible que les médecins ayant questionné leurs patients étaient ceux qui se sentaient les plus concernés par le sujet. En effet, sur les huit médecins internistes du service, nous n'avons reçu de questionnaires que de trois d'entre eux. Il existe dès lors une différence de pratique possible entre ces médecins et ceux de la population générale. Ce qui explique que le taux de vaccination anti-pneumococcique soit supérieur à ceux retrouvés dans la littérature.

Enfin, notre évaluation sur la vaccination repose sur un auto-questionnaire et cela induit un manque d'objectivité et un reflet imparfait de la réalité avec des biais de déclaration via la mémoire du patient.

### **III.3. Perspectives et avenir**

Ces résultats sont intéressants car ils pourraient permettre de faire des propositions différentes en fonction du type de vaccin pour essayer d'augmenter la couverture vaccinale de ces patients à risque. Ainsi, pour la vaccination contre la grippe, les efforts doivent porter principalement sur l'information des patients afin de diminuer le taux de refus de cette



vaccination. Il a ainsi été montré que certains patients mettaient en doute l'efficacité du vaccin et considéraient que le risque d'effets secondaires était important. Des études ciblant l'efficacité de la vaccination antigrippale dans les populations cibles et un projet d'éducation thérapeutique sur ce sujet devraient être mis en place afin de mieux évaluer le bénéfice de cette vaccination pour ces patients. Concernant la vaccination contre le pneumocoque, la personne à convaincre reste le médecin qui malgré les recommandations ne propose pas la vaccination à ces patients à risque. Une meilleure information des soignants vis-à-vis du risque d'infections sévères à pneumocoque de l'adulte et de l'efficacité du vaccin reste nécessaire. L'envoi d'un bon de vaccination par la caisse d'assurance maladie, pourrait également être mise en place comme cela se fait déjà chaque année pour le vaccin grippe avec une efficacité démontrée dans les populations cibles [23]. Cela s'avère d'autant plus important que le vaccin anti-pneumococcique conjugué est maintenant disponible pour l'adulte, d'ores et déjà recommandé chez les personnes immunodéprimées [2]. Certaines études sur la campagne de vaccination contre la grippe pandémique en 2009 ont montré que la décision de se faire vacciner a été le plus souvent influencée ni par la presse (écrite ou audiovisuelle), ni par internet, ni même par les pouvoirs publics, mais bien par le médecin de famille et l'entourage proche des personnes [10]. Le médecin a donc un rôle central dans cette prévention et 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.

Une meilleure diffusion de l'information médicale est nécessaire comme la publication du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) révisée en 2014 sur les recommandations concernant la vaccination des personnes immunodéprimées. D'autre part, un programme de diffusion de ces recommandations permettraient aux professionnels de mieux comprendre les enjeux inhérents de ces vaccinations. Un outil a vu le jour en 2003, InfoVac France, destiné à répondre aux interrogations et au manque d'information des professionnels de santé face à la complexité et les perpétuelles et nécessaires changements des recommandations. Le premier rôle d'InfoVac est destiné à diffuser directement ces recommandations auprès des acteurs de terrain, via l'émission de milliers de bulletins mensuels par mail, et, d'autre part, en répondant directement aux questions que se pose le médecin à propos d'un de ses patients en matière de vaccination. Les recommandations étant généralistes et devant se baser sur la littérature scientifique existante, elles ne peuvent envisager l'ensemble des cas particuliers existants.

Enfin, la réactualisation des connaissances des médecins par le biais de la formation médicale continue peut-être nécessaire également. Il serait intéressant d'évaluer les différents modes de formation médicale continue et d'évaluer leurs impacts sur la pratique des vaccinations. Cela passe par une meilleure interaction entre les différents intervenants



médicaux (autorités médicales, spécialistes et généralistes) afin d'obtenir la meilleure prise en charge possible du patient. La mise à disposition des vaccins au cabinet avec une cotation et valorisation spécifique de la consultation vaccination pourrait aussi encourager les médecins à se former. Une autre piste serait de renforcer les indicateurs vaccination dans la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) qui vise à favoriser la qualité de la pratique médicale en valorisant l'atteinte d'objectifs déterminés.

Par ailleurs, cette étude s'inscrit parfaitement dans le cadre du programme d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 qui vise à améliorer la couverture vaccinale des populations cibles [75]. L'implication des structures de soins, et plus largement des soignants dans l'information et la vaccination des patients constitue un moyen important pour améliorer leur protection. La vaccination devrait ainsi figurer parmi les items pris en compte dans l'évaluation de la qualité des soins et la sécurité des patients. Enfin, la question de la méthode de mesure de la couverture vaccinale de l'adulte était posée. Comme c'était le cas dans cette étude, et en l'absence de carnet de vaccination chez l'adulte, les données étaient le plus souvent déclaratives et sujettes à un certain degré d'imprécisions.

L'autre problème évoqué concernait l'immunogénicité de la vaccination chez les immunodéprimés. En effet, l'immunodépression induit une diminution de l'immunogénicité des vaccins et diminue la durabilité de la réponse. Actuellement, quelques pistes sont envisagées pour augmenter cette réponse immunitaire comme l'augmentation de la dose d'antigène soit en augmentant le nombre d'injections ou en vaccinant par une double dose. On peut aussi améliorer la présentation de l'antigène pour faire des vaccins plus immunogènes par l'ajout de nouveaux adjuvants ou par des vaccins intradermiques qui présentent l'antigène aux ganglions lymphatiques [76]. De ce fait, l'initiation de la réponse immunitaire est deux fois plus rapide qu'après une injection intramusculaire.

Aujourd'hui, des outils informatisés sont disponibles et doivent être mis en place comme le carnet de vaccination électronique [77]. Ils permettent à chaque patient d'être informé des vaccins qui sont recommandés en fonction de leur situation clinique et aux médecins qui les prennent en charge de vérifier que leurs patients sont à jour. Leur utilisation, en particulier dans les groupes à risque, s'avère indispensable.



## Conclusion

---

Cette étude met en évidence la mauvaise couverture vaccinale des patients immunodéprimés contre la grippe et le pneumocoque et montre la nécessité d'une sensibilisation des médecins généralistes et spécialistes, en particulier pour les populations à risque

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 ce type de population montre que de très nombreuses incertitudes persistent.

Une meilleure diffusion de l'information médicale auprès des médecins généralistes est nécessaire. Cela passe par une meilleure interaction entre les différents intervenants médicaux afin 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.

Au vu des 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.



## Références bibliographiques

---

- [1] W. H. Organization, *Voyages internationaux et santé: situation au 1er janvier 2010*. World Health Organization, 2010.
- [2] HCSP, « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, nov. 2014.
- [3] M. J. M. Bonten *et al.*, « Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults », *New England Journal of Medicine*, vol. 372, n° 12, p. 1114-1125, mars 2015.
- [4] S. van Assen *et al.*, « EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, n° 3, p. 414-422, mars 2011.
- [5] L. G. Rubin *et al.*, « 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host », *Clin Infect Dis*, vol. 58, n° 3, p. e44-e100, févr. 2014.
- [6] M. C. Kapetanovic, T. Saxne, J.-A. Nilsson, et P. Geborek, « Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 46, n° 4, p. 608-611, avr. 2007.
- [7] J. Pradeep, R. Watts, et G. Clunie, « Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis », *Ann Rheum Dis*, vol. 66, n° 6, p. 837-838, juin 2007.
- [8] M. Haroon, F. Adeeb, A. Eltahir, et S. Harney, « The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics », *Joint Bone Spine*, vol. 78, n° 4, p. 374-377, juill. 2011.
- [9] E. Sowden et W. S. Mitchell, « An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients », *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 8, p. 58, juill. 2007.
- [10] M. Schwarzingler *et al.*, « Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? », *Vaccine*, vol. 28, n° 15, p. 2743-2748, mars 2010.
- [11] A. CAPANNA *et al.*, « Effect of mass media on influenza vaccine coverage in the season 2014/2015: a regional survey in Lazio, Italy », *J Prev Med Hyg*, vol. 56, n° 2, p. E72-E76, juin 2015.
- [12] N. Ajan, F. Denis, N. Guérin, et M. Rey, *La vaccination: manuel pratique de tous les vaccins*. Paris: Elsevier-Masson, 2009.
- [13] J. Gaudelus, *Vaccinologie*. Rueil-Malmaison: Doin, 2008.



- [14] « INPES - Guide des vaccinations 2012 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/nouveautes-editoriales/2012/guide-vaccination-2012.asp>. [Consulté le: 04-mars-2017].
- [15] E. Pilly, *ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales préparation ECN, tous les items d'infectiologie*, 4e édition. Paris: Alinéa Plus, 2015.
- [16] A. Bosly, « Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes », *Réanimation*, vol. 15, n° 4, p. 270-277, août 2006.
- [17] G. Bussone *et al.*, « Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques », *La Presse Médicale*, vol. 38, n° 5, p. 808-823, mai 2009.
- [18] T. Glück et U. Müller-Ladner, « Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, n° 9, p. 1459-1465, mai 2008.
- [19] L. Mouthon et D. Salmon, « Risque infectieux et maladies systémiques : où en sommes nous en 2009 ? », *La Presse Médicale*, vol. 38, n° 2, p. 232-234, févr. 2009.
- [20] D. Laccaille, D. P. Guh, M. Abrahamowicz, A. H. Anis, et J. M. Esdaile, « Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 59, n° 8, p. 1074-1081, août 2008.
- [21] J. Widdifield *et al.*, « Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis », *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 65, n° 3, p. 353-361, mars 2013.
- [22] P. Duchet-Niedziolka, T. Hanslik, A. Aouba, V. L. Guern, L. Guillevin, et O. Launay, « Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques », </data/revues/07554982/v38i2/S0755498208006155/>, janv. 2009.
- [23] F. Lanternier, C. Henegar, L. Mouthon, P. Blanche, L. Guillevin, et O. Launay, « Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, n° 7, p. 1047, juill. 2008.
- [24] T. Hanslik *et al.*, « A survey of physicians' vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases », *Vaccine*, vol. 19, n° 7-8, p. 908-915, nov. 2000.
- [25] P. Duchet-Niedziolka *et al.*, « Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey », *Vaccine*, vol. 27, n° 10, p. 1523-1529, mars 2009.
- [26] D. L. Kamen, « How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 11, n° 5, p. 129, 2009.
- [27] M. F. Doran, C. S. Crowson, G. R. Pond, W. M. O'Fallon, et S. E. Gabriel, « Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study », *Arthritis Rheum.*, vol. 46, n° 9, p. 2287-2293, sept. 2002.

- [28] « Calendrier vaccinal », *Ministère des Affaires sociales et de la Santé*, 26-mars-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/calendrier-vaccinal>. [Consulté le: 06-mars-2017].
- [29] « Santé publique France - Lancement de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Lancement-de-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere>. [Consulté le: 19-mars-2017].
- [30] M. B. Rothberg, S. D. Haessler, et R. B. Brown, « Complications of viral influenza », *Am. J. Med.*, vol. 121, n° 4, p. 258-264, avr. 2008.
- [31] HCSP, « Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës en Ehpad », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, juill. 2012.
- [32] HCSP, « Grippe saisonnière : utilisation des vaccins quadrivalents inactivés », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, oct. 2016.
- [33] A. M. Moa, A. A. Chughtai, D. J. Muscatello, R. M. Turner, et C. R. MacIntyre, « Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials », *Vaccine*, vol. 34, n° 35, p. 4092-4102, juill. 2016.
- [34] « Les informations réglementaires sur des essais de l'oseltamivir (Tamiflu) et du zanamivir (Relenza) contre la grippe chez les adultes et les enfants | Cochrane ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cochrane.org/fr/CD008965/les-informations-reglementaires-sur-des-essais-de-lozeltamivir-tamiflu-et-du-zanamivir-reienza-contre-la-grippe-chez-les-adultes-et-les-enfants>. [Consulté le: 15-mars-2017].
- [35] H. J. Morrill, A. R. Caffrey, E. Noh, et K. L. LaPlante, « Epidemiology of Pneumococcal Disease in a National Cohort of Older Adults », *Infect Dis Ther*, vol. 3, n° 1, p. 19-33, juin 2014.
- [36] « Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>. [Consulté le: 25-mars-2017].
- [37] S. Ercis, A. Ergin, G. O. Sahin, G. Hasçelik, et O. Uzun, « Validation of urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae* in patients with pneumococcal pneumonia », *Jpn. J. Infect. Dis.*, vol. 59, n° 6, p. 388-390, déc. 2006.



- [38] F. Andreo *et al.*, « Persistence of Streptococcus pneumoniae urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 28, n° 2, p. 197-201, févr. 2009.
- [39] A. Domínguez *et al.*, « Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly », *Eur. Respir. J.*, vol. 36, n° 3, p. 608-614, sept. 2010.
- [40] À. Domínguez *et al.*, « Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 2, p. e0171943, 2017.
- [41] J. P. Lynch et G. G. Zhanel, « Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention », *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 30, n° 2, p. 189-209, avr. 2009.
- [42] « Centre National de Référence des Pneumocoques ». [En ligne]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/>. [Consulté le: 30-mars-2017].
- [43] A. Lepoutre *et al.*, « COL 2–01 - Épidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte en France et recommandations vaccinales, résultat de la cohorte Surveillance des infections invasives à pneumocoques (SIIP) de l'adulte », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 46, n° 4, Supplément 1, p. 3, juin 2016.
- [44] K. L. O'Brien, M. Hochman, et D. Goldblatt, « Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? », *Lancet Infect Dis*, vol. 7, n° 9, p. 597-606, sept. 2007.
- [45] J. Poolman et R. Borrow, « Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines », *Expert Rev Vaccines*, vol. 10, n° 3, p. 307-322, mars 2011.
- [46] « Vaccination contre la grippe : la Région européenne est loin d'atteindre l'objectif », 18-oct-2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2012/10/european-region-far-from-target-for-influenza-vaccine-uptake>. [Consulté le: 08-sept-2017].
- [47] M. H. Kyaw, S. Clarke, G. F. Edwards, I. G. Jones, et H. Campbell, « Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies. », *Epidemiol Infect*, vol. 125, n° 3, p. 561-572, déc. 2000.
- [48] T. Hanslik, P. Niedziolka, S. Kernéis, et O. Launay, « Vaccinations chez les patients ayant une maladie systémique », </data/revues/07554982/v38i2/S0755498208006167/>, janv. 2009.
- [49] A. Holvast *et al.*, « Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease », *Ann Rheum Dis*, vol. 65, n° 7, p. 913-918, juill. 2006.



- [50] L. Stojanovich, « Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) », *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 13, n° 2-4, p. 373-375, déc. 2006.
- [51] S. R. Crowe *et al.*, « Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features », *Arthritis Rheum*, vol. 63, n° 8, p. 2396-2406, août 2011.
- [52] L. Turner-Stokes et D. A. Isenberg, « Immunisation of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. », *Ann Rheum Dis*, vol. 47, n° 7, p. 529-531, juill. 1988.
- [53] A. Chalmers *et al.*, « Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity », *J. Rheumatol.*, vol. 21, n° 7, p. 1203-1206, juill. 1994.
- [54] A. Holvast *et al.*, « Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 5, p. 924-927, mai 2010.
- [55] « Haute Autorité de Santé - Lupus Systémique ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2751894/fr/lupus-systemique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique). [Consulté le: 09-sept-2017].
- [56] « Haute Autorité de Santé - ALD n°21 - Vascularites nécrosantes systémiques ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_608145/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques). [Consulté le: 09-sept-2017].
- [57] P. D. Niedziolka *et al.*, « Vaccination antivirale des adultes immunodéprimés, revue de la littérature », */data/revues/02488663/00290007/07007412/*, juin 2008.
- [58] A. E. Stuck, C. E. Minder, et F. J. Frey, « Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 11, n° 6, p. 954-963, déc. 1989.
- [59] I. Fomin *et al.*, « Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, n° 2, p. 191-194, févr. 2006.
- [60] W. A. Fahy, E. Farnworth, K. P. Yeldrem, G. S. Melling, et D. M. Grennan, « Pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatic conditions and receiving DMARD therapy », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 45, n° 7, p. 912-913, juill. 2006.
- [61] M. Bridges, D. Coady, C. Kelly, J. Hamilton, et C. Heycock, « Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis », *Ann Rheum Dis*, vol. 62, n° 7, p. 685, juill. 2003.
- [62] L. Mouthon *et al.*, « Low influenza vaccination rate among patients with systemic sclerosis », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, n° 3, p. 600-606, mars 2010.



- [63] P. Loubet *et al.*, « Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency », *Vaccine*, vol. 33, n° 31, p. 3703-3708, juill. 2015.
- [64] F. Lanternier *et al.*, « Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease », *Med Mal Infect*, vol. 39, n° 4, p. 247-251, avr. 2009.
- [65] F. Vandebos, J. Gal, et B. Radicchi, « Couverture vaccinale grippale et pneumococcique dans un SSR de pneumologie », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 30, n° 9, p. 746-751, nov. 2013.
- [66] M. Haroon, F. Adeeb, A. Eltahir, et S. Harnry, « Taux effectifs de la vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque chez les patients immunodéprimés consultant dans un service de rhumatologie », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, n° 4, p. 340-343, juill. 2011.
- [67] T. Jefferson, C. Di Pietrantonj, L. A. Al-Ansary, E. Ferroni, S. Thorning, et R. E. Thomas, « Vaccines for preventing influenza in the elderly », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, p. CD004876, févr. 2010.
- [68] R. E. Thomas, T. Jefferson, et T. J. Lasserson, « Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 6, p. CD005187, juin 2016.
- [69] I. national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), *La Grippe : Stratégies de vaccination*. Les éditions Inserm, 1994.
- [70] L. B. Schonberger *et al.*, « Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977 », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 110, n° 2, p. 105-123, août 1979.
- [71] T. Lasky *et al.*, « The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines », *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, n° 25, p. 1797-1802, déc. 1998.
- [72] E. Ernst, « Rise in popularity of complementary and alternative medicine: reasons and consequences for vaccination », *Vaccine*, vol. 20, p. S90-S93, oct. 2001.
- [73] F. Sulfaro, B. Fasher, et M. A. Burgess, « Homoeopathic vaccination. What does it mean? Immunisation Interest Group of the Royal Alexandra Hospital for Children », *Med. J. Aust.*, vol. 161, n° 5, p. 305-307, sept. 1994.
- [74] J. English, « The issue of immunization », *British Homoeopathic journal*, vol. 81, n° 4, p. 161-163, oct. 1992.
- [75] « Le Programme national d'amélioration de la politique vaccinale », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 08-oct-2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/la-politique-vaccinale/article/le-programme-national-d-amelioration-de-la-politique-vaccinale>. [Consulté le: 17-août-2017].

- [76] R. Arnou *et al.*, « Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study », *Vaccine*, vol. 27, n° 52, p. 7304-7312, déc. 2009.
- [77] « MesVaccins.net - Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/>. [Consulté le: 17-août-2017].



## Annexes

---

Annexe 1. Questionnaire .....	75
-------------------------------	----



## Annexe 1. Questionnaire

### Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Nom : Médecin hospitalier référent ou tampon :  
Prénom :  
Date de naissance :

Pathologie motivant le traitement :  
Traitement actuel (Immunosuppresseurs/Corticothérapie/Biothérapie) :  
Date d'introduction de ce traitement :

Professionnel de santé : oui / non  
Antécédents infectieux : Pneumocoque oui / non Si oui quel type :  
Grippe oui / non  
Antécédents de vaccination antigrippale oui / non antipneumococcique oui / non

VACCINATION ANTIGRIPPALE 2016/2017 : oui / non

- Si non, pourquoi ?

- Non proposé par le médecin .....
- Déconseillé par le médecin .....
- Allergie à un vaccin antérieur .....
- Intolérance à un vaccin antérieur...
- Doute sur l'efficacité du vaccin.....
- Crainte des effets secondaires .....
- Préfère l'homéopathie .....
- Ne se prononce pas.....
- Autre raison :

- Présence d'une autre indication :

- Age > 65ans .....
- Maladies respiratoires chroniques...
- Maladies cardiaques chroniques.....
- Maladies rénales chroniques .....
- Maladies hépatiques chroniques.....
- Diabète .....
- Déficit immunitaire (Cancer, VIH).....
- Femmes enceintes .....
- Obésité morbide (IMC >40).....
- Maladies neurologiques / AVC.....

- A reçu son bon de vaccination par l'assurance maladie : oui / non

VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE : oui / non

- Si non, pourquoi ?

- Non proposé par le médecin.....
- Déconseillé par le médecin.....
- Allergie à un vaccin antérieur.....
- Intolérance à un vaccin antérieur.....
- Doute sur l'efficacité du vaccin.....
- Crainte des effets secondaires.....
- Préfère l'homéopathie.....
- Ne se prononce pas.....
- Autre raison :

- Si oui :

- Prevenar 13 puis Pneumo 23 deux mois après.....
- Et/ou
- Pneumo 23 dans les cinq dernières années.....
- Et/ou
- Prevenar 13 seul .....

- date :

VACCINATION DE L'ENTOURAGE Grippe : oui / non / non applicable  
Pneumocoque : oui / non / non applicable



## 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.





## Couverture vaccinale anti-pneumococcique et antigrippale chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

---

**Introduction :** Les personnes immunodéprimées sont exposées à un risque accru d'infections. Nous avons voulu évaluer la couverture vaccinale antigrippale et anti-pneumococcique chez les patients à risque traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. **Méthodes :** Il s'agissait d'une étude descriptive observationnelle monocentrique menée sur le centre du CHU de Limoges dans le service de médecine interne pendant la période hivernale de novembre 2016 à février 2017 où un questionnaire était proposé. **Résultats :** Quarante-et-un patients ont été inclus dont 13 hommes et 28 femmes. La moyenne d'âge de l'échantillon était de 64 ans +/- 18,4. La couverture vaccinale contre la grippe 2016-2017 était de 51,2% soit 21 patients. La vaccination anti-pneumococcique était faite par 23 patients soit 57,5% de notre échantillon. Pour la grippe, l'âge de plus de 65 ans ( $p = 0,0079$ ), la réception d'un bon de l'Assurance Maladie ( $p = 0,012$ ) et les antécédents de vaccination antérieures ( $p = 0,0093$ ) étaient corrélés avec un meilleur taux de vaccination. La crainte des effets indésirables était la principale raison du refus de la vaccination et primait sur toutes les autres motifs de non vaccination ( $p < 0,0001$ ). Pour le pneumocoque, il n'y avait pas de raison prédominante de non vaccination. **Conclusion :** Les taux de vaccination grippe et pneumocoque étaient faibles et peu satisfaisants. Ces données doivent encourager la vaccination des patients immunodéprimés, sans oublier la protection indirecte que peut apporter la vaccination de leur entourage familial et médical.

---

Mots-clés : vaccination, grippe, pneumocoque, immunodéprimés, maladies auto-immunes, maladies inflammatoires.

## Coverage of anti-pneumococcal and influenza vaccine in patients treated by immunosuppressants, biotherapy and/or corticosteroid treatments for autoimmune or chronic inflammatory diseases.

---

**Introduction:** Immunocompromised patients have an increased risk of infections. The aim of our study was to evaluate the influenza vaccine and anti-pneumococcal coverage in patients treated by immunosuppressive agents, biotherapy and/or corticosteroids for chronic inflammatory or autoimmune diseases. **Methods:** Descriptive observational study conducted in the Internal medicine department of Limoges university hospital during the winter period from November 2016 to February 2017. A survey was proposed to immunocompromised patients. **Results:** Forty-one patients were included. There were 13 men and 28 women. The average age was about 64 years +/- 18.4. The coverage of Flu vaccination for 2016-2017 was 51.2%, so 21 patients. Anti-pneumococcal vaccination was accepted by 23 patients, so 57.5% in our sample. For influenza vaccine, patients more than 65 years-old ( $p = 0.0079$ ), people receiving a voucher by health insurance ( $p = 0.012$ ) and the vaccination history ( $p = 0.0093$ ) were correlated with a higher rate of vaccination. The fear of adverse effects was the main reason of refusal vaccination and predominate on all the others reasons ( $p < 0.0001$ ). For the anti-pneumococcal vaccination, no predominate reason of no vaccination was found. **Conclusion:** influenza vaccine and pneumococcal vaccination rates were low and unsatisfactory in our study. This data should promote vaccination of immunocompromised patients, without forgetting the indirect protection that vaccination could bring to their family and the medical environment.

---

Keywords: vaccination, influenza, pneumococcal, immunocompromised patients, autoimmune diseases, inflammatory diseases.

