



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Couverture vaccinale antigrippale des rhumatismes inflammatoires  
chroniques sous traitement biologique et motifs de non-vaccination**

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 2018 à 18h00  
au Pôle Formation  
Par **Hélène MINARELLI - DUBEAUX**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur FLIPO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur LAUNAY**

**Monsieur le Professeur BERKHOUT**

**Madame le Docteur PHILIPPE**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur PHILIPPE**

**Travail du Service de Rhumatologie du CHRU de LILLE**

---

## **AVERTISSEMENT**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	10
METHODE.....	14
Méthodologie.....	14
Critères de sélection.....	15
Critères d'évaluation.....	15
Analyses statistiques.....	16
RESULTATS.....	19
Etude descriptive.....	19
Facteurs influençant la vaccination antigrippale.....	20
Motifs de non-vaccination.....	23
DISCUSSION.....	25
Forces et faiblesses.....	25
Comparaison avec la littérature.....	26
Ouverture.....	28
CONCLUSION.....	31
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	32

## **INTRODUCTION**

Les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sont soumis à une aberration de leur système immunitaire. Celle-ci leur vaut une susceptibilité infectieuse supérieure à celle de la population générale (1). Il est en effet démontré que le degré d'activité de la maladie est relié au risque d'infection (2).

De nouveaux traitements ont vu le jour pour ces maladies il y a une quinzaine d'années ; ce sont les thérapies biologiques ou biothérapies, encore appelées *biological disease-modifying antirheumatic drugs (b-DMARDs)*. Celles-ci constituent une véritable avancée thérapeutique avec une amélioration considérable du pronostic des rhumatismes chroniques (3).

Cependant, ces traitements sont aussi responsables d'une immunosuppression entraînant un sur-risque infectieux chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) et traités par biothérapie (3–5). Le taux d'infection chez les patients sous traitement biologique serait approximativement de 52 % sur 6 ans (2) et celui d'infection grave de 6,3 % sur 5 ans (6). Quoique discutée dans certaines études (2), cette vulnérabilité est valable pour les infections communes comme opportunistes notamment celles à protection vaccinale et à risque de complications (7). C'est le cas par exemple de la grippe. Le premier site d'infection retrouvé chez les patients sous biothérapie est d'ailleurs pulmonaire (8,9).

Il ne s'agit pas seulement d'une augmentation de l'incidence des infections mais aussi de la sévérité de celles-ci (10). En effet, on peut aisément imaginer la

gravité augmentée d'une infection chez un sujet immunodéprimé ; les complications sont graves et la morbi-mortalité importante (11,12).

La grippe est une maladie respiratoire avec un pouvoir contagieux important et un risque de complication élevé. Elle a été responsable d'au moins trois épidémies meurtrières au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. Il s'agit d'un problème de santé publique avec 2,5 millions de cas de grippe par an en France et 4000 à 6000 décès surtout dans les populations à risque (13). Ces dernières années, le nombre de sujets à risque de complication n'a cessé d'augmenter et atteint plusieurs millions.

Or, un vaccin avec révision annuelle existe et est efficace (14). Ce dernier a en effet permis un recul de la mortalité liée à la grippe, divisée par 10 en 40 ans (15). La vaccination antigrippale est donc un moyen de prévention de qualité, à promouvoir chez les patients à risques de complications. Le groupe d'expertise et d'information sur la grippe (GEIG) fixe comme seuil d'immunité de groupe et donc comme objectif un taux de 75 % de vaccination chez les sujets immunodéprimés (16).

L'efficacité du vaccin chez le sujet jeune et sain est de 60 à 70% (17) et il existe un aléa conditionné par le choix annuel des souches réalisé par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Aussi, on décrit une diminution de l'immunogénicité du vaccin chez les sujets immunodéprimés (18), son efficacité variant donc avec le degré d'immunosuppression et le type de biothérapie utilisé (19). C'est pour palier cette baisse d'efficacité qu'il est recommandé depuis peu de suspendre le méthotrexate les quinze jours suivant la vaccination (20) On peut alors se poser la question de l'efficacité d'un tel moyen de prévention. Or, la réponse humorale chez les sujets sous biothérapie, même altérée, reste significative et est jugée

satisfaisante (21). Une diminution de la morbi-mortalité obtenue suite à la vaccination témoigne bien de son efficacité (22).

Il faut par ailleurs rappeler ici que la réussite d'une stratégie vaccinale ne dépend pas que du degré d'efficacité propre du vaccin mais aussi de la couverture vaccinale. De plus, la vaccination antigrippale est sécuritaire, sans influence néfaste sur l'évolution de la maladie rhumatismale et très bien tolérée (23).

Ainsi, de nombreux pays ou organisations de santé recommandent à l'échelle internationale la vaccination antigrippale chez tous les patients présentant un déficit immunitaire (24). C'est le cas par exemple de la France avec la *société française de rhumatologie (SFR)* (25) et de la *haute autorité de santé (HAS)* (26), de l'Europe avec l'*european ligue against rheumatism (EULAR)* (27) ou encore des Etats-Unis avec le *center of disease control (CDC)* (21) et l'*advisory committee on immunization practices (ACIP)* (28). Une étude met d'ailleurs en évidence l'unanimité des recommandations vaccinales antigrippales concernant les maladies rhumatismales auto-immunes dans 21 pays en Europe, en Amérique du Nord mais aussi en Australie (29).

Cependant, en dépit du risque élevé d'infection et de complication chez les patients sous biothérapie et de son caractère évitable, le taux de vaccination antigrippale est étonnamment bas. Les études sur le sujet sont nombreuses et retrouvent un taux moyen de 40 % en France (30–32). L'étude de la cohorte COMORA portant sur 3920 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de 17 pays différents retrouve un taux de vaccination antigrippale moyen de 25,3 % avec des disparités énormes de moins de 1 % au Maroc à 66,2 % au Japon (33). Le défaut de

vaccination antigrippale chez les patients sous biothérapie est donc une problématique fréquente et internationale.

Plusieurs études montrent l'inadéquation des croyances des patients, informés de la gravité potentielle de la grippe, conscients du risque encouru mais faiblement vaccinés (34). Aussi la tendance actuelle est encore plus inquiétante avec une baisse globale des couvertures vaccinales et une défiance en progression (35). Ce concept est décrit sous le nom de *vaccine hesitancy* ou défiance envers la vaccination (36–38). L'OMS définit les facteurs influençant l'hésitation vaccinale dans le *groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE)* (39); ils sont personnels (perception de la maladie, du risque, confiance dans le système de santé), socioéconomiques, politiques et culturels (40). Une étude menée sur 67 pays retrouvait ce phénomène particulièrement chez les Français avec un taux de doute sur la vaccination de 45 % contre 17 % dans le reste de l'Europe (36).

D'après la littérature étudiée, un défaut de vaccination est également attendu dans notre cohorte de patients atteints de RIC sous biothérapie. Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer le taux de couverture vaccinale et les raisons d'une éventuelle non-vaccination. Le but plus global de cette étude serait d'améliorer la situation actuelle en tentant de mieux comprendre les raisons de non-vaccination antigrippale.

# **METHODE**

## Méthodologie

Cette étude prospective monocentrique par autoquestionnaire a été réalisée dans le service de rhumatologie du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille.

Le recueil des données se faisait de deux façons ; soit en consultation externe, soit en hospitalisation de jour. En consultation externe, il s'agissait de patients de deux médecins du service. Après avoir assisté quand cela était possible à la consultation, nous propositions au patient de participer à l'étude si les critères d'inclusion étaient remplis. Si sa réponse était positive, nous lui donnions le questionnaire tout en restant avec lui pour le guider et répondre à ses éventuelles incompréhensions. En hôpital de jour, les questionnaires étaient distribués le matin à tous les patients en leur expliquant de quoi il s'agissait. Ceux-ci déposaient leur questionnaire en partant s'ils avaient accepté de le compléter. L'inclusion de patients en hôpital de jour s'est faite sur une durée restreinte à deux mois, intervalle permettant de ne pas recueillir deux fois le témoignage de la même personne malgré la redondance des hospitalisations.

Les objectifs de l'étude étaient toujours expliqués par oral puis rappelés à l'écrit au début du questionnaire. Le recueil a été réalisé sur la période de décembre 2016 à avril 2017.



Le questionnaire était anonyme et autodéclaratif ; aucune vérification des affirmations des patients n'était faite, aucun carnet de vaccination n'était demandé. Il comportait trois parties ; la première comprenait des questions générales sur le patient, la deuxième faisait un état des lieux de son calendrier vaccinal global et de ses croyances, enfin la troisième était consacrée plus particulièrement à la vaccination antigrippale (*Voir Annexe 1*). Nous avons utilisé pour cette étude les première et troisième parties, la deuxième étant destinée à une étude de l'institut de pharmacologie du CHU de Lille intitulée *Quid de la vaccination dans une population de patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques* (*Voir Annexe 2*). Si un questionnaire était réalisé de façon incomplète, il était exclu de l'étude.

#### Critères de sélection

Les critères d'inclusion étaient les suivants : être majeur, avoir un diagnostic confirmé de RIC, être traité au moment du recueil par une thérapie biologique, avoir donné son accord oral et être en capacité de le faire, être capable de comprendre et de répondre aux questions.

#### Critères d'évaluation

Les caractéristiques des patients étudiées étaient l'âge, le sexe, leur rhumatisme, la durée d'évolution de la maladie, leur traitement, leurs comorbidités et leur statut tabagique. Dans la dernière partie du questionnaire, les questions évaluaient la connaissance des symptômes de la grippe, l'existence ou non d'antécédent de grippe, l'antécédent de vaccination, le statut vaccinal antigrippal

actuel, la ou les raisons de ce statut et la prévision ou non de vaccination pour l'année prochaine.

Des motifs de non-vaccination multiples étaient évoqués et classés en groupes ; manque d'information, réticence au vaccin, inutilité, problème d'organisation, non indiqué pour le patient et peur des effets secondaires. Une réponse « autre » était possible en la précisant. Les raisons citées dans chaque groupe visaient à évoquer au patient les motifs qui lui paraissaient les plus réalistes mais la réponse retenue était celle du groupe correspondant. Le choix de réponses était multiple.

Des motifs de vaccination antigrippale était proposés au patient de la même façon ; la grippe est une maladie grave, je suis fragilisé, le vaccin est recommandé par les médias, par le médecin traitant, je suis âgé, protection de l'entourage, j'ai déjà eu la grippe, éviter l'absentéisme. Nous les avons analysés dans cette étude mais en restant concentrés plutôt sur les motifs de non-vaccination.

### Analyses statistiques

L'analyse statistique était tout d'abord descriptive de la population étudiée et réalisée à l'aide du logiciel *Excel*. Elle utilisait les moyennes et écart-types pour les variables quantitatives continues et la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives catégorielles. Les questions concernant le traitement reçu étaient précises avec le nom de la biothérapie, l'association ou non à une corticothérapie, la posologie exacte. Cependant, ces précisions n'ont pas été utilisées lors de cette

étude, la qualité des réponses dans le questionnaire étant très variable et l'apport scientifique à l'étude jugé faible.

La suite de l'analyse statistique était constituée de tests d'association entre les raisons de non-vaccination et les variables démographiques en utilisant le Chi<sup>2</sup> de Wald réalisé à l'aide du logiciel en ligne *BioStaTGV*. La correction de Yates n'a jamais été utilisée, les effectifs attendus étant suffisamment élevés. Ont été ainsi testés les liens entre le statut vaccinal antigrippal et le sexe, l'âge inférieur ou supérieur/égal à 65 ans, le lieu de recueil du questionnaire, la nature du RIC, la connaissance des symptômes de la grippe, l'antécédent de grippe, le statut vaccinal antipneumococcique et l'existence d'une vaccination antigrippale antérieure.

La variable continue de l'âge a été transformée en variable qualitative en créant deux classes autour de 65 ans. Cet âge a été choisi par souci de comparabilité avec les études retrouvées dans la littérature et coïncide avec l'âge de recommandation de la vaccination antigrippale en dehors de risque supplémentaire.

Les RIC retrouvés ont été classés en deux groupes après le recueil des données ; polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathie (regroupant les spondylarthrites et les rhumatismes psoriasiques), afin d'obtenir un effectif suffisant pour la réalisation du test statistique.

La connaissance des symptômes de la grippe était jugée sur les réponses apportées dans le questionnaire à la question « Quels symptômes sont selon vous associés à la grippe ? » parmi fièvre, maux de tête, maux de ventre, frissons, diarrhée, courbatures, fatigue et vertiges. Si un des symptômes corrects n'était pas coché ou si un incorrect était coché, il était considéré que le patient ne connaissait pas les symptômes de la grippe.

Nous avons décidé d'évaluer le lien entre les statuts vaccinaux pour la grippe et le pneumocoque devant les données retrouvées dans la littérature. En effet, les deux vaccinations étaient souvent étudiées en même temps sans que le lien ne soit testé.

Dans le questionnaire, il était précisé si la vaccination antérieure de la grippe datait de plus ou moins deux ans. Cette précision n'a pas été retenue lors de l'étude statistique avec un regroupement de tous les cas de vaccination antérieure.

Nous n'avons pas réalisé de comparaison entre les motifs de non-vaccination antigrippale et les motifs de calendrier vaccinal global non à jour (étudiés dans la deuxième partie du questionnaire). En effet, le questionnaire n'avait pas été uniformisé dans ce sens et ne permettait pas d'analyse de qualité.

Nous n'avons pas pu étudier la présence d'un lien entre vaccination antigrippale et tabagisme, le nombre de non-réponses à la question du statut tabagique étant trop élevé dans l'étude et faussant le résultat.

Une étude de lien entre vaccination antigrippale et comorbidités (notamment pulmonaires) était envisagée mais n'a pas pu être réalisée, faute d'effectif, les comorbidités citées étant précises et non regroupables.

## **RESULTATS**

### Etude descriptive

Au cours de l'étude, 155 patients ont répondu aux critères d'inclusion. L'âge des patients était de  $53 \pm 13$  ans (moyenne  $\pm$  déviation standard) avec 18 % des patients de 65 ans ou plus. Le sexe ratio était de 0,3. La part de patients inclus en consultation était de 39 % pour 61 % en hôpital de jour. Les RIC retrouvés étaient à 54 % des polyarthrites rhumatoïdes et à 46 % des spondylarthropathies. L'ancienneté de la maladie était de  $17 \pm 11$  ans. La part de patients tabagiques était de 48 %, chiffre ininterprétable du fait du manque de réponses sur le statut tabagique dans 80 questionnaires.

La couverture vaccinale antigrippale des patients était de 47 % (2 % n'avaient pas répondu et 1 % ne savaient pas leur statut vaccinal).

Les symptômes de la grippe étaient connus pour 14 % des patients (n=21). 59 % des patients (n=92) avaient bénéficié d'une vaccination antérieure contre la grippe. 106 patients soit 68 % des patients avaient déjà eu la grippe.

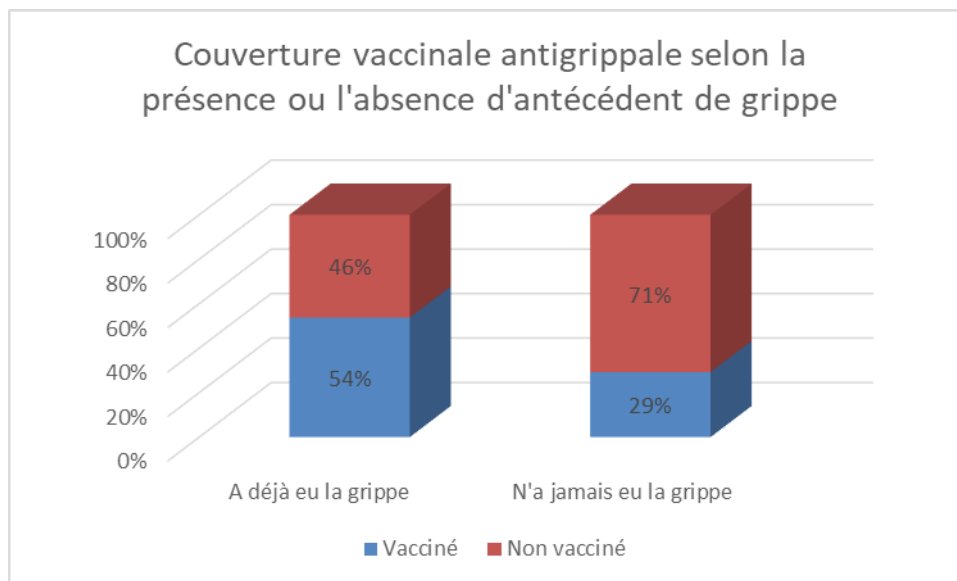
## Facteurs influençant la vaccination antigrippale

Les tests d'association, réalisés avec un intervalle de confiance de 95 %, ne retrouvaient pas de lien significatif entre le taux de vaccination antigrippale et la connaissance des symptômes de la grippe, le lieu de recueil du questionnaire (consultation ou hôpital de jour), le sexe, la nature du RIC ou encore la présence d'une vaccination antigrippale antérieure.

<u>Variable testée en lien avec la vaccination antigrippale</u>	<u>Valeur de p</u>
Sexe	0.558
<b>Age de plus ou moins de 65 ans</b>	<b>0.017</b>
Lieu de recueil	0.416
Nature du RIC	0.175
<b>Antécédent de grippe</b>	<b>0.008</b>
<b>Vaccination antipneumococcique</b>	<b>0.002</b>
Vaccination antigrippale antérieure	0.137
Connaissance des symptômes de la grippe	0.343

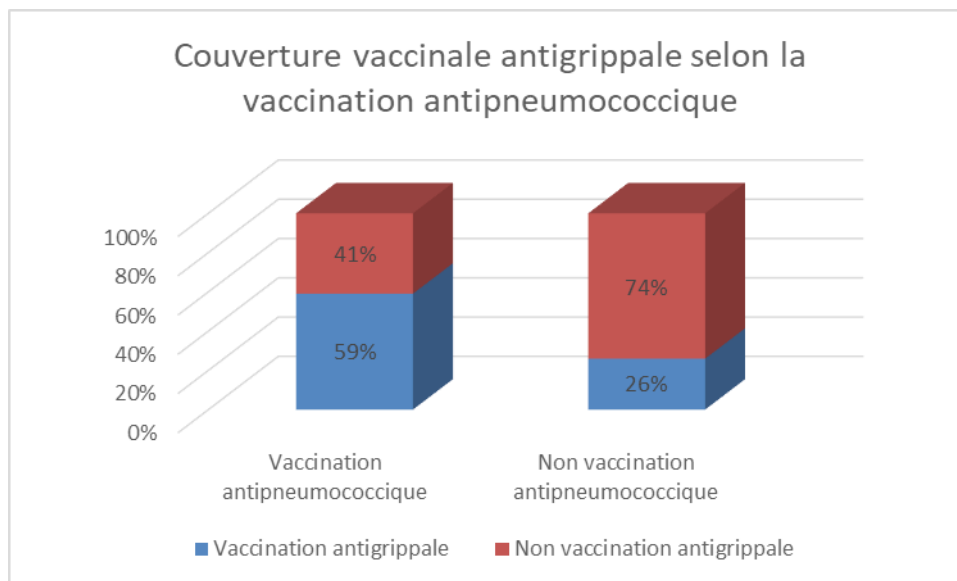
Tableau 1: Valeurs de p lors des test d'association réalisés entre le statut vaccinal antigrippal et les données démographiques (IC=95%)

Les sujets ayant déjà eu la grippe étaient significativement plus vaccinés contre la grippe que ceux ne l'ayant jamais eue (Qobs=7.128, IC=95 %, p=0,013). Parmi les patients ayant un antécédent de grippe, la couverture vaccinale antigrippale était en effet plus importante avec 54 % de vaccinés. Par ailleurs, cette couverture chutait à 29 % parmi les sujets sans antécédent de grippe.



*Illustration 1: Comparaison du taux de vaccination antigrippale selon la présence ou l'absence d'antécédent de grippe*

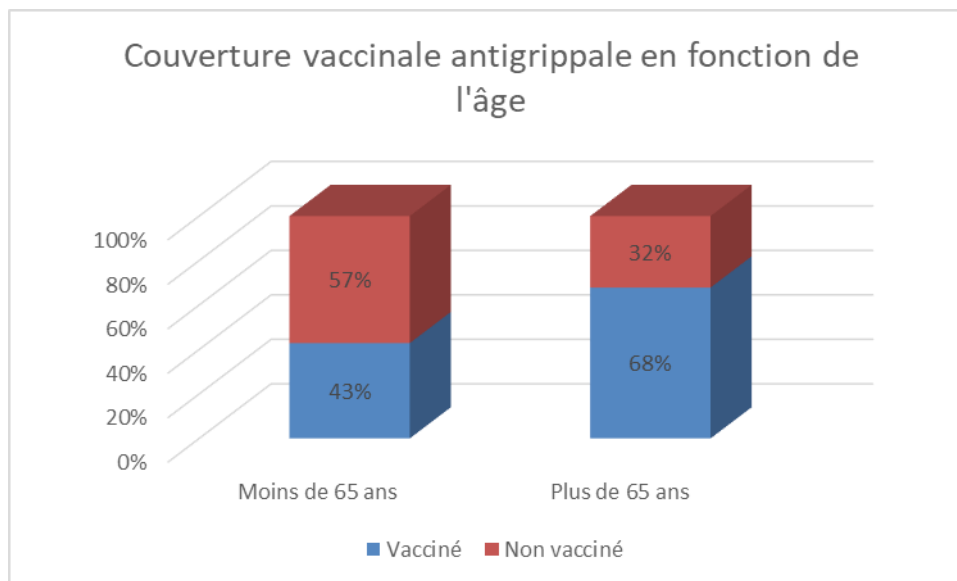
La vaccination antipneumococcique était également significativement associée à celle antigrippale (Qobs=9.444, IC=95 %, p=0,004). La couverture vaccinale antipneumococcique était de 68 %. Un seul sujet non vacciné contre le pneumocoque l'était contre la grippe et 3 sujets ne sachant pas leur statut vaccinal contre le pneumocoque étaient vaccinés contre la grippe.



*Illustration 2: Comparaison du taux de vaccination antigrippale en fonction du statut vaccinal antipneumococcique*

Les patients âgés de 65 ans ou plus représentaient 18 % des sujets de l'étude et 26 % des vaccinés contre la grippe. Seuls 8 des 81 patients non vaccinés étaient âgés de plus de 65 ans. L'association entre un âge supérieur ou égal à 65 ans et un meilleur taux de vaccination antigrippal était d'ailleurs significative (Qobs=5.743, IC=95 %, p=0,029).





*Illustration 3: Comparaison du taux de vaccination antigrippale en fonction de la classe d'âge*

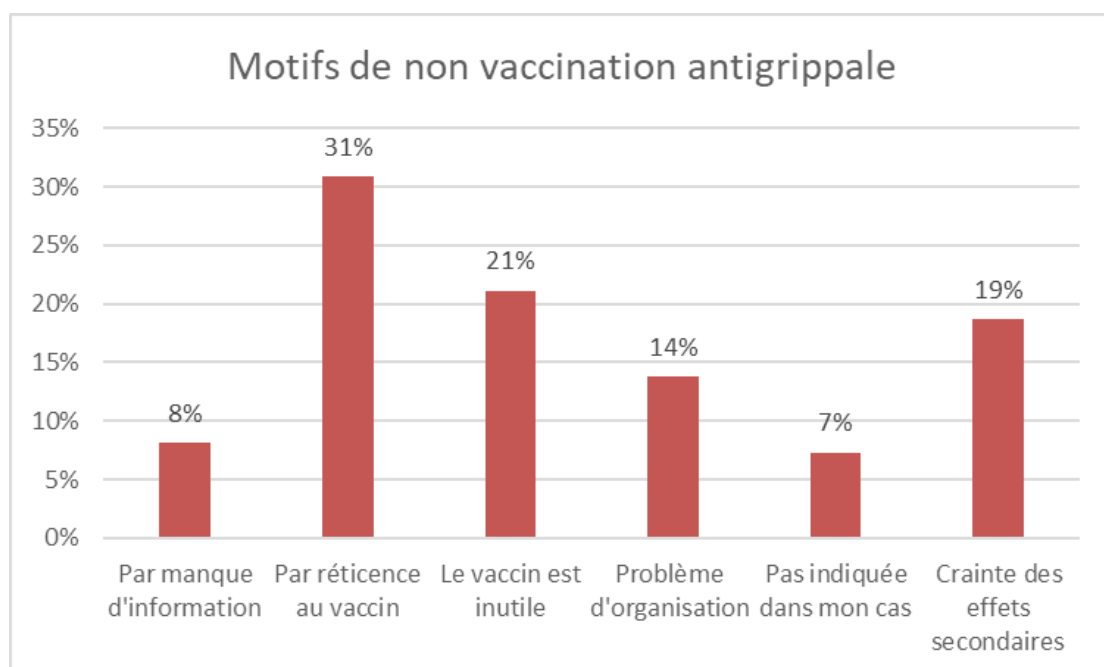
Au final, nous avons pu mettre ici en évidence trois facteurs significatifs de variation de vaccination antigrippale : l'antécédent de grippe, la vaccination antipneumococcique et l'âge supérieur ou égal à 65 ans.

## Motifs de non-vaccination

Plus de la moitié des sujets de notre étude n'étaient pas vaccinés contre la grippe et nous avons pu étudier les motifs de cette abstention.

Celui le plus évoqué par les patients était la réticence aux vaccins (n=32, 21%) qui comprenait les sous-groupes « manque de confiance dans les vaccins en général » (n=29) et « déconseillé par les médias ou le médecin traitant » (n=9).

Puis les raisons les plus mentionnées étaient l'inutilité et la peur du vaccin. L'inutilité concernait 26 patients soit 21 % qui pensaient tous que le vaccin ne protégeait pas suffisamment. La peur du vaccin était une raison de non-vaccination pour 23 patients soit 19% (peur des effets secondaires pour 21 sujets et peur des aiguilles pour 2 sujets).



*Illustration 4: Répartition des motifs de non-vaccination antigrippale*

Enfin, 14 % des sujets de l'étude rapportaient comme raison de non vaccination antigrippale un problème d'organisation (manque de temps ou d'ordonnance), 8 % un manque d'information et 7 % qu'il n'était pas indiqué pour eux en évoquant un traitement homéopathique.

D'autre part, les motifs de vaccination antigrippale les plus retrouvés étaient la fragilisation par le RIC (41%), venait ensuite la gravité de la grippe (21%) et la protection de l'entourage (21%) puis la recommandation par le médecin traitant (20%). Alors que 18 % soit 28 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus, l'âge était une raison de vaccination pour seulement 13 patients soit 8 %. Parmi eux, 9 avaient 65 ans ou plus, 3 avaient entre 60 et 65 ans et 1 avait 59 ans. Seulement 9 sujets (6%) étaient vaccinés car ils avaient déjà eu la grippe. La sensibilisation par les médias ne concernait que 2 sujets soit 1 %.

Pour l'année suivante, les patients étaient assez nombreux à prévoir de se faire vacciner contre la grippe à hauteur de 53 %, soit 6 % de plus que le taux de vaccination de l'étude. 27 % des sujets ne prévoyaient pas de se faire vacciner et, aucun d'entre eux n'était vacciné contre la grippe au moment de l'étude. Encore 19 % des patients restaient indécis sur la prévision.

## **DISCUSSION**

### Forces et faiblesses

Le taux de vaccination antigrippale retrouvé dans cette étude est similaire voire plus élevé que celui retrouvé en France dans la littérature. La couverture vaccinale dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille serait ainsi plutôt correcte par rapport à celle retrouvée globalement à l'international. Certains pays sont bien meilleurs dans ce domaine comme le Japon ou le Canada (33), mais d'autres sont bien en-deçà y compris dans les pays développés. Malgré tout, ce taux de vaccination contre la grippe reste insuffisant par rapport à l'objectif de 75% pour obtenir une immunité de groupe (16).

La qualité de l'étude était limitée par trois biais principalement.

Le premier est constitué par la différence de recueil des questionnaires entre les consultations et les hospitalisations de jour. Cela nous a tout de même permis d'obtenir la participation d'un plus grand nombre de patients et d'éviter pour les uns les erreurs d'incompréhension du questionnaire et pour d'autres l'éventuel manque de franchise face au soignant. Le taux de couverture vaccinale antigrippale n'était par ailleurs pas significativement différent entre les deux méthodes de recueil.

Le deuxième biais est issu du caractère déclaratif des réponses, sans vérification dans le carnet de vaccination. Ce biais est d'ailleurs bien mis en évidence dans la deuxième partie du questionnaire par la discordance entre les patients qui

pensent et ceux qui sont à jour dans leur calendrier vaccinal. En effet, 63 % des patients pensent être à jour alors que seuls 14 % le sont réellement.

Enfin, le questionnaire était proposé avec des réponses orientées et non ouvertes, les motifs de vaccination et de non-vaccination des patients étaient ainsi « prédéfinis » et aucun d'entre eux n'a utilisé la réponse « autre ». Cette méthode de recueil a pu également biaiser nos résultats. D'ailleurs la crainte d'aggravation de la maladie est un motif de vaccination fréquemment retrouvé dans les études, mais qui n'apparaît pas dans la nôtre car cette réponse n'était pas clairement définie.

La rédaction de l'étude a été supervisée via l'utilisation de la liste d'items à inclure dans les rapports d'études éditée par le *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) Statement*. (Voir Annexe 3).

### Comparaison avec la littérature

La première raison de non-vaccination retrouvée dans les études est, à hauteur d'environ 60 %, le manque d'information sur les recommandations avec l'absence de proposition ou de prescription par le médecin traitant ou rhumatologue du patient (41–43).

Dans notre étude, les raisons de non-vaccination diffèrent. Le manque d'information n'était évoqué que pour 8 % des sujets, raison la moins citée par les patients alors que c'est la plus retrouvée dans les études. Il s'agit de la principale différence entre les patients de notre étude et les autres. Ici la première raison de non-vaccination est la réticence globale aux vaccins. Peut-être est-ce une différence propre aux français, qui sont les européens ayant le plus de doutes sur la vaccination

(36). Le concept d'hésitation vaccinale évoqué dans l'introduction est probablement en pleine expansion et notamment en France.

Dans la littérature, la deuxième raison est la peur des effets secondaires à environ 30 % (31,41–43). Il s'agit de la troisième cause citée dans notre étude à hauteur de 19 %. Pourtant aucune étude ne fait ressortir à ce jour d'effets secondaires graves ou persistants plus de 48h ou sous paracétamol. Cette crainte est le résultat d'une surmédiatisation passée et actuelle du risque associé au vaccin, lui-même exagéré mais toujours sans démonstration d'imputabilité (44). La deuxième raison de non-vaccination dans notre étude était l'inutilité du vaccin. Nous sommes ici dans le même registre, avec des preuves scientifiques de l'efficacité du vaccin non connues ou reconnues par les patients.

L'information du professionnel de santé dans ce domaine est très importante (45). D'ailleurs, selon le groupe SAGE, l'avis du professionnel de santé est un des facteurs prépondérants de l'hésitation vaccinale (46). Si l'information du médecin fait défaut, elle est comblée par des sources non fiables telles que les médias ou les conseils communautaires avec les conséquences qu'ont leur connaît (44). Or, il est démontré dans plusieurs études que la moindre information négative a tout de suite un impact fort sur la décision des patients vis-à-vis de la vaccination. On note que 30 % des non-vaccinés de plus de 65 ans le sont à cause de préjugés (47). Cela démontre bien l'importance des craintes et a priori des patients et nous procure une bonne piste de travail pour améliorer la couverture vaccinale.

D'ailleurs, en observant les motifs de vaccination parmi les 47 % de patients vaccinés, on constate qu'il s'agit de patients ayant compris l'importance de la fragilisation par la maladie et la gravité de la grippe. Le principe de la vaccination a

également été acquis par les patients vaccinés avec comme troisième motif de vaccination la protection de l'entourage. La recommandation du médecin traitant est également l'un des principaux motifs de vaccination représentant 20 % des patients. Ainsi, nous pouvons observer l'efficacité d'un discours médical adapté et informatif sur la décision du patient.

### Ouverture

Au vu de ces résultats, nous pouvons tenter de faire ressortir quelques pistes pour améliorer l'information et donc la prise en charge de nos patients et la couverture vaccinale antigrippale.

Trois sujets importants à aborder sont mis en évidence par notre étude pour améliorer les connaissances du patient.

Le premier est de poser l'indication de vaccination et de faire comprendre au patient l'enjeu de celle-ci. Pour l'aider, le médecin pourrait s'aider de multiples supports. Le site internet <http://www.biologika-register.de/en/home/risk-score/> en est un exemple (48). Il permet d'évaluer le score *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy RABBIT* d'infection sérieuse dans les 12 mois. Ce score prend en compte des données faciles à compléter par les patients : âge de plus de 60 ans, pneumopathie chronique, insuffisance rénale chronique, nombre d'échecs de DMARDs supérieur à 5, antécédent d'infection sévère, traitement par corticoïdes à une dose supérieure ou inférieure à 15 milligrammes par jour, traitement par anti-TNF ainsi que le score d'indice fonctionnel *Health Assessment Questionnaire HAQ*. Cet indice peut également être évalué sur le site internet

[www.rheumakit.com/fr/calculators/haq\\_di](http://www.rheumakit.com/fr/calculators/haq_di) (49). Ces outils peuvent aider les patients à prendre conscience de leur vulnérabilité.

Le deuxième est l'efficacité du vaccin. Il convient d'expliquer au patient les limites de la vaccination mais aussi son bénéfice réel. Le but du dialogue médecin-patient est d'informer mais aussi de convaincre de l'erreur s'il y a.

La crainte des effets secondaires serait le troisième sujet de discussion important où le médecin pourrait rappeler l'absence de cas graves retrouvés (23). Ce serait l'occasion de discuter de la prise en charge des effets indésirables possibles dits « mineurs » par éventuellement le paracétamol.

Cependant, la façon d'informer est au moins aussi importante que l'information elle-même. Il pourrait être intéressant de développer des stratégies éducatives pour le patient et notamment lors des soins primaires (50). L'information se doit d'être claire, adaptée, rassurante et étayée de preuves scientifiques (47). Un entretien dédié à la vaccination et au patient permettrait via une session didactique d'améliorer la qualité de la communication (43). En effet, il convient d'adapter le dialogue à chaque patient en ciblant ses propres motifs de non-vaccination (42,43). D'une façon générale, l'ensemble du corps médical et des soignants devrait avoir des réponses concertées et approfondies (35) issues d'une source d'information unique bien établie (35). Ces méthodes de communication et les connaissances à transmettre aux patients devraient faire l'objet d'une formation des professionnels de santé.

Les médias devraient être mieux utilisés et servir la diffusion d'une information de qualité. L'intervention de professionnels de santé motivés, convaincus et



compétents pour l'information de la population sur la vaccination pourrait dans ce sens permettre une amélioration des pratiques (44).

La communication peut également se faire par des moyens moins directs ; l'affichage d'informations dans les salle d'attente en est un bon exemple même si son efficacité n'a pas pu être prouvée. (51)

Les rappels sur les logiciels des médecins traitants pourraient les aider à éviter les oublis et à aborder la question avec leurs patients. Cependant, ils seraient peu efficaces d'après les études mais cette conclusion pourrait être le fruit d'un problème de familiarisation des médecins aux logiciels et de défaut d'information sur le dossier des patients (52). Il pourrait être utile de les développer et de les étudier de nouveau afin d'évaluer leur utilité dans ce domaine.

D'autres motifs de non-vaccination sont également cités par les patients dans la littérature : la crainte d'aggravation de la maladie rhumatismale (53), la protection jugée suffisante par le patient procurée par l'homéopathie, la sous-estimation du risque infectieux (43), le manque de temps... Nous retrouvons ces raisons également dans notre étude hormis la crainte d'aggravation de la maladie rhumatismale, pas directement évoquée dans le questionnaire parmi les réponses possibles.

Le médecin traitant se doit d'informer objectivement sur le traitement homéopathique. En effet, 7 % des patients de notre étude pensent ne pas avoir à se faire vacciner contre la grippe car ils ont pris un traitement homéopathique. Certains parlent même de « vaccin homéopathique ». Cependant, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) rappelle qu'il ne s'agit pas de vaccin, notamment

pour les personnes pour lesquelles le vaccin est recommandé (54). Substituer le vaccin par un traitement homéopathique est une perte de chance pour les patients à risque de complications.

Les problèmes d'organisation évoqués dans la littérature par le manque de temps concernent tout de même 14 % des non-vaccinés dans notre étude, et ce malgré la présence d'un système favorable en France. Des facilités d'organisation sont en place comme la vaccination par les infirmiers mais elle est peu développée et les études ne montrent globalement pas d'intérêt particulier des infirmiers pour la vaccination (55). Des mesures pourraient faciliter le parcours du patient en diminuant le nombre de professionnels de santé impliqués. C'est le cas de la vaccination par les pharmaciens (56,57) ou de la présence de vaccins directement dans le cabinet du médecin traitant. Enfin, un document de la sécurité sociale est édité pour chaque patient bénéficiant du remboursement de son vaccin dans le cadre de sa maladie. Plusieurs études montrent que ce document pourrait inciter efficacement le patient à se faire vacciner. Il serait alors intéressant de rendre possible l'impression de ce document par les médecins du patient afin de palier un éventuel manquement (en cas de déménagement, d'oubli de déclaration, de perte...) (31,58).

## **CONCLUSION**

Ainsi, cette étude nous a permis de mettre en évidence un taux globalement satisfaisant de 47 % de couverture vaccinale dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille. Cependant, ce taux reste encore insuffisant par rapport à l'objectif de 75 % pour obtenir une immunité de groupe. Il apparaît ici que l'âge supérieur à 65 ans, l'antécédent personnel de grippe ou encore la vaccination antipneumococcique influent positivement sur la vaccination antigrippale. Les motifs de non-vaccination les plus retrouvés étaient la réticence générale aux vaccins, l'inutilité du vaccin antigrippal et la crainte des effets secondaires. La principale différence avec les données de la littérature est la réticence aux vaccins apparaissant clairement comme première raison alors que c'est le défaut d'information qui était évoqué principalement dans les autres études. C'est ici la preuve de l'expansion du phénomène d'hésitation vaccinale responsable d'une moins bonne prise en charge de nos patients. Ces résultats montrent l'importance de la qualité de l'information et de la manière de le faire par les professionnels de santé. D'autres pistes d'amélioration sont possibles avec la disponibilité des vaccins directement chez le médecin traitant, la vaccination possible par l'infirmier ou le pharmacien ou encore un meilleur système de rappel et d'exonération des frais de vaccination. Toutes ces mesures qui pourraient contribuer à améliorer la couverture vaccinale antigrippale dans cette population à risque de complication sont autant de pistes à développer.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Krasselt ML, Wagner U. Ageing and immunity. *Osteology*. 2014;23(3):195–201.
2. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med*. 22 mars 2014;12:77.
3. Bengana B, Bahaz N, Fodil D, Mostefai S, Lefkir S. Biothérapie et risque infectieux : Expérience du service de rhumatologie du CHU Béni Messous. *Rev Rhum*. 3 janv 2017;83(S1):A185.
4. Md Yusof MY, Vital EM, Buch MH. B Cell Therapies, Approved and Emerging: a Review of Infectious Risk and Prevention During Use. *Curr Rheumatol Rep*. oct 2015;17(10):65.
5. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. nov 2005;52(11):3403-12.
6. Van Dartel SAA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EAJ, Brus HLM, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2013;52(6):1052-7.
7. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1 avr 2010;39(5):327-46.
8. Catroux M, Lauda-Maillen M, Pathe M, Ruolz A-CDB de, Cazenave-Roblot F, Roblot P, et al. Événements infectieux survenus au cours des maladies auto-immunes traitées par rituximab : à partir d'une étude rétrospective de 93 cas. *Rev Médecine Interne Épreuves Corrigées Par Auteur*. 9 nov 2016;
9. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. févr 2012;22(1):122-7.
10. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 27 août 2012;13:158.
11. De St Maurice A, Halasa N. Immunization and treatment updates: 2016-2017 influenza season. *Pediatr Transplant*. févr 2017;21(1).
12. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. avr 1994;37(4):481-94.

13. Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris. FRA. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière : une priorité de santé publique : mercredi 9 octobre 2013. 2013;33p.
14. McKinnon JE, Maksimowicz-McKinnon K. Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications. *Transl Res J Lab Clin Med.* janv 2016;167(1):46-60.
15. MESLE F, Institut National d'Etudes Démographiques. (I.N.E.D.). Paris. FRA. Recul spectaculaire de la mortalité due à la grippe : le rôle de la vaccination. *Popul Soc.* sept 2010;(470):4p.
16. Warnet S. Améliorer la couverture vaccinale de la grippe saisonnière. *Rev Infirm.* 3 déc 2012;61(186):9.
17. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* janv 2012;12(1):36-44.
18. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, Falb P, Holzmann H, et al. [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals]. *Wien Klin Wochenschr.* août 2016;128 Suppl 4:337-76.
19. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* juill 2014;66(7):1016-26.
20. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha Y-J, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 23 mars 2018;
21. Kapetanovic MC. Further evidence for influenza and pneumococcal vaccination in patients treated with disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol.* avr 2014;41(4):626-8.
22. Hershman-Sarafov M, Potasman I. Immunizations in immunocompromised hosts - Principles and updated recommendations. *Harefuah.* déc 2015;154(12):786-90, 804, 803.
23. Loeuille D, Blangy H, Jouzeau J-Y, Gillet P. Rhumatismes et vaccinations. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues11698330v0069i0402003150](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues11698330v0069i0402003150) [Internet]. [cité 6 déc 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8463/resultatrecherche/19](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/8463/resultatrecherche/19)
24. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: [solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

25. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Loët XL, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007. *Rev Rhum.* 26 déc 2007;74(12):1312-22.
26. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* 23 oct 2013;80(5):459-66.
27. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):492-509.
28. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jernigan DB, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 26 août 2016;65(5):1-54.
29. Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* févr 2014;34(2):151-63.
30. Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine.* 17 juill 2015;33(31):3703-8.
31. Coindin Amalama G. Couverture vaccinale anti-pneumococcique et antigrippale chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2017.
32. Michel M, Vincent FB, Rio S, Leon N, Marcelli C. Évaluation du taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière chez les patients traités par biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire en Basse-Normandie. *Rev Rhum.* 7 janv 2016;83(1):81-2.
33. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine.* 17 mars 2015;33(12):1446-52.
34. Abdelghani KB, Dridi L, Souabni L, Kassab S, Chekili S, Laatar A, et al. Ce que savent les patients de leur biothérapie : enquête auprès des patients tunisiens traités par anti-TNF alpha. *Rev Médecine Interne.* 25 mai 2013;34(S1):A176.
35. Loubet P, Launay O. Vaccination de l'adulte : données générales, actualités et perspectives. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 2017;38(11):749-59.

36. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 1 oct 2016;12:295-301.
37. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy. *Hum Vaccines Immunother*. 1 août 2013;9(8):1763-73.
38. Hickler B, Guirguis S, Obregon R. Vaccine Special Issue on Vaccine Hesitancy. *Vaccine*. 14 août 2015;33(34):4155-6.
39. OMS | Les programmes de vaccination sont de plus en plus confrontés aux hésitations de la population [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/vaccine-hesitancy/fr/>
40. Polomat K, Mtoumo V, Moinet F, Blettery M, Brunier L, Debandt M, et al. Vaccination des patients atteints de maladies autoimmunes systémiques : évaluation des réticences des patients et de leurs médecins généralistes en Martinique. *Rev Médecine Interne*. déc 2017;38:A87-A87.
41. Brocq O, Acquacalda É, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau É, et al. Couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque à partir de 584 patients atteints de rhumatisme chronique inflammatoire et traités par biomédicaments dans le Sud-Est de la France. *Rev Rhum*. 13 mai 2015;82(3):179-83.
42. Fazaa A, Yahyaoui A, Abdelghani KB, Kassab S, Laatar A. Statut vaccinal chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique traités par immunosuppresseurs. *Rev Rhum*. 3 janv 2017;83(S1):A277-8.
43. Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial Board Chinese Journal of Pediatrics. Evaluation du taux de couverture vaccinale pour le vaccin contre la grippe saisonnière chez les patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique traités par biothérapie par voie intraveineuse. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. déc 2015;53(12):898-902.
44. Floret D. Les résistances à la vaccination. *Médecine Sci*. 12 oct 2010;26(12):1087-93.
45. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol*. nov 2017;46(6):446-53.
46. Dufour S, Rivière S, Goulabchand R, Konaté A, Guilpain P, Le Quellec A, et al. Couverture vaccinale et facteurs influençant le comportement vaccinal des patients atteints de maladies auto-immunes et des professionnels de santé dans un service de médecine interne. *Médecine Mal Infect*. juin 2017;47(4, Supplement):S128-S128.
47. Roy G, Fradet M, Le Henaff D. Vaccination contre la grippe des personnes âgées : quelques préjugés courants. *Rev Can Santé Publique*. 10 1996;87(5):298-300.

48. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibia J. Les vaccinations dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : le calendrier vaccinal et les recommandations en cas de traitement de fond classique et biologique. *Rev Rhum.* 20 avr 2015;83(2):92-8.
49. HAQ-DI | Calculators | RheumaKit [Internet]. Disponible sur: [https://www.rheumakit.com/fr/calculators/haq\\_di](https://www.rheumakit.com/fr/calculators/haq_di)
50. Sowden E, Mitchell WS. An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. *BMC Musculoskelet Disord.* 4 juill 2007;8:58.
51. Berkhout C, Willefert-Bouche A, Chazard E, Zgorska-Maynard-Moussa S, Favre J, Peremans L, et al. Randomized controlled trial on promoting influenza vaccination in general practice waiting rooms. *PLOS ONE.* 9 févr 2018;13(2):e0192155.
52. Baker DW, Brown T, Lee JY, Ozanich A, Liss DT, Sandler DS, et al. A Multifaceted Intervention to Improve Influenza, Pneumococcal, and Herpes Zoster Vaccination among Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* juin 2016;43(6):1030-7.
53. Teich N, Klugmann T, Tiedemann A, Holler B, Mössner J, Liebetrau A, et al. Vaccination coverage in immunosuppressed patients: results of a regional health services research study. *Dtsch Arzteblatt Int.* févr 2011;108(7):105-11.
54. L'ANSM rappelle qu'aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin contre la grippe - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-qu-aucun-medicament-homeopathique-ne-peut-etre-considere-comme-un-vaccin-contre-la-grippe-Point-d-Information>
55. Pinquier D, Lefevre S. La place de l'infirmier dans la vaccination en France. *Soins Rev Réf Infirm.* févr 2013;58(772):15-8.
56. Kirkdale CL, Nebout G, Taitel M, Rubin J, Jacinto I, Horta R, et al. Implementation of flu vaccination in community pharmacies: understanding the barriers and enablers. *Ann Pharm Fr.* 25 janv 2017;75(1):9-16.
57. Faure S, Apaire-Marchais V, Buxeraud J. Implication des pharmaciens dans la vaccination antigrippale. *Actual Pharm.* 6 sept 2017;56(568):43-6.
58. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* juill 2008;67(7):1047.
59. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl.* déc 2014;12(12):1495-9.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire remis aux patients page 1/5

### Questionnaire « Vaccination »

Ce questionnaire vous est proposé dans le cadre d'un travail de recherche sur « la vaccination et vous » réalisé au sein du CHRU par le service de Rhumatologie en lien avec la Pharmacie.

Il a pour objectif de faire un point sur vos différentes vaccinations et plus principalement sur la vaccination anti-grippale.

Pour chaque question, veuillez cocher la ou les réponse(s) qui correspond(ent) le mieux à ce que vous ressentez ou pensez. Nous vous remercions pour le temps consacré à ce questionnaire.

#### LE PATIENT

Vous êtes :  Un homme  Une femme

Age : ..... Poids : .....

Pour quelle maladie êtes-vous suivi en rhumatologie ?

Depuis combien de temps ou depuis quelle année êtes-vous atteint de cette maladie ?

Votre **traitement actuel** comporte-t-il :

- Des **corticoïdes** :  oui  non  
Si oui, quelle est votre dose actuelle :  ≤ 5 mg/j  entre 5 et 10 mg/j  ≥ 10 mg/j

- Un traitement de fond spécifique de la maladie :  oui  non  
Si oui, quelle est le nom de votre **immunothérapie** :

- Méthotrexate (Methoject, Nordimet, Novatrex, Imeth)
- Léflunomide (Arava)
- Abatacept (Orencia)
- Rituximab (Mabthera)
- Anti-TNFα :  Infliximab (Inflectra, Rémicade)  Certolizumab (Cimzia)  Etanercept (Enbrel)
- Golimumab (Simponi)  Adalimumab (Humira)
- Anti-récepteur IL6 : Tocilizumab (Roactemra)
- Autres : .....

- Quelle est votre **dose** d'immunothérapie ? .....

Avez-vous une(des) pathologie(s) chronique(s) associées :

- Insuffisance rénale  Insuffisance cardiaque  Insuffisance hépatique
- BPCO  Diabète  Autres : .....

Traitement(s) associé(s) : .....

Avez vous fumé durant votre vie ?

- oui  non

Si oui, êtes-vous toujours fumeur(se) ?  oui  non

- Si oui, à quelle fréquence ?  Occasionnellement  Moins de 10 cigarettes par jour
- entre 10 et 20 par jour  > 20 cigarettes par jours .....

## Annexe 1 : Questionnaire remis aux patients page 2/5

### Questionnaire « Vaccination »

#### LA VACCINATION EN GENERAL (Partie renseignée par le patient)

- 1) La vaccination pour vous, c'est :  
Très utile  ça dépend  inutile  totalement inutile  dangereuse  je ne sais pas

#### A propos de votre calendrier vaccinal

- 2) Quelle est la date de votre dernier rappel de vaccination contre la *diphtérie tétanos poliomyélite* (DTP, Revaxis®...)?  
Année /\_/\_/\_/\_/\_/ ou - de 10 ans  + de 10 ans  je ne sais pas

- 3) Avez-vous effectué la vaccination contre le *pneumocoque* ?  
oui  non  je ne sais pas

- 4) Si oui, avez-vous eu ?  
- une dose de prevenar® puis une dose de pneumo 23® ?  
oui  non  je ne sais pas   
OU - une dose de pneumo 23® seulement ?  
oui  non  je ne sais pas

- Si oui, quelle est la date de cette vaccination :  
- de 3 ans  + de 3 ans  je ne sais pas

- 5) Avez-vous effectué la vaccination contre la *grippe saisonnière* cette année ?  
oui  non  je ne sais pas

- 6) Avez-vous été vacciné contre l'*hépatite B* ?  
oui  non  je ne sais pas

- 7) Avez-vous été vacciné par le *BCG* (vaccin contre la tuberculose)?  
oui  non  je ne sais pas

8)

- Pour les femmes : avez-vous été vaccinée contre le papillomavirus HPV (vaccin contre le cancer du col de l'utérus) ?  
oui  non  je ne sais pas

- 9) D'après vous, votre calendrier vaccinal est-t-il à jour ou non ?  
oui  non  je ne sais pas

*Si votre calendrier vaccinal est à jour, passez à la question 9).*  
*Si votre calendrier vaccinal n'est pas à jour, passez à la question 10)*

## Annexe 1 : Questionnaire remis aux patients page 3/5

### Questionnaire « Vaccination »

10) Vos vaccinations sont à jour, pourquoi ? *(plusieurs réponses possibles)*

- sans vaccination, j'ai peur d'être malade
- c'est important
- j'ai lu/vu des reportages sur la vaccination
- je pense utile de me faire vacciner quand il s'agit d'une maladie qui peut être grave
- je pense utile de me faire vacciner quand il s'agit d'une maladie très contagieuse
- une maladie peut disparaître si tout le monde est vacciné
- j'ai suivi les recommandations de mon médecin
- je ne veux pas contaminer mon entourage
- je voyage beaucoup
- autres raisons : .....

11) Vos vaccinations ne sont pas à jour, pourquoi ? *(plusieurs réponses possibles)*

- je n'ai pas eu le temps
- un oubli
- je suis en bonne santé
- j'ai peur des piqûres
- j'ai peur d'avoir mal au moment de l'injection
- j'ai lu/vu des reportages sur la vaccination
- les vaccins contiennent des produits toxiques
- c'est contre-indiqué avec mon état de santé
- je ne pense pas que la vaccination soit efficace
- je ne crois pas en la vaccination
- j'ai peur des effets indésirables
- je ne comprends pas bien l'objectif de la vaccination
- autres raisons : .....

12) Savez-vous quels vaccins vous sont interdits ?

- oui                       non

Lesquels ? ....

13) Savez-vous pourquoi vous sont-ils interdits ?

- oui                       non

Si oui pourquoi ?.....

Lesquels ? ....

## Annexe 1 : Questionnaire remis aux patients page 4/5

### Questionnaire « Vaccination »

#### LA GRIPPE, LA VACCINATION ET VOUS (Partie renseignée par le patient)

14) Connaissez-vous les symptômes de la grippe ?

- oui                       non

15) Si oui, lesquels sont associés à la grippe : *(plusieurs réponses possibles)*

- fièvre modérée (38-39°C)    fièvre sévère (>40°C)    maux de tête    maux de ventre     
frissons    diarrhée    courbatures    fatigue    vertiges

16) D'après vous, la grippe est :

- très contagieuse    moyennement contagieuse    peu contagieuse                       pas contagieuse

17) Par le passé, avez-vous déjà eu la grippe ?

- oui                       non                       je ne me souviens plus

18) Vous êtes-vous fait vacciner contre la grippe cette année ?

- oui                       non

*Si vous vous êtes vacciné contre la grippe cette année, passez à la question 18).*

*Si vous ne vous êtes pas vacciné contre la grippe cette année, passez à la question 20)*

19) Vous vous êtes vacciné(e) :

- à votre initiative    sur conseil de votre médecin    sur conseil de votre pharmacien    sur  
conseil d'un autre professionnel de santé    sur conseil de votre famille  
 sur conseil de vos amis    autres :.....

20) Si vous avez été vacciné(e) contre la grippe cet hiver, quelles ont été vos motivations :

*(plusieurs réponses possibles)*

- c'est une maladie potentiellement grave que je ne veux pas attraper  
 je suis atteint(e) d'une maladie fragilisante ou je ne suis pas en bonne santé  
 j'ai été sensibilisé(e) par un article dans la presse  
 j'ai été sensibilisé(e) par un reportage à la télévision  
 à cause de mon âge  
 j'ai déjà attrapé la grippe et depuis je me vaccine  
 je ne veux pas la transmettre à ma famille ou mes amis  
 mon médecin traitant me l'a recommandé  
 je veux éviter l'absentéisme  
 je ne veux pas la transmettre à mes collègues  
 autres raisons : .....

## Annexe 1 : Questionnaire remis aux patients page 5/5

### Questionnaire « Vaccination »

21) Vous êtes-vous déjà fait vacciner contre la grippe auparavant ?

- oui, l'année dernière    oui, il y a au moins 2 ans    non, jamais

22) Si vous ne vous êtes jamais fait vacciner ou pas fait vacciner cette année, pourriez-vous préciser pourquoi ? (*plusieurs réponses possibles*)

Par manque d'information

- je n'ai pas été informé(e) de la nécessité de le faire  
 le vaccin ne m'a pas été proposé

Par réticence au vaccin

- je n'ai pas confiance dans les vaccins en général  
 il m'a été déconseillé(e) par mon médecin traitant  
 il a été déconseillé par les médias (internet, télévision...)

Le vaccin est inutile

- la grippe est une maladie non grave  
 le vaccin ne protège pas bien  
 je suis suffisamment protégé(e) par mes défenses naturelles  
 il existe des traitements efficaces contre la grippe

Problème d'organisation

- je n'ai pas d'ordonnance  
 je n'ai pas le temps d'aller chez le médecin pour me faire vacciner  
 le vaccin est trop cher  
 j'y ai pensé trop tôt ou trop tard  
 je n'ai pas pu faire le vaccin car j'étais malade

La vaccination n'est pas indiquée dans mon cas

- je suis trop jeune  
 je suis enceinte  
 je prends déjà un traitement homéopathique contre la grippe

Par peur

- j'ai peur des aiguilles  
 j'ai peur d'être malade à cause du vaccin (grippe, effets indésirables)

Autres

.....

23) L'année prochaine, vous comptez :

- vous faire vacciner                       ne pas vous faire vacciner                       ne sais pas encore

Nous vous remercions du temps que vous avez consacré à ce questionnaire et de votre participation. Si vous avez des questions, n'hésitez pas, nous restons à votre disposition.

## Annexe 2

Quid de la vaccination dans une population de patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques

Auteurs : Haybrard J.\*(1) ; Minarelli H.(2) ; Wabont G.(1) ; Rousselière C.(1) ; Philippe P.(2) ; Décaudin B.(1) ; Cortet B.(2) ; Flipo R.-M.(2) ; Odou P.(2)

(1) Institut de pharmacie, CHU Lille, France

(2) Clinique de rhumatologie, CHU de Lille, France.

Les b-DMARDs (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs) font partie des traitements de référence des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Face au sur-risque infectieux, des recommandations vaccinales sont émises pour ces traitements. Les objectifs du présent travail étaient de faire un état des lieux du calendrier vaccinal (CV) ainsi que d'identifier les croyances sur la vaccination (VaC).

Etude descriptive, prospective et monocentrique réalisée à l'aide d'un auto-questionnaire. Inclusion : janvier-mai 2017. Critères d'inclusion : diagnostic confirmé de RIC et traitement par un b-DMARDs.

155 questionnaires ont été recueillis : 61% en hôpital de jour et 39% en consultation. Sex ratio H/F= 0,3. L'âge de la population était de  $53 \pm 13$ ans. 53% des patients souffraient de polyarthrite rhumatoïde et 43% de spondyloarthropathies. L'ancienneté du RIC était de  $17 \pm 11$  ans. 14% des patients étaient à jour des VaC, 47% vaccinés contre la grippe, 21% à jour des VaC obligatoires. Cependant, 63% des patients pensaient avoir leur CV à jour. Dans la population se pensant à jour (n=97), 36% des patients pensaient que la VaC est très utile, 20% que cela dépendait du vaccin, 2% qu'elle était inutile et 1,3% qu'elle était dangereuse. Parmi les raisons d'un CV à jour, on retrouvait 68% des patients qui disaient suivre des conseils du médecin, 64% car la VaC est un acte important et 26% des patients se vaccinaient pour ne pas contaminer leur entourage. Pour les patients reconnaissant ne pas être à jour, on observait 52% d'oubli, 32% de peur des effets indésirables, 24% par crainte des produits toxiques contenus dans les vaccins, 8% ne croyaient pas en la VaC, 8% ne comprenaient pas bien son objectif et 8% ont décidé de ne pas se vacciner suite à des reportages. 12% des patients pensaient que la VaC en général, était contre-indiquée avec leur état de santé et seulement 9% connaissaient la notion de vaccins vivants contre-indiqués avec leur b-DMARDs.

Cette étude montre qu'une majorité des patients pense avoir un CV à jour, mais peu le sont réellement, laissant penser que le CV de l'immunodéprimé (ID) est mal compris, bien que les patients rapportent suivre les recommandations de leur médecin. A peine la moitié des patients est vaccinée contre la grippe, ce qui est inquiétant pour une population à risque.

Ce travail montre bien la méconnaissance des patients sur les recommandations du CV et la multitude des croyances autour de la vaccination. Parmi les actions identifiées, il semble important de mettre à disposition des patients des outils d'aide à la compréhension des objectifs vaccinaux, par exemple mettre à disposition un CV schématisé et dédié à l'ID. Optimiser le suivi du CV, par exemple en créant un dossier dédié à la vaccination dans le dossier patient et en améliorant les transmissions entre la ville et l'hôpital ; tout en veillant à identifier les croyances, afin d'avoir un discours adapté et motivant.

MESH : vaccination, rhumatisme, thérapie biologique.

Annexe 3 : Grille d'évaluation STROBE (59) page 1/2

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Annexe 3 : Grille d'évaluation STROBE (59) page 2/2

<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).



**AUTEUR : Nom : MINARELLI - DUBEAUX      Prénom : Hélène**

**Date de Soutenance : 16 mai 2018**

**Titre de la Thèse : Couverture vaccinale antigrippale des rhumatismes inflammatoires chroniques sous traitement biologique et motifs de non-vaccination**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : vaccination antigrippale, biothérapie, rhumatisme**

**Résumé :**

La maladie et les traitements des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sous biothérapie sont responsables d'une majoration de leur risque infectieux. La vaccination notamment celle antigrippale est donc particulièrement recommandée pour ce groupe de patients. Cependant, on observe un taux de vaccination d'environ 40 % dans la littérature. Nous avons étudié par autoquestionnaire le statut vaccinal antigrippal et les raisons de non-vaccination des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sous biothérapie dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille. Cette étude nous a permis de mettre en évidence un taux globalement satisfaisant de 47 % de couverture vaccinale dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille. Un lien significatif a été mis en évidence entre le taux de vaccination antigrippal d'une part et l'âge supérieur à 65 ans ( $p=0,017$  / IC=95%), l'antécédent personnel de grippe ( $p=0,008$  / IC=95%) ou la vaccination antipneumococcique ( $p=0,002$  / IC=95%) d'autre part. Les motifs de non-vaccination les plus retrouvés étaient la réticence générale aux vaccins (31%), l'inutilité du vaccin antigrippal (21%) et la crainte des effets secondaires (19%). La principale différence avec les données de la littérature est la réticence aux vaccins, apparaissant clairement comme première raison alors que c'est le défaut d'information qui était évoqué principalement dans les autres études. C'est ici la preuve de l'expansion du phénomène d'hésitation vaccinale, responsable d'une moins bonne prise en charge de nos patients. Ces résultats montrent l'importance de la qualité de l'information et de la manière de le faire par les professionnels de santé. D'autres pistes d'amélioration sont possibles avec la disponibilité des vaccins directement chez le médecin traitant, la vaccination possible par l'infirmier ou le pharmacien ou encore un meilleur système de rappel et d'exonération des frais de vaccination. Toutes ces mesures qui pourraient contribuer à améliorer la couverture vaccinale antigrippale dans cette population à risque de complication seraient bénéfiques pour la santé de nos patients.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur FLIPO**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur LAUNAY, Monsieur le Professeur BERKHOUT, Madame le Docteur PHILIPPE**