



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluations de la couverture vaccinale en oncologie et
impact d'un rappel des recommandations vaccinales : études
multicentriques en hôpital de jour.**

Présentée et soutenue publiquement le 11 janvier 2021 à 18h00
au Pôle formation
par **Pierre Rivière**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine Faure

Monsieur le Docteur David Pasquier

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Sophie Panaget

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

Liste des abréviations :

- CHB : Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des libertés
- COL : Centre Oscar Lambret
- DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
- HDJ : Hôpital De Jour
- INVS : Institut National de Veille Sanitaire
- AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

Table des matières

Résumé	6
Introduction.....	7
1. Chimiothérapie et immunosuppression.....	7
2. Types de vaccins	7
3. Recommandations vaccinales en France.....	7
3.1. Recommandations vaccinales en population générale.....	7
3.2. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) chez les patients immunodéprimés	8
3.3. Recommandations vaccinales pour les patients en cours de chimiothérapie	8
3.3.1. Grippe saisonnière.....	8
3.3.2. Pneumocoque.....	9
3.3.3. Contre-indications vaccinales.....	9
3.4. Vaccination de l’entourage du patient sous chimiothérapie	9
3.4.1. L’entourage immédiat	9
3.4.2. Le personnel soignant	10
4. Quand vacciner les patients sous chimiothérapie ?.....	10
5. Données épidémiologiques	11
5.1. La grippe saisonnière.....	11
5.2. Le pneumocoque	11
6. Revue de la littérature.....	11
Matériel et méthodes.....	13
1. Initiation du travail	13
2. Mise en place du travail	13
2.1 Objectifs.....	13
2.2 Critères d’inclusion et d’exclusion	13
2.3 Questionnaire	14
2.4 Plan réglementaire	14
2.5 Recueil des données	15
2.6 Estimation du nombre de patients.....	15
3. Déroulement du travail	15
3.1 CANVAX1	15

3.2 Rappel des recommandations vaccinales et remise du protocole	15
3.3 CANVAX2	16
4. Analyse statistique	16
Résultats	17
1. Diagramme de flux des études	17
2. Description des populations des études	17
3. Analyse descriptive CANVAX1 et CANVAX2	24
4. Facteurs explicatifs de la couverture vaccinale	26
5. Impact du rappel des recommandations vaccinales	27
5.1. Test de comparaison de deux proportions	28
5.2. Modèle logistique expliquant le statut vaccinal selon l'étude (i.e. avant/après rappel des recommandations vaccinales)	28
Discussion	30
1. Résultats épidémiologiques descriptifs	30
1.1 Vaccination DTP	30
1.2 Vaccination antigrippale	30
1.3 Vaccination antipneumococcique	30
1.4 Question sur l'entourage	31
2. Impact du rappel des recommandations vaccinales	31
3. Choix méthodologiques	33
3.1 Inclusion des patients hors chimiothérapie	33
3.2 Non-réévaluation au COL	33
4. Forces et faiblesses	34
4.1 Forces du travail	34
4.2 Faiblesses du travail	34
5. Ouverture	35
5.1 Améliorer la couverture vaccinale	35
5.2 Perspectives	36
Conclusion	38
Références	39
Annexes	42
Valorisation du travail	48

Résumé

Introduction : malgré les recommandations vaccinales du Haut Conseil de Santé Publique, la couverture vaccinale des patients immunodéprimés demeure faible. Les études de couverture vaccinale sont rares et peu de données sont disponibles. Par ailleurs, les médecins sont aussi demandeurs de formations professionnelles sur la vaccination. Dans ce contexte, nous avons mis en place deux études de couverture vaccinale avant et après un rappel des recommandations vaccinales avec remise d'un protocole de vaccination. L'objectif principal était d'évaluer la couverture des patients d'oncologie médicale en hôpital de jour sur une semaine, l'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de ce rappel des recommandations vaccinales et d'améliorer les pratiques.

Matériel et méthodes : la première étude CANVAX1 s'est déroulée la semaine du 02/12/2019 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, au Centre Oscar Lambret et au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer. Un questionnaire était rempli par le médecin pour évaluer la couverture vaccinale contre le DTP, la grippe et le pneumocoque. Sur 500 patients incluables, 272 ont été inclus. Le rappel des recommandations vaccinales auprès des médecins a eu lieu début janvier 2020 au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer et fin janvier 2020 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Il n'a pas pu avoir lieu au Centre Oscar Lambret en raison de la pandémie de COVID-19. La réévaluation (CANVAX2) a eu lieu début mars 2020 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille et au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer où 156 patients ont été inclus sur les 210 incluables.

Résultats : pour CANVAX1, la couverture vaccinale était de 37,1 % pour le DTP, 42,6 % pour la grippe et 11,8 % pour le pneumocoque. Pour CANVAX2, la couverture vaccinale était de 38,5 % pour le DTP, 55,1 % pour la grippe et 15,4 % pour le pneumocoque. Le rappel des recommandations vaccinales permettait d'améliorer la couverture vaccinale de la grippe de manière significative mais avec des facteurs confondants. Il n'y avait pas d'amélioration significative de la couverture vaccinale contre le pneumocoque.

Conclusion : ces deux études mettent en évidence des couvertures vaccinales insuffisantes mais comparables avec les données de la littérature. L'impact précoce du rappel des recommandations vaccinales sur ces dernières semble peu évident. La mise en place d'une coopération renforcée entre oncologue et infectiologue pourrait permettre d'améliorer les pratiques.

Introduction

1. Chimiothérapie et immunosuppression

L'immunosuppression induite par la chimiothérapie est très variable selon l'âge, la tumeur et le type de produit administré. On observe une diminution du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes, en particulier des lymphocytes TCD4 (1). On constate également une baisse des IgM et IgA, mais peu des IgG. A l'arrêt de la chimiothérapie, les taux se normalisent généralement entre 3 et 6 mois (plus rapidement pour les lymphocytes B que les T). Cela impacte donc les vaccinations faites avant et pendant la chimiothérapie. En pratique, la question de la vaccination doit idéalement être abordée dès que possible dans la prise en charge du patient.

2. Types de vaccins

Il existe deux types de vaccins :

- Les vaccins vivants atténués qui contiennent un agent infectieux actif dont la virulence a été diminuée. Ainsi, ils n'entraînent pas de maladie ou seulement des manifestations bénignes chez l'immunocompétent. Toutefois, ils sont contre-indiqués chez le patient sous chimiothérapie et jusqu'à six mois après la fin du traitement en raison du risque de maladie vaccinale.
- Les vaccins inactivés qui contiennent des agents infectieux (ou une toxine produite par ceux-ci) tués grâce à un produit chimique ou par la chaleur. Ils sont donc totalement inoffensifs, mais restent capables de susciter une réponse immunitaire.

Les différents types de vaccins sont présentés en annexe 1.

3. Recommandations vaccinales en France

3.1. Recommandations vaccinales en population générale

En France, il existe des vaccinations obligatoires et recommandées en population générale. Le calendrier vaccinal obligatoire comporte depuis 2018 en plus de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite, l'*Haemophilus influenzae* B, la coqueluche, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le méningocoque C et le pneumocoque. L'ensemble des recommandations générales est synthétisé dans le tableau présent en annexe 2.

3.2. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) chez les patients immunodéprimés

Malgré les recommandations vaccinales du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (2), la couverture vaccinale en France demeure faible. Les personnes immunodéprimées ou aspléniques sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes (3). Il en est de même pour les patients en cours de chimiothérapie pour un cancer. Dans ce contexte, le Haut Conseil de Santé Publique a établi des recommandations vaccinales spécifiques pour les patients immunodéprimés.

La vaccination des personnes immunodéprimées et/ou aspléniques est un moyen qui reste sous-utilisé pour la prévention du risque infectieux dans ces populations à risque.

Les médecins, généralistes et spécialistes ont pour mission de vacciner ces patients et leur entourage, si possible au cours de consultations dédiées.

La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, de préférence avant la mise en route du traitement immunosuppresseur.

De façon générale, les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunosuppression. Les vaccins recommandés sont d'une part ceux du calendrier vaccinal en vigueur comme pour la population générale et d'autre part des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression (grippe et pneumocoque en particulier).

Tout doit être fait pour améliorer la couverture vaccinale de ces patients afin de diminuer la morbi-mortalité liée aux infections à prévention vaccinale.

3.3. Recommandations vaccinales pour les patients en cours de chimiothérapie

En plus des recommandations vaccinales de la population générale s'ajoute la vaccination contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque.

3.3.1. Grippe saisonnière

Il convient de vacciner le patient à l'automne, dès que le vaccin est disponible et en période endémique, soit une injection par an.

Une revaccination est recommandée à au moins un mois d'intervalle en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie (avis d'experts).

3.3.2. Pneumocoque

Le schéma vaccinal recommandé chez les personnes en cours de chimiothérapie est le suivant : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins 2 mois après. Chez les personnes immunodéprimées, le vaccin non conjugué est moins immunogène que le vaccin conjugué. Cependant le vaccin non conjugué confère une protection plus large (23 sérotypes) que le conjugué (13 sérotypes). Le vaccin conjugué réduit le portage, pas le non conjugué.

Un rappel est à administrer 3 mois après la fin de la chimiothérapie chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque : une dose de vaccin conjugué suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent dans un délai minimum de deux mois. Cette stratégie permet de couvrir 75% des souches impliquées dans les infections invasives.

3.3.3. Contre-indications vaccinales

Comme indiqué ci-dessus, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués au cours de la chimiothérapie et dans les 3 à 6 mois suivant la fin du traitement. Par ailleurs, la prise pendant plus de deux semaines de 10mg/jour de prednisone et les bolus de corticoïdes contre indiquent l'administration de vaccins vivants atténués pour une durée de 3 mois.

3.4. Vaccination de l'entourage du patient sous chimiothérapie

L'entourage est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée. En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, il est fortement recommandé :

- De vacciner leur entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade...) (4).
- De vérifier et mettre à jour si besoin la vaccination des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge.

3.4.1. L'entourage immédiat

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- La rougeole et par extension contre les oreillons et la rubéole en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales ;
- La grippe saisonnière en contre-indiquant la vaccination par le vaccin vivant atténué ;
- La varicelle en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la

personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

3.4.2. Le personnel soignant

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- La rougeole et par extension contre les oreillons et la rubéole en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales ;
- La coqueluche : à l'occasion d'un rappel de DTP ou avec un délai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel
- La grippe saisonnière ;
- La varicelle en l'absence d'immunisation antérieure et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

4. Quand vacciner les patients sous chimiothérapie ?

Il n'y a pas aujourd'hui de données consensuelles sur la période durant laquelle la vaccination permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale. Trois études ont été publiées avec des résultats contradictoires :

- L'étude de Meerlveld-Eggink A, *et al.* (5) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie retrouvait une meilleure immunogénicité dans le groupe vacciné à J4 de la cure par rapport à celui vacciné à J16 de la cure.
- Celle de Ortbals DW, *et al.* (6) était en faveur d'une vaccination à distance de la cure. En effet le taux de séroconversion était plus élevé chez les patients vaccinés entre deux cures que chez ceux vaccinés le jour de la cure.
- Enfin l'étude de Puthillah A, *et al.* (7) chez des patients atteints d'un cancer du côlon sous chimiothérapie ne retrouvait pas de différence de séroconversion que la vaccination ait lieu le jour de la cure ou entre deux cures.

C'est pourquoi le HCSP recommande que la vaccination soit faite, si possible, au moins 10 jours avant le début de la chimiothérapie. Pour les patients déjà sous chimiothérapie la vaccination est faite de préférence entre 2 cures. A l'arrêt de la chimiothérapie, il est préconisé d'attendre au moins 3 mois (tumeur solide) voire 6 mois (hémopathies malignes) pour l'administration de vaccins vivants. Une injection de rappel pour les vaccins du calendrier vaccinal est à effectuer 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (2).

Les recommandations des sociétés savantes américaines recommandent elles une vaccination au moins deux semaines avant le début de la chimiothérapie ou trois mois après la fin du traitement. Les vaccins vivants atténués doivent être administrés 4 semaines avant de débiter la chimiothérapie ou 3 mois après la restauration immunitaire (8).

La société italienne d'oncologie médicale recommande de vacciner les patients contre la grippe saisonnière jusqu'à cinq ans après la fin du traitement de chimiothérapie. Après cette période, les recommandations pour la population générale s'appliquent (9).

5. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont peu nombreuses. Elles concernent surtout la grippe et le pneumocoque. Par ailleurs, elles sont souvent regroupées avec l'hématologie et il n'y a que peu d'information sur le type de chimiothérapie administré.

5.1. La grippe saisonnière

En oncologie, la couverture vaccinale est faible, de l'ordre de 30 %. Les facteurs associés à cette faible couverture vaccinale sont : un âge supérieur à 65 ans, des oncologues insuffisamment informés et des doutes sur l'efficacité de la vaccination de la part du médecin. Pourtant 15 à 20 % des patients présentant une grippe nécessitent une hospitalisation (3). Il a également été montré en plus de taux d'hospitalisation plus élevé chez les immunodéprimés, des taux de mortalité allant jusque 50 % et des retards dans le calendrier de chimiothérapie. Une méta-analyse a montré une diminution de 70 % de l'incidence des syndromes grippaux chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés (10). De plus une étude rétrospective chez 1225 patients atteints d'un cancer colorectal sous chimiothérapie retrouvait moins de pneumopathies, une mortalité à un an inférieure et moins d'interruptions de traitement chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés (11).

5.2. Le pneumocoque

Pour la vaccination contre le pneumocoque, le risque relatif d'infection invasive à pneumocoque chez un patient atteint d'un cancer solide sous chimiothérapie varie de 5 (12) à 23 (13) selon les études.

6. Revue de la littérature

Avant ce travail, plusieurs études s'étaient intéressées à la vaccination des patients atteints d'un cancer notamment pour la grippe et le pneumocoque.

Toutes ces études ont montré une couverture vaccinale insuffisante des patients sous chimiothérapie aussi bien pour la grippe que le pneumocoque (11,14–25). La couverture vaccinale contre la grippe se situait aux alentours de 30 %, celle contre le pneumocoque variait le plus souvent entre 5 et 15 %.

Même avec une couverture vaccinale insuffisante contre le pneumocoque, *Sangil et al.* ont pourtant montré une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de 20 à 8 /100 000 habitants (15).

Comme évoqué ci-dessus, la lecture interprétative de cette littérature est rendue difficile par l'absence de distinction des patients d'oncologie et d'hématologie et l'absence du protocole de chimiothérapie dans ces études.

Alkan et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs d'une amélioration de l'application des recommandations vaccinales : le degré d'expérience médicale, les connaissances et le temps de visite par patient étaient associés à une meilleure application (18).

Les études effectuées en médecine générale mettent en évidence l'existence d'un sentiment de solitude des généralistes qui considèrent que le souci de la vaccination incombe plus à l'oncologue médical qu'au généraliste (17). Pourtant une bonne communication avec le généraliste semble essentielle à l'adhésion du patient (16). Dans leur étude *Glavier et al.* préconisent deux mesures : d'une part l'ajout d'un calendrier vaccinal spécifique du patient sous chimiothérapie adressé par l'oncologue au médecin traitant et d'autre part l'amélioration de l'information des patients (20).

Ainsi beaucoup d'auteurs semblent favorables à la mise en œuvre des recommandations professionnelles et à la réalisation de programmes éducationnels auprès des médecins (16,19,20).

Si *Poeppel et al.* retrouvent une couverture vaccinale antigrippale faible (16), leur étude montre néanmoins que l'ajout d'une consultation dédiée permet d'augmenter l'adhésion du patient à la vaccination.

Dans leur étude publiée en 2015, *Toleman et al.* (14) s'intéressaient à l'impact d'une mise en place des recommandations vaccinales dans un centre de lutte contre le cancer. La mise en œuvre de recommandations vaccinales a permis d'augmenter les couvertures vaccinales contre le pneumocoque mais pas contre la grippe. Si l'étude était positive un an après lors de la première réévaluation, elle était négative à deux ans lors de la deuxième réévaluation.

L'importance de la couverture vaccinale des patients sous chimiothérapie et son augmentation afin de diminuer la morbi-mortalité des malades semblent donc incomber à tous les acteurs intervenant dans la prise en charge du patient.

Matériel et méthodes

1. Initiation du travail

Afin d'évaluer la couverture vaccinale des patients en cours de traitement dans les Hauts-de-France, nous avons décidé de mettre en place deux études observationnelles descriptives prospectives sur une semaine en hôpital de jour au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, au Centre Oscar Lambret (COL) et au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer (CHB). La première étude se nomme CANVAX1. La deuxième étude CANVAX2 a été réalisée à distance d'un rappel des recommandations vaccinales auprès des oncologues de chaque centre et après la remise d'un protocole de vaccination.

2. Mise en place du travail

2.1 Objectifs

Dans ce contexte de faible couverture vaccinale associée à un manque de données épidémiologiques, nous nous sommes intéressés à la couverture vaccinale des patients en cours de traitement oncologique dans les Hauts-de-France. Même si les recommandations vaccinales concernent les patients sous chimiothérapie, nous nous sommes également penchés sur les autres traitements médicaux du cancer pour deux raisons : d'une part ces traitements peuvent également être immunosuppresseurs et d'autre part les patients peuvent avoir reçu ou être amenés à recevoir des traitements de chimiothérapie dans les suites de leur prise en charge.

L'objectif principal de ce travail est d'obtenir une évaluation de la couverture vaccinale des patients en cours de traitement dans trois centres ayant des caractéristiques différentes : un CHU, un centre de lutte contre le cancer et un centre Hospitalier périphérique. Nous avons donc décidé de mener notre travail au CHU de Lille, au COL et au CHB.

Les objectifs secondaires de ce travail sont :

- La réévaluation de la couverture vaccinale à distance d'un rappel des recommandations vaccinales auprès des oncologues de ces hôpitaux.
- Amener une réflexion dans le but d'améliorer les pratiques.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient définis comme tels : tout patient majeur en cours de traitement oncologique se présentant en hôpital de jour (HDJ) durant les deux semaines d'évaluation.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient mineur.
- Opposition du patient.
- Absence de traitement oncologique.

2.3 Questionnaire

Durant chaque semaine d'évaluation et pour chaque patient incluable dans ces études, un questionnaire était remis aux médecins d'hôpital de jour. Le questionnaire était rempli par le médecin avec l'aide du dossier médical et avec celle du patient en cas de données manquantes.

Ce questionnaire évalue au niveau oncologique : l'âge, le sexe, le Performance Status de l'OMS (annexe 3), le type histologique de cancer, son stade (localisé ou métastatique), l'organe primitif et le traitement oncologique en cours (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie).

Concernant l'évaluation des vaccinations, ce questionnaire évaluait si les vaccinations du patient étaient à jour contre le DTP (dernier rappel), la grippe saisonnière et le pneumocoque. Une question évaluait la prise de contact avec l'entourage afin de mettre à jour les vaccinations. Après réflexion, nous avons décidé que l'évaluation de la couverture vaccinale serait déclarative. En effet l'étude HEMAVAC (21) a montré une meilleure fiabilité de l'interrogatoire du patient par rapport au carnet de santé. Dans cette étude, l'interrogatoire du patient était aussi fiable qu'un score tripartite comportant l'interrogatoire du patient, l'interrogatoire du médecin et la consultation du carnet de santé ou vaccination. Il n'était pas possible de mettre la réponse « ne sait pas ». Il était demandé au médecin de trancher en cas de doute notamment à l'aide d'un indigage du type : « avez-vous reçu une vaccination DTP durant ces dix dernières années ? » ou pour le pneumocoque : « Vous souvenez-vous avoir effectué deux vaccinations à deux mois d'intervalle ? ». S'il n'était pas possible de trancher, il était décidé de prendre l'hypothèse la plus péjorative à savoir que le patient n'était pas vacciné et ce pour les deux études. Notre questionnaire est disponible en annexe 4.

2.4 Plan réglementaire

Les deux études ont été approuvées par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de chaque centre. Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite pour chaque étude. La non-opposition du patient était recherchée avant chaque inclusion et une note d'information lui était remise.

2.5 Recueil des données

A la fin de chaque semaine d'évaluation, les questionnaires étaient collectés au niveau de la DRCI de chaque centre. Chaque patient était ensuite anonymisé afin d'intégrer une base de données et permettre l'analyse statistique.

2.6 Estimation du nombre de patients

Une estimation du nombre de patients se présentant en HDJ dans les différents centres a été réalisée en amont. Les différents centres ont été contactés et un calcul du nombre de sujets moyens se présentant en HDJ sur une semaine a été réalisé. Ainsi, il était estimé que sur une semaine 100 patients se présentaient en HDJ au CHB, 110 au CHU et 290 au COL. Nous espérons une inclusion de 50 % des malades par semaine d'évaluation.

3. Déroulement du travail

3.1 CANVAX1

La première étude de couverture vaccinale CANVAX1 s'est déroulée sur une semaine : la semaine du 2 décembre 2019 au 6 décembre 2020 inclus dans les trois centres. Ainsi 500 patients étaient potentiellement incluables.

3.2 Rappel des recommandations vaccinales et remise du protocole

En raison de la pandémie de COVID-19, la réalisation du rappel des recommandations vaccinales n'a pas pu être optimale. En effet, nous prévoyions la réalisation d'un rappel avec la présentation d'un diaporama d'une quinzaine de minutes sur les recommandations vaccinales du patient sous chimiothérapie du HCSP et avec la présentation des résultats de CANVAX1 par centre puis une série d'échanges avec les médecins présents.

Ce rappel a eu lieu au CHB le 08 janvier 2020 avec tous les internes et les médecins seniors prenant en charge des patients en hôpital de jour. Elle a eu lieu le 28 janvier 2020 au CHU de Lille également avec tous les médecins présents en hôpital de jour. Malheureusement ce rappel n'a pu avoir lieu au COL et le rappel a été remplacé par un mail d'information avec les résultats de CANVAX1 transmis à l'ensemble des médecins du centre via une mailing list. À la suite de ces présentations et en document attaché au mail pour le COL, nous avons transmis un protocole de vaccination du patient sous chimiothérapie au personnel médical. Ce protocole a été validé par l'équipe d'infectiologie du CHU de Lille. Il est joint en annexe 5. Le rappel des recommandations vaccinales a été réalisé plus tard en juin 2020 sous la forme de deux visio-conférences.

3.3 CANVAX2

Notre deuxième étude de couverture vaccinale a pour nom CANVAX2. Elle consistait en une nouvelle évaluation de la couverture vaccinale des patients en cours de traitement sur une semaine à distance du rappel et la remise du protocole de vaccination.

Ainsi CANVAX2 s'est déroulée sur une semaine en mars 2020 : la semaine du 02 mars 2020 au 06 mars 2020 inclus au CHB et la semaine du 09 mars 2020 au 13 mars 2020 inclus au CHU de Lille par commodité.

Malheureusement CANVAX2 prévue au COL la semaine du 06 avril 2020 a été annulée en raison de la pandémie COVID-19.

Ainsi 210 patients étaient potentiellement incluables.

4. Analyse statistique

Les données sont conservées dans un tableur Excel. Les graphiques et analyses statistiques ont été obtenus à l'aide du logiciel R, version 4.0.2. Pour plus de clarté et une meilleure compréhension, le détail des analyses statistiques est présenté avec les résultats.

Résultats

1. Diagramme de flux des études

Le diagramme de flux des études est représenté en figure 1.

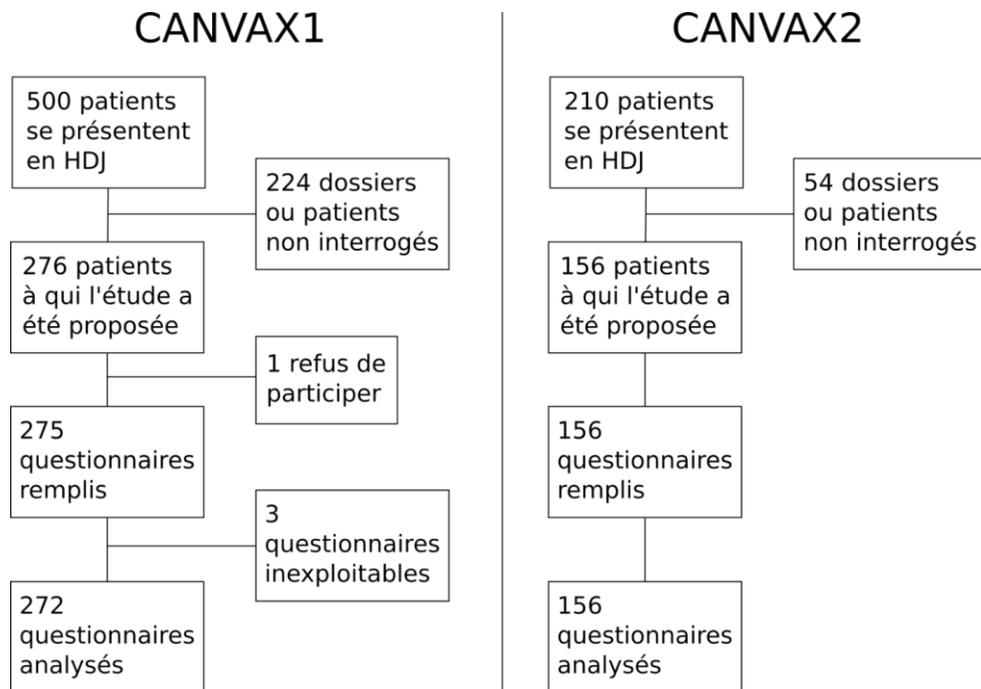


Figure 1 : diagramme de flux des études CANVAX1 et 2

Pour CANVAX1 : sur 500 patients se présentant en HDJ la semaine de CANVAX1, 276 patients ont été interrogés. Un patient a refusé de participer à l'étude. 275 questionnaires ont été récoltés. Parmi eux, 272 étaient exploitables : 67 au CHU, 94 au CHB et 111 au COL.

Pour CANVAX2 : 156 patients ont été inclus. Sur 100 patients incluables, 75 ont été inclus au CHB. Sur les 110 patients incluables au CHU de Lille, 81 ont été inclus. Aucun patient interrogé n'a refusé de participer à l'étude et tous les questionnaires étaient exploitables.

2. Description des populations des études

Le tableau 1 détaille les caractéristiques des patients inclus dans les deux études.

	CANVAX1 (N=272)	CANVAX2 (N=156)
Age (années)		
Effectif	272	156
Moyenne (Ecart-type)	63.4 (11.8)	63.9 (11.3)
Médiane	65.0	65.0
Minimum ; Maximum	21 ; 91	36 ; 87
Age par tranche d'âge (années) [n(%)]		
Effectif	272	156
<65	132 (48.5)	77 (49.4)
≥65	140 (51.5)	79 (50.6)
Sexe [n(%)]		
Effectif	272	156
Femme	143 (52.6)	77 (49.4)
Homme	129 (47.4)	79 (50.6)
Performance Status [n(%)]		
Effectif	272	156
0	103 (37.9)	40 (25.6)
1	141 (51.8)	97 (62.2)
2	28 (10.3)	19 (12.2)
Organe primitif [n(%)]		
Effectif	272	156
Carcinome de primitif inconnu (CAPI)	1 (0.4)	1 (0.6)
Cerveau	0 (0.0)	1 (0.6)
Digestif (DIG)	134 (49.3)	83 (53.2)
Gynécologique (GYNECO)	36 (13.2)	16 (10.3)
ORL	38 (14.0)	22 (14.1)
Os	1 (0.4)	0 (0.0)
Peau	0 (0.0)	1 (0.6)
Plèvre	1 (0.4)	0 (0.0)
Poumon	13 (4.8)	0 (0.0)
Sein	35 (12.9)	25 (16.0)
Tissus mous	2 (0.7)	0 (0.0)
Urologique (URO)	11 (4.0)	7 (4.5)
Type histologique [n(%)]		
Effectif	272	156
Adénocarcinome (ADK)	180 (66.2)	104 (66.7)
Carcinome à cellules claires (CACC)	3 (1.1)	1 (0.6)
Carcinome endométrioïde	1 (0.4)	0 (0.0)
Carcinome épidermoïde (CE)	54 (19.9)	26 (16.7)
Carcinome hépatocellulaire (CHC)	0 (0.0)	1 (0.6)
Carcinome indifférencié	1 (0.4)	0 (0.0)
Carcinome neuroendocrine (CNE)	2 (0.7)	1 (0.6)
Carcinome papillaire (CP)	1 (0.4)	0 (0.0)

	CANVAX1 (N=272)	CANVAX2 (N=156)
Carcinome peu différencié (CPD)	0 (0.0)	1 (0.6)
Carcinome séreux (CS)	15 (5.5)	8 (5.1)
Carcinome urothélial (CU)	1 (0.4)	2 (1.3)
Carcinosarcome	1 (0.4)	0 (0.0)
Cholangiocarcinome (CC)	5 (1.8)	10 (6.4)
Méningiome	0 (0.0)	1 (0.6)
Mésothéliome	0 (0.0)	1 (0.6)
Sarcome	6 (2.2)	0 (0.0)
Sarcome d'Ewing	1 (0.4)	0 (0.0)
Tumeur Müllérienne	1 (0.4)	0 (0.0)
Stade de la maladie [n(%)]		
Effectif	272	156
Localisé	81 (29.8)	40 (25.6)
Métastatique	191 (70.2)	116 (74.4)
Traitement [n(%)]		
Effectif	272	156
Chimiothérapie (CT)	172 (63.2)	103 (66.0)
Chimiothérapie + Immunothérapie (CT + IT)	0 (0.0)	1 (0.7)
Chimiothérapie + Radiothérapie (CT + RT)	3 (1.1)	0 (0.0)
Chimiothérapie + Thérapie ciblée (CT + TC)	47 (17.3)	25 (16.0)
Hormonothérapie + Thérapie ciblée (HT + TC)	1 (0.4)	0 (0.0)
Immunothérapie (IT)	20 (7.4)	5 (3.2)
Thérapie ciblée (TC)	29 (10.7)	22 (14.1)
Centre [n(%)]		
Effectif	272	156
Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer (CHB)	94 (34.6)	75 (48.1)
Centre Hospitalier universitaire de Lille (CHU)	67 (24.6)	81 (51.9)
Centre Oscar Lambret (COL)	111 (40.8)	0 (0.0)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans les études CANVAX1 et CANVAX2.

On regarde en parallèle les caractéristiques des patients inclus dans CANVAX1 et CANVAX2.

Concernant le nombre de patients inclus : dans CANVAX1, 272 patients ont été inclus : 94 patients venaient du CHB (34,6 %), 67 du CHU de Lille (24,6 %) et 111 du COL (40,8 %). Dans CANVAX2 156 patients ont été inclus : 75 venaient du CHB (48,1 %) et 81 venaient du CHU (51,9 %). Cette différence de répartition s'explique car la réévaluation au COL n'a pu avoir lieu.

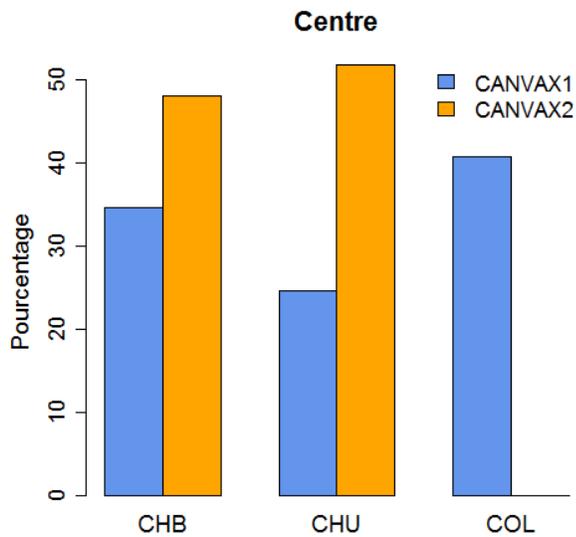


Figure 2 : Diagramme en bâtons représentant la répartition des patients par centre.

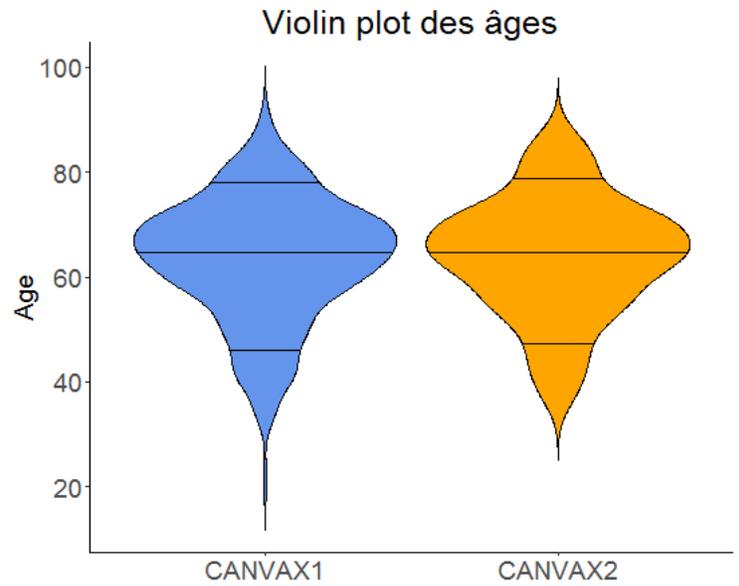


Figure 3 : Violin plot des âges.

Concernant l'âge des participants : dans CANVAX1 et CANVAX2 la médiane d'âge était de 65 ans. La distribution des âges pour les deux études est représentée sur le violin plot (figure 3) avec la médiane, le premier et le neuvième décile.

Concernant la répartition des sexes, elle est homogène dans les deux études. Dans CANVAX1 il y avait 52,6 % de femmes contre 47,4 % d'hommes et dans CANVAX2, 49,4 % contre 50,6 % respectivement.

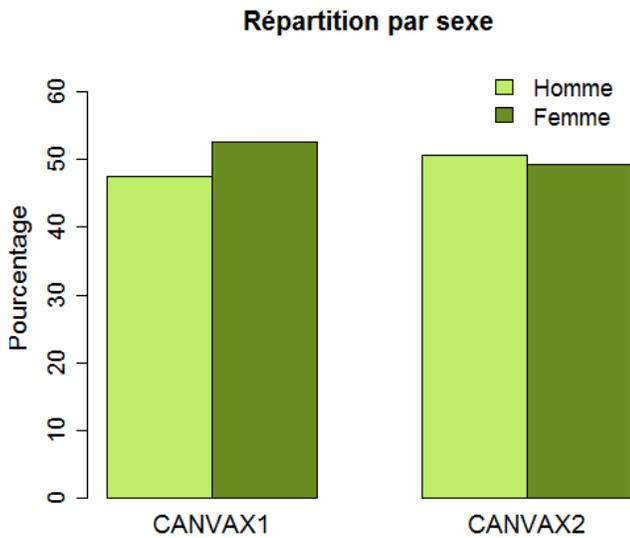


Figure 4 : Diagramme en bâtons représentant la répartition selon le sexe.

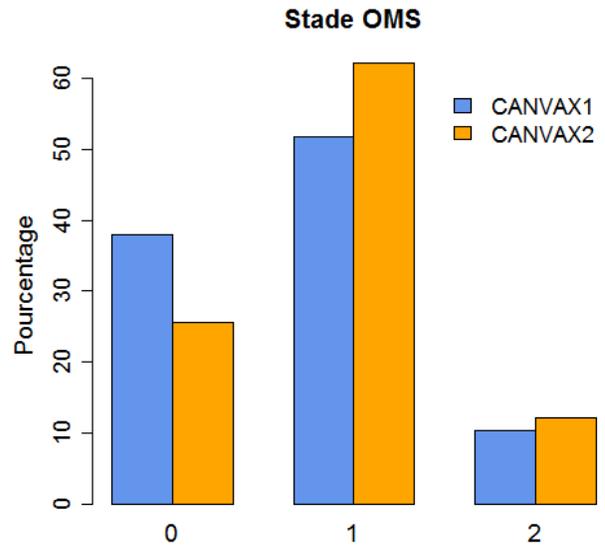


Figure 5 : Diagramme en bâtons représentant la répartition des patients selon le Performance Status de l'OMS

Concernant l'état général des patients, dans CANVAX1 la majorité des patients avait un Performance Status faible (0 dans pour 37,9% et 1 pour 51,8 %) plutôt qu'élevé (2 pour 10,3 %), tout comme dans CANVAX2 où le Performance Status était le plus souvent de 0 ou 1 (respectivement 25,6% et 62,2 %) plutôt que 2 (12,2 %).

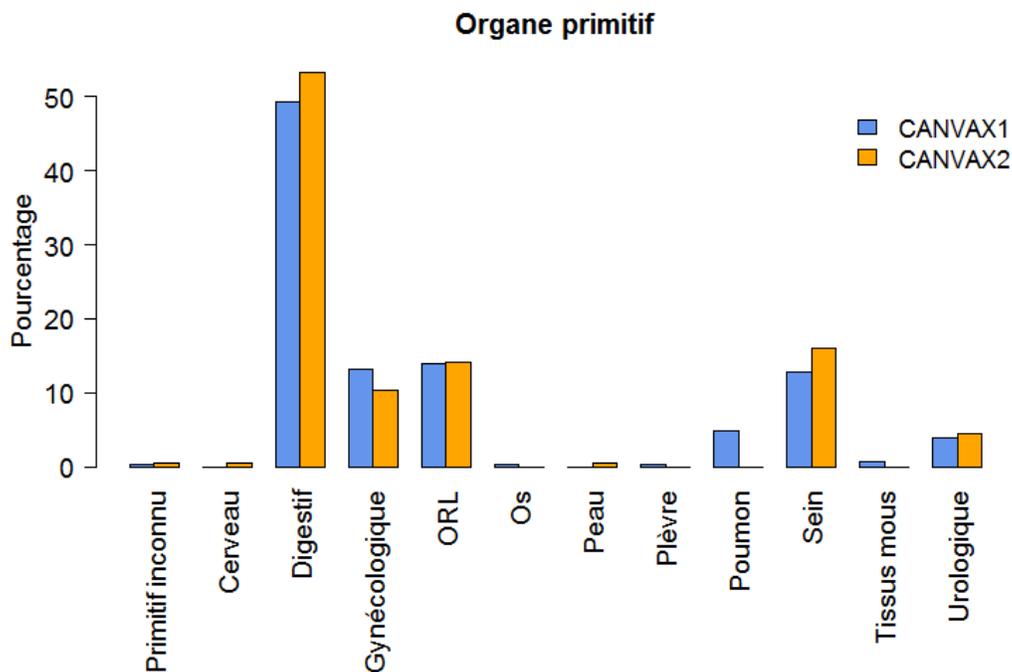


Figure 6 : Diagramme en bâtons représentant la répartition selon l'organe primitif atteint.

Concernant le primitif, dans CANVAX1 le primitif le plus souvent en cause était d'origine digestive (49,3 %) puis ORL (14,0 %), gynécologique (13,2 %), sénologique (12,9 %), pulmonaire (4,8 %) et urologique (4,0 %). Ces données sont superposables à CANVAX2 où le primitif en cause était le plus souvent d'origine digestive (53,2 %) puis sénologique (16 %), ORL (14,1 %), gynécologique (10,3 %) et urologique (4,5 %). A noter qu'aucun patient souffrant d'un cancer pulmonaire n'a été inclus dans CANVAX2. En effet ces patients présents dans CANVAX1 étaient issus du COL.

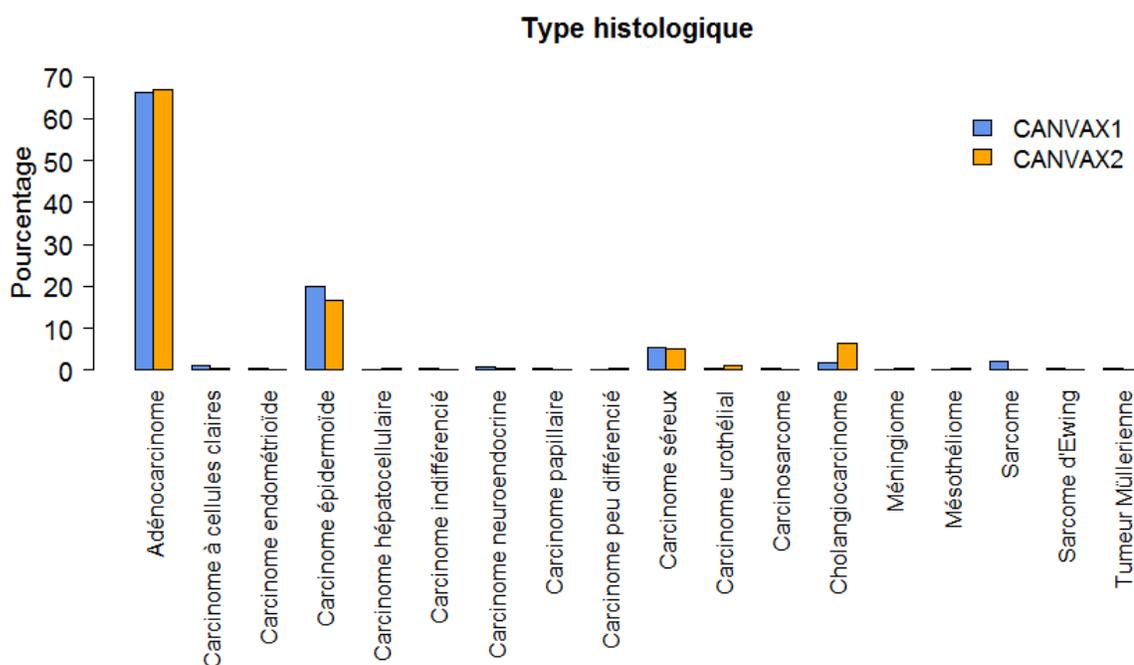


Figure 7 : Diagramme en bâtons représentant la répartition selon le type histologique

Concernant le type histologique, dans CANVAX1 le type histologique le plus souvent représenté était l'adénocarcinome (66,2 %) suivi du carcinome épidermoïde (19,9 %) et du carcinome séreux (5,5 %). Les autres histologies plus rares sont détaillées dans le tableau 1. Dans CANVAX2 l'histologie la plus souvent rencontrée était là encore l'adénocarcinome (66,7 %) suivi sur carcinome épidermoïde (16,7 %) puis le cholangiocarcinome (6,6 %), et le carcinome séreux (5,1 %).

Concernant le stade de la maladie, dans les deux études la majorité des patients avaient un cancer métastatique. Dans CANVAX1, 70,2 % des patients avaient un cancer métastatique contre 29,8 % localisé, et dans CANVAX2 74,4 % contre 25,6 % respectivement.

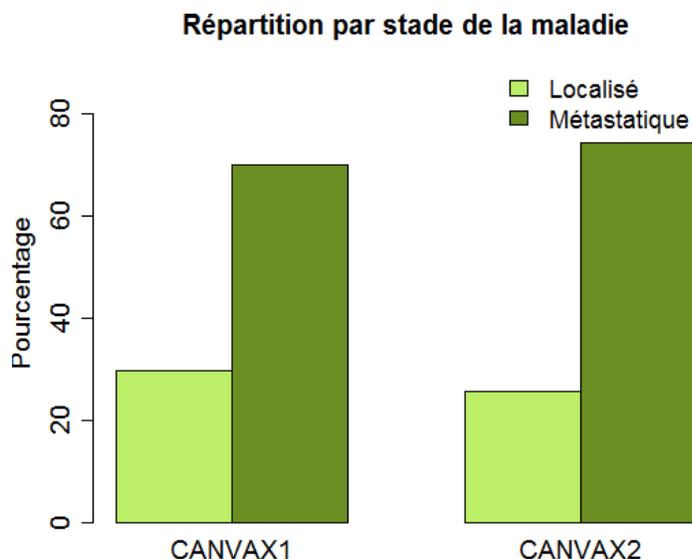


Figure 8 : Diagramme en bâtons représentant la répartition selon le stade de la maladie.

Concernant le traitement, dans CANVAX1 celui-ci était le plus souvent une chimiothérapie seule (CT- 66 %) suivi d'une combinaison de chimiothérapie et thérapie ciblée (CT+TC - 16 %) puis d'une thérapie ciblée seule (TC - 14,1 %). Peu de patients étaient sous immunothérapie (IT - 3,2 %). Dans CANVAX2, le traitement était le plus souvent une chimiothérapie seule (CT - 66 %) suivi d'une combinaison de chimiothérapie et thérapie ciblée (CT + TC 16 %) puis d'une thérapie ciblée seule (TC - 14,1 %). Peu de patients était également sous immunothérapie (IT - 3,2 %).

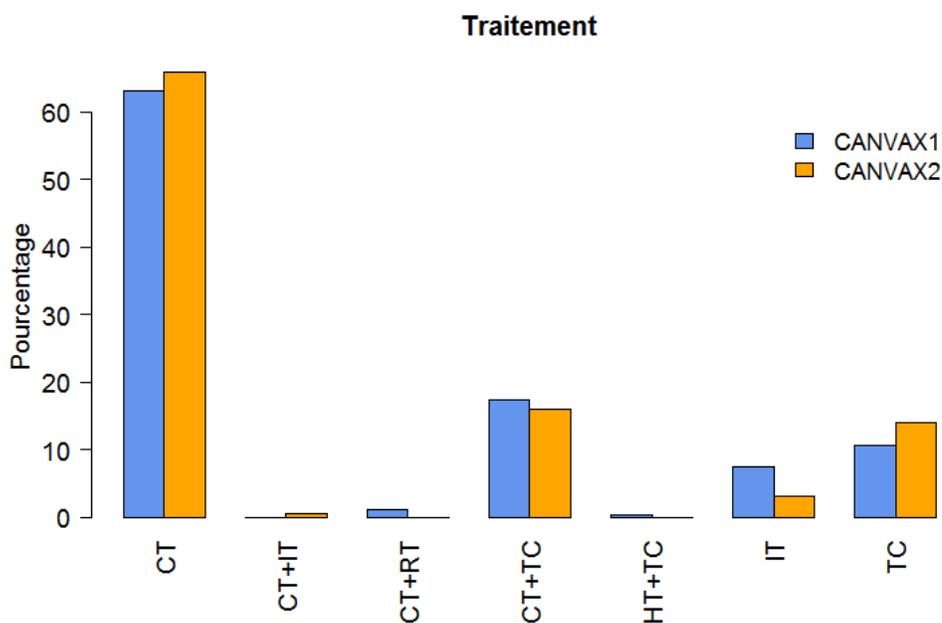


Figure 9 : Traitement des patients inclus dans CANVAX1 et 2

Ces données nous montrent que même si un des centres n'a pas pu participer à la deuxième étude, les patients inclus semblent comparables sur ces différentes caractéristiques.

3. Analyse descriptive CANVAX1 et CANVAX2

Les résultats des couvertures vaccinales de CANVAX1 et 2 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats des couvertures vaccinales des études CANVAX1 et 2

	CANVAX1 (N=272)	CANVAX2 (N=156)
Vaccination DTP [n(%)]		
Effectif	272	156
Oui	101 (37.1)	60 (38.5)
Non	171 (62.9)	96 (61.5)
Vaccination Grippe saisonnière [n(%)]		
Effectif	272	156
Oui	116 (42.6)	86 (55.1)
A l'automne	116 (100.0)	79 (91.9)
Au moins 1 injection	116 (100.0)	86 (100.0)
Revacciné si endémie	0 (0.0)	0 (0.0)
Non	156 (57.4)	70 (44.9)
Vaccination Pneumocoque [n(%)]		
Effectif	272	156
Oui	32 (11.8)	24 (15.4)
Prevenar seul	13 (40.6)	4 (16.7)
Prevenar 13 + Pneumo23	19 (59.4)	20 (83.3)
Non	240 (88.2)	132 (84.6)
Rappel vaccination entourage [n(%)]		
Effectif	272	156
Contacté pour mise à jour	30 (11.0)	36 (23.1)
Non contacté	242 (89.0)	120 (76.9)

Pour l'étude CANVAX1 :

- La couverture vaccinale du DTP était de 37,1 %.
- La couverture vaccinale antigrippale était de 42,6 % et tous les patients avaient reçu une injection à l'automne. Aucun patient n'a reçu deux injections.

- La couverture vaccinale antipneumococcique était de 11,8 % (40,6 % avaient reçu une injection de Prevenar 13 seul et 59,4 % avaient reçu le schéma complet)
- L'entourage de 11 % des patients avait été contacté afin de mettre à jour leurs vaccinations. Les vaccinations effectives n'ont pas été demandées ni vérifiées.

Pour l'étude CANVAX2 :

- La couverture vaccinale du DTP était de 38,5 %.
- La couverture vaccinale antigrippale était de 55,1 % : 91,9 % des patients avaient reçu une injection à l'automne tandis que 8,1 % des patients avaient reçu cette injection en hiver. Aucun patient n'a reçu deux injections.
- La couverture vaccinale antipneumococcique était de 15,4 % (16,7 % avaient reçu une injection de Prevenar 13 seul et 83,3 % avaient reçu le schéma complet).
- L'entourage de 23,1 % des patients avait été contacté afin de mettre à jour leurs vaccinations.

Ces données sont représentées sur la figure 8.

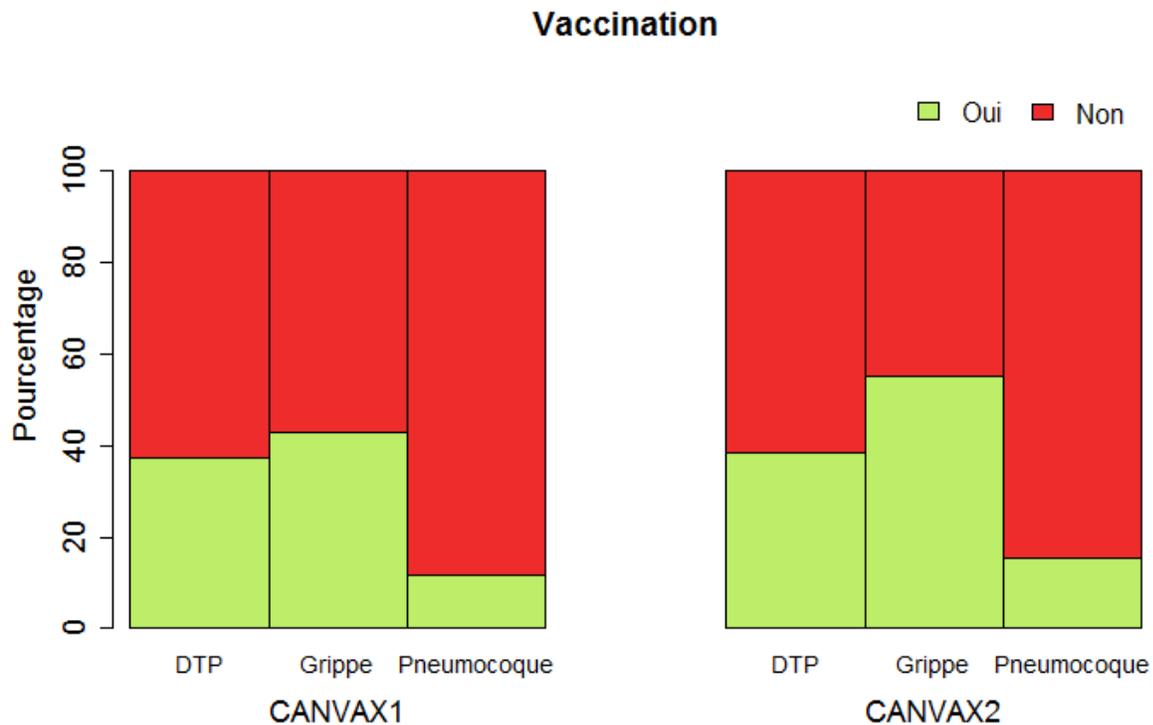


Figure 10 : Couverture vaccinale des patients inclus dans CANVAX1 et 2 pour le DTP, la grippe saisonnière et le pneumocoque

4. Facteurs explicatifs de la couverture vaccinale

On s'intéresse dans un premier temps aux facteurs explicatifs de la couverture vaccinale pour les vaccins de la grippe saisonnière, du pneumocoque, et du DTP.

Pour cela, on fusionne les bases CANVAX1 et CANVAX2. Puis à l'aide d'une régression logistique, on cherche à expliquer le statut de vaccination (1 vacciné, 0 non-vacciné) pour chacun des trois vaccins en fonction des variables explicatives d'intérêt de la base de données : l'âge, le sexe, le Performance Status, l'organe primitif, le type histologique, le stade de la maladie, le traitement reçu et le centre de recrutement.

Une première étape consiste à construire un modèle logistique univarié afin de ne présélectionner qu'un nombre restreint de variables dans l'analyse multivariée. On sélectionne à cette étape les variables explicatives ayant une p-valeur inférieure à 0,20 (20%). Le choix du seuil de significativité de 0,20 est plus souple que le standard à 0,05 (5%) car il s'agit dans un premier temps de présélectionner un plus petit nombre de variables d'intérêt. Le tableau des p-valeurs correspondant à un test de Wald dans un modèle de régression logistique univariée est donné ci-dessous pour chacun des trois vaccins avec en gras les variables significatives à 20% :

Vaccin	Variable	p-valeur	Vaccin	Variable	p-valeur	Vaccin	Variable	p-valeur
Grippe	Age	<0.0001	Pneumo-coque	Age	0.0419	DTP	Age	<0.0001
	Sexe	0.0006		Sexe	0.0992		Sexe	0.8040
	Stade OMS	0.0208		Stade OMS	0.1083		Stade OMS	0.0938
	Organe primitif	0.0019		Organe primitif	0.5562		Organe primitif	0.2806
	Type histologique	0.0075		Type histologique	0.2619		Type histologique	0.3225
	Stade de la maladie	0.0174		Stade de la maladie	0.2250		Stade de la maladie	0.0980
	Traitement	0.0141		Traitement	0.4540		Traitement	0.3906
	Centre	0.0886		Centre	<0.0001		Centre	0.6115

Pour le fait d'être vacciné contre la grippe saisonnière, toutes les variables sont significatives à 20%, tandis que pour le pneumocoque seuls l'âge, le sexe, le Performance Status et le centre le sont. Enfin pour le DTP seuls l'âge, le Performance Status et le stade de la maladie sont significatifs.

Certaines variables étant corrélées entre elles, on ne s'attend pas à ce que toutes sortent significatives dans un modèle multivarié.

Pour construire notre modèle multivarié, on doit procéder à une sélection de variables explicatives à inclure dans notre modèle de régression. Une procédure standard est la procédure automatique de sélection pas-à-pas « Stepwise » basée sur le critère des p-valeurs. Elle consiste à partir d'un modèle sans variable explicative, puis à chaque étape parmi les variables significatives, d'inclure celle qui est la plus significative, et également parmi les variables potentiellement devenues non-significatives de retirer celle la moins significative. En appliquant

cette procédure sur le statut vaccinal des vaccins de la grippe saisonnière, du pneumocoque et du DTP, on obtient les trois modèles finaux ci-dessous :

Grippe		Pneumocoque		DTP	
Age	<0.0001	Centre	<0.0001	Age	<0.0001
Sexe	0.0036				
Type histologique	0.0128				

Dans cette étude, on trouve avec les données de CANVAX1 et CANVAX2 que l'âge, le sexe et le type histologique sont des facteurs explicatifs de la vaccination contre la grippe saisonnière. Pour l'âge, le coefficient estimé est positif. Ainsi comme on pouvait s'y attendre, les patients plus âgés sont également des patients plus fragiles. Ainsi, il est d'autant plus important de les protéger en les vaccinant. De plus, il existe pour eux une double indication vaccinale : le traitement de chimiothérapie et l'âge supérieur à 65 ans pour lequel la campagne de vaccination est organisée. Pour le sexe, on constate que les hommes sont plus vaccinés que les femmes, peut-être en raison de comorbidités plus importantes. On constate également que la vaccination contre la grippe saisonnière dépend du type histologique.

Pour les facteurs explicatifs de la vaccination contre le pneumocoque, on ne retrouve qu'un effet centre. On constate que les patients du CHB ont plus tendance à être vaccinés que ceux des deux autres centres. On peut se demander ce qui pourrait expliquer cette différence de pratique vaccinale entre les centres.

Concernant les facteurs explicatifs de la vaccination contre le DTP, on retrouve l'âge du patient. Pour rappel, pour la vaccination contre le DTP, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le patient sous chimiothérapie en plus des recommandations pour la population générale. Cette donnée tend à montrer que ces patients plus fragiles ont pu être vaccinés par leur médecin généraliste.

5. Impact du rappel des recommandations vaccinales

On s'intéresse dans un second temps à l'impact d'un rappel des recommandations vaccinales dans ces centres. Nous disposons pour cela de la base CANVAX1 avant le rappel, et de la base CANVAX2 quelques semaines après le rappel. Ce rappel étant principalement orienté sur les vaccins de la grippe saisonnière et du pneumocoque, on cherche à déterminer si ce rappel a pu impacter le taux de vaccination.

Deux approches possibles sont envisagées :

- Effectuer un test de comparaison de deux proportions, en l'occurrence la proportion de patients vaccinés contre la grippe/pneumocoque pour CANVAX1 et la proportion de patients vaccinés contre la grippe/pneumocoque pour CANVAX2

- Construire un modèle logistique expliquant le statut vaccinal en fonction de l'étude.

Ces deux approches doivent donner des résultats similaires, mais les tests effectués n'étant pas tout à fait les mêmes, les p-valeurs et résultats peuvent théoriquement varier. En effet, pour une même problématique, plusieurs tests statistiques sont parfois disponibles. On peut vérifier leur concordance sur les données ou discuter des résultats en cas de discordance.

5.1. Test de comparaison de deux proportions

Pour CANVAX1, le taux de vaccination pour la grippe saisonnière est de 42.6% contre 55.1% pour CANVAX2. Pour le pneumocoque il est de 11.8% contre 15.4%. Le test de comparaison de deux proportions nous donne les résultats suivants :

Vaccin	p-valeur	p-valeur corrigée
Grippe	0.0169	0.0338
Pneumocoque	0.3576	0.7152

On constate que le test est significatif à 5% pour la grippe saisonnière avec une p-valeur à 1.7% et non significatif pour le pneumocoque.

On observe donc une couverture vaccinale grippale plus importante statistiquement significative après notre rappel des recommandations vaccinales. Cependant on peut se demander si cette augmentation est réellement liée à notre rappel car la quasi-totalité des patients (91,9 %) avaient été vaccinés à l'automne avant notre intervention dans les centres.

Nous avons effectué deux tests sur la base de données et la multiplication des tests statistiques entraîne une inflation du risque de première espèce (risque α). Cela signifie qu'on n'a plus seulement 5% de chance (ou risque) de sortir un résultat significatif à tort mais ce risque augmente de façon conséquente avec le nombre de tests. Une correction simple, appelée correction de Bonferroni, consiste à multiplier les p-valeurs obtenues par le nombre de tests effectués en majorant bien entendu la p-valeur par 1. Si on multiplie ici les p-valeurs par 2, on constate que les résultats ne changent pas, il y a toujours une différence significative entre CANVAX1 et CANVAX2 sur le taux de vaccination de la grippe saisonnière.

5.2. Modèle logistique expliquant le statut vaccinal selon l'étude (i.e. avant/après rappel des recommandations vaccinales)

En construisant un modèle logistique ayant pour variable explicative l'étude (CANVAX1 ou CANVAX2), on obtient une p-valeur de 0.0127 pour la grippe et de 0.2860 pour le pneumocoque. Ainsi les résultats sont concordants avec les tests précédents. Il y a une différence significative entre CANVAX1 et CANVAX2 sur le taux de vaccination de la grippe saisonnière mais pas sur le taux de vaccination du pneumocoque.

Si l'on s'intéresse aux variables qui ont un effet différent selon les études, on peut considérer dans le modèle logistique les interactions entre l'étude et les autres variables explicatives. On trouve alors une seule variable ayant un effet significativement différent entre les deux études : le Performance Status. Ainsi, après le rappel sur les recommandations vaccinales, on observe que les patients avec un Performance Status plus élevé ont significativement été plus vaccinés (figure 9). Nous supposons que les oncologues ont pu être plus sensibles à la vaccination pour les patients en mauvais état général même si encore une fois la majorité des patients a été vaccinée à l'automne.

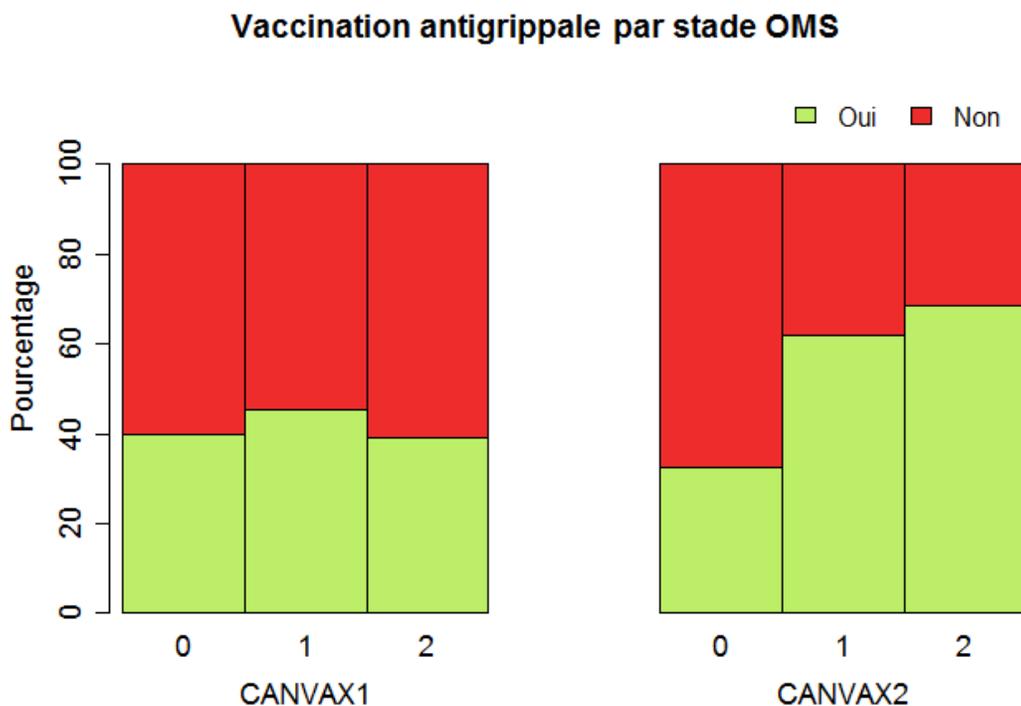


Figure 11 : Vaccination grippe selon le Performance Status dans les études CANVAX1 et 2.

Discussion

1. Résultats épidémiologiques descriptifs

Nos évaluations de couverture vaccinale en oncologie ont permis de mettre en évidence des couvertures vaccinales faibles, ce qui était déjà le cas dans d'autres études auparavant (14–21).

1.1 Vaccination DTP

Concernant la vaccination pour le DTP, la couverture vaccinale était de 37,1 % dans CANVAX1 et de 38,5 % dans CANVAX2. Ces chiffres sont similaires à ceux de la littérature notamment l'étude récente de Monier *et al.* (22) qui avait retrouvé chez les patients d'oncologie médicale une couverture vaccinale de 33,1 %. Pour comparaison dans une enquête menée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) en janvier 2011, 44% des patients âgés de plus de 65 ans étaient vaccinés contre le DTP en population générale (26).

Même si la vaccination DTP ne bénéficie pas de recommandation spécifique en cours de chimiothérapie, il nous semblait important d'évaluer cette vaccination car il s'agit d'une vaccination recommandée en population générale réalisée en médecine de ville. Il n'est donc pas étonnant de voir des chiffres comparables entre la première et la seconde évaluation.

1.2 Vaccination antigrippale

Concernant la vaccination antigrippale dans notre étude, la couverture vaccinale semble être supérieure à ce qui est décrit dans la littérature (22). La couverture vaccinale de CANVAX1 était de 42,1 % tandis que celle de CANVAX2 était de 55,1 %. Pourtant cette différence ne peut s'expliquer par l'âge car dans les autres études la moitié des participants était aussi âgée de plus de 65 ans et avait donc une autre indication à recevoir une vaccination antigrippale avec une invitation et un remboursement par l'assurance maladie.

1.3 Vaccination antipneumococcique

La vaccination anti-pneumococcique est faible dans notre travail : 11,8 % dans CANVAX1 et 15,4 % dans CANVAX2. Ces chiffres sont plus élevés que dans les autres études où la vaccination antipneumococcique est de l'ordre de 5-10 %. Cette différence peut être expliquée par plusieurs raisons : tout d'abord, une couverture vaccinale au CHB supérieure aux autres centres : de 19 % pour CANVAX1 et de 25 % pour CANVAX2. Ensuite, le fait que nous ayons considéré le patient vacciné dès lors qu'il avait reçu une injection de Prevenar 13 et pas forcément le schéma complet. Dans les autres études, nous ne savons pas si les patients déclarés comme vaccinés ont reçu une seule injection ou le schéma complet. De plus, l'intérêt de la vaccination antipneumococcique

peut être difficile à percevoir pour les médecins ou les patients. En effet le risque de développer une infection invasive à pneumocoque est de 10/10 000 habitants dans la population générale. Même avec un risque relatif entre 5 et 23, cette complication infectieuse peut être considérée comme un événement rare.

1.4 Question sur l'entourage

Concernant la question sur le contact de l'entourage afin de s'assurer de leurs vaccinations, il semble que la question ait mal été comprise par les médecins et/ou les patients. En effet, elle était le plus souvent perçue comme une demande afin de savoir si l'entourage se vaccinait et non pas si l'oncologue avait contacté l'entourage afin de mettre à jour leurs vaccinations. Dans ce contexte, ce paramètre n'a pas fait l'objet d'analyse statistique.

2. Impact du rappel des recommandations vaccinales

Notre réévaluation de la couverture vaccinale réalisée à 8 semaines du rappel au CHB et à 6 semaines du rappel au CHU n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration de la couverture vaccinale statistiquement significative chez ces patients contre le pneumocoque. Dans nos évaluations, nous considérons que le patient était vacciné s'il avait reçu une injection de Prevenar 13 ou le schéma complet. Il était en effet intéressant de considérer le patient vacciné s'il avait reçu une injection car cela pouvait témoigner de l'initiation du schéma vaccinal d'autant plus que notre deuxième évaluation était précoce à huit semaines du rappel des recommandations vaccinales au CHB et à six semaines au CHU. On pourrait s'intéresser au sous-groupe de patients ayant reçu un schéma complet. Cependant la deuxième évaluation a eu lieu soit six semaines, soit huit semaines après notre intervention. Or, la deuxième injection du schéma vaccinal du pneumocoque doit avoir lieu au minimum huit semaines après la première. On peut donc penser que si une différence était mise en évidence, elle ne serait pas liée à notre intervention et un schéma vaccinal débuté après cette dernière car notre réévaluation a eu lieu trop tôt.

Dans notre modèle, on observait une amélioration statistiquement significative de la couverture vaccinale antigrippale à la deuxième évaluation d'autant plus importante que les patients avaient un Performance Status élevé. Pour rappel, les données récoltées des questionnaires indiquaient que la majorité des patients (91,9 %) avaient été vaccinés à l'automne. Ce constat nous pose donc plusieurs questions. En effet ce résultat peut être expliqué de plusieurs manières :

- Une augmentation réelle de la couverture vaccinale antigrippale après le rappel des recommandations vaccinales. La réponse concernant la saison de la vaccination aurait

alors été mal renseignée par le médecin ou par le patient en raison d'une imprécision sur le moment où a eu lieu l'injection.

- Une augmentation de la couverture vaccinale non liée au rappel des recommandations mais plutôt liée à un effet temps et à l'avancée dans la saison vaccinale. Une nouvelle fois la question sur la saison de la vaccination ne serait pas fiable.
- Une augmentation de la couverture vaccinale liée à des facteurs non connus lors de notre étude.
- Un effet significatif à tort puisque le risque de première espèce, c'est-à-dire de montrer une augmentation de la couverture vaccinale alors qu'en réalité il n'y en a pas, est de 5% dans l'analyse statistique.

Dans l'étude de Toleman *et al.* (14), il était mis en évidence une amélioration de la couverture vaccinale contre le pneumocoque mais pas contre la grippe dans un centre de lutte contre le cancer après la mise en œuvre des recommandations vaccinales auprès des médecins spécialistes, des médecins généralistes et des patients. Si l'étude était positive pour le pneumocoque un an après lors de la première réévaluation, elle est négative à deux ans de l'introduction des mesures. Malgré tout, cette étude est différente de la nôtre sur plusieurs points :

- Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée dans un centre anglais de lutte contre le cancer. L'extrapolabilité des données peut donc être discutable car il peut s'agir de patients sélectionnés avec des pathologies cancéreuses spécifiques uniquement traitées dans des centres de lutte contre le cancer.
- La couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque est beaucoup plus élevée que dans notre étude. Nous avons au départ une couverture vaccinale contre la grippe de 68,1 % et de 25 % contre le pneumocoque ce qui est plus élevé que dans notre travail. Lors des réévaluations, la couverture antigrippale passe à 71,6 % lors de la première réévaluation et à 72,7 % lors de la deuxième ce qui n'est pas statistiquement significatif. Pour le pneumocoque, la couverture vaccinale passe à 47,7 % lors de la première réévaluation et à 33,6 % lors de la deuxième. Ainsi, il existe une différence significative lors de la première réévaluation pour le pneumocoque mais l'étude est négative à deux ans.
- Les moyens mis en œuvre afin d'améliorer la couverture vaccinale sont très importants. Si dans notre travail, notre intervention auprès des oncologues consistait en la réalisation d'un rappel des recommandations vaccinales et la remise d'un protocole, dans cette étude elle a consisté en une intervention auprès des oncologues associant rappel des recommandations, mails, protocoles sur l'intranet et posters en hôpital de jour. Il y avait également une intervention auprès des généralistes via un mail qui leur était envoyé. Une lettre était également envoyée aux patients.
- Malheureusement, à la suite d'un défaut de collection des données, on ne connaît pas l'âge des patients de la première évaluation avant la mise en œuvre des mesures. Ceci complique l'interprétation des réévaluations.

- On a également peu d'informations sur les caractéristiques des patients : elles se limitent à l'âge, au type de cancer et à la couverture vaccinale.

On remarque donc que même avec des mesures plus importantes, la réévaluation même tardive ne montre pas d'amélioration de la couverture vaccinale pour la grippe et le pneumocoque. Ce travail permet donc de réfléchir à une autre forme d'incitation à la vaccination.

3. Choix méthodologiques

3.1 Inclusion des patients hors chimiothérapie

Dans nos évaluations, tout patient en cours de traitement anti-cancéreux était inclus. Même s'il n'existe pas de recommandations vaccinales en dehors de la chimiothérapie pour les traitements du cancer, nous avons décidé d'inclure ces patients pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord la majorité des patients des études a un cancer au stade métastatique et donc a, a eu ou va recevoir de la chimiothérapie à un moment de sa prise en charge. Par conséquent, ces recommandations vaccinales semblent pertinentes pour ces derniers.
- La prise en charge des patients au stade localisé comporte un traitement de chimiothérapie adjuvante.
- Les patients présentant des traitements adjuvants par hormonothérapie seule ne consultent pas en HDJ.

Il est important de rappeler que les recommandations du HCSP de 2014 n'englobent pas tous les traitements. De nouvelles recommandations sont en attente. Nous disposons déjà de quelques données. En effet, des études récentes retrouvaient une vaccination antigrippale sûre et efficace chez les patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase (27) et immunothérapie (28).

3.2 Non-réévaluation au COL

En raison de la pandémie de COVID-19, l'intervention au COL a été décalée et la réévaluation n'a pas eu lieu. Il a été décidé de ne pas la réaliser à distance afin de ne pas fausser les analyses statistiques. En effet, l'épidémie de grippe était terminée et l'intervention n'avait pas eu lieu. Concernant la vaccination antipneumococcique, durant la période de confinement, nous avons observé deux phénomènes :

- D'une part une absence de consultation des patients associée à un report de cures ou un espacement des protocoles impliquant l'absence de proposition vaccinale et d'information dans une période où cela n'était pas propice.
- D'autre part une vaccination accrue pendant la période COVID parfois hors indication engendrant une tension d'approvisionnement sur le Prevenar 13. En effet, certains médecins supposaient une potentielle protection du vaccin dans l'infection COVID-19.

Ces paramètres font varier la couverture vaccinale antipneumococcique de manière aléatoire et auraient généré des facteurs confondants et des biais importants si nous avions réalisé une nouvelle évaluation au COL.

4. Forces et faiblesses

4.1 Forces du travail

Notre travail comporte plusieurs points forts :

- Il s'agit d'un sujet original comportant peu d'études similaires.
- Il s'agit d'un projet de vie réelle réalisée auprès des patients afin d'obtenir la couverture vaccinale la plus fiable possible.
- Tous les patients sont inclus sur une semaine afin d'éviter des biais et d'avoir la meilleure représentativité possible.
- Il s'agit d'un des seuls projets, multicentrique, français, oncologique, proposant un rappel des recommandations vaccinales et une nouvelle évaluation de la couverture vaccinale à distance.
- Cela a permis d'engendrer une réflexion et une amélioration des pratiques dans une thématique de santé publique.

4.2 Faiblesses du travail

Cependant il présente certaines limites :

- Les études comportent de faibles effectifs pouvant engendrer certains biais et l'absence de différence statistique lors de la réévaluation en raison d'un manque de puissance.
- La réévaluation peut être négative en raison d'une réévaluation précoce. En effet malgré une volonté de changements, ces derniers prennent du temps à être mis en place.
- Certaines localisations sont peu représentées notamment les cancers pulmonaires.
- Les personnes de plus de 65 ans font également partie de la population cible de la campagne vaccinale antigrippale annuelle. Par conséquent il y a également une autre forme d'incitation vaccinale par les bons de prise en charge par l'assurance maladie ce qui engendre un biais.
- Le COL n'a pas pu être réévalué. Ceci diminue la puissance statistique en raison d'une diminution du nombre de patients et potentiellement un biais de sélection.

5. Ouverture

5.1 Améliorer la couverture vaccinale

L'un de nos objectifs secondaires ne semble donc pas atteint surtout pour la vaccination antipneumococcique : notre intervention n'a pas permis d'améliorer la couverture vaccinale de nos patients. Comme évoqué ci-dessus, l'étude de Toleman *et al.* (14) n'a pas permis de montrer d'amélioration des couvertures vaccinales des patients en cours de chimiothérapie à deux ans de l'instauration de mesures importantes. Cependant la réalisation des rappels des recommandations vaccinales et la remise du protocole a permis d'amener une réflexion auprès des équipes afin d'améliorer nos pratiques. Pour cela plusieurs pistes ont été évoquées :

- La remise d'ordonnances vaccinales types au patient dès la première consultation.
- La mise en place d'une infirmière en HDJ afin de s'assurer de la vaccination des patients.
- La mise en place d'une coopération renforcée entre oncologue et infectiologue afin d'augmenter la couverture vaccinale par le biais d'une consultation dédiée ou d'une téléexpertise.

Cette dernière piste semble la plus pertinente. En effet notre étude évalue la couverture vaccinale des patients en cours de traitement et non pas les connaissances de l'oncologue ou l'application simple des recommandations vaccinales. Ainsi la prescription d'une ordonnance de vaccins n'aboutit pas systématiquement à la réalisation de ces derniers. Celle-ci doit s'accompagner d'une information claire et loyale lors d'un temps dédié. On constate qu'en oncologie médicale ce temps a du mal à exister, voire ne peut exister. En effet, il existe principalement trois types de consultations :

- La consultation d'annonce : annonce de la maladie, du stade, voire du pronostic, du traitement, des soins de support... Aborder les vaccins dans une consultation lourde et dense semble peu opportun.
- La consultation en HDJ en vue de la cure : vérifier l'absence de contre-indication clinique et biologique avant l'administration du traitement. Aborder la vaccination lors de cette consultation semble difficile car d'une part le traitement a déjà débuté et d'autre part, l'oncologue médical est souvent pris par les autres thématiques de la consultation en HDJ.
- La consultation de suivi avec réévaluation : communication des résultats sous traitement, de la réponse, stabilité, progression de la maladie, suite de la prise en charge... Là encore ce temps semble peu propice à évoquer cette thématique.

C'est ainsi qu'il nous semble essentiel de faire intervenir un autre médecin dans le circuit lors d'une consultation dédiée à la vaccination ou d'une téléexpertise. Cette approche a déjà fait ses preuves. En effet, dans son étude s'intéressant à la couverture vaccinale des patients suivis pour une maladie inflammatoire intestinale ou un cancer digestif, Julien Sitte *et al.* (29) a montré qu'une consultation spécialisée permettait d'augmenter la couverture vaccinale antipneumococcique de 14,5 à 85,3 %. De même, dans sa thèse d'exercice de médecine

s'intéressant à la couverture vaccinale des patients en pré-greffe rénale (30), François Demaeght a mis en évidence une faible couverture vaccinale de ces patients. Afin d'améliorer cette dernière, une consultation spécialisée de vaccinologie avec un infectiologue a été mise en place avant la greffe. Tout récemment, la mise en place de cette consultation pré-greffe a permis de mettre en évidence une amélioration des couvertures vaccinales et une bonne adhésion des patients avec seulement deux refus de vaccination pour 467 patients (31).

Un autre moyen d'incitation à la vaccination du patient sous chimiothérapie pourrait concerner directement le patient et son médecin généraliste. Dans sa thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie, Manon Goldzak s'est intéressée à cette stratégie. Au sein du service d'oncologie digestive du CHU de Toulouse, des flyers sur les recommandations vaccinales au cours de la chimiothérapie étaient remis à l'attention du patient et du médecin généraliste afin d'augmenter la couverture vaccinale (32). L'efficacité de cette stratégie reste à évaluer.

5.2 Perspectives

Notre rappel des recommandations vaccinales auprès des oncologues a montré une amélioration précoce de la couverture vaccinale antigrippale mais aucune amélioration de la couverture vaccinale antipneumococcique des patients d'oncologie en cours de traitement.

On peut imaginer une étude de couverture vaccinale nationale réalisée en partenariat avec l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) afin de faire un état des lieux de la couverture des patients.

Une nouvelle évaluation de la couverture vaccinale plus à distance du rappel des recommandations vaccinales dans les années à venir et sur des effectifs plus importants paraît pertinente afin de s'assurer de l'absence ou non de l'amélioration de couverture.

Un autre levier possible est la médecine générale. En effet, beaucoup de patients font confiance à leur médecin généraliste et ceux-ci sont demandeurs de formations à la vaccination. La pandémie de COVID 19 a montré que de nombreux généralistes sont favorables à une meilleure collaboration entre la ville et l'hôpital. En effet, sur des sujets spécialisés, une optimisation de prise en charge de certaines pathologies peut passer par une meilleure communication entre la ville et l'hôpital. Ainsi, un programme annuel peut s'envisager à l'échelle régionale : soirée questions réponses, temps d'échange sur notre protocole... On peut tout à fait imaginer réaliser notre rappel et remettre notre protocole auprès des médecins généralistes afin d'améliorer les pratiques.

Il semble intéressant de réévaluer la couverture vaccinale lors de la prochaine saison hivernale. En effet, la pandémie de COVID-19 semble avoir modifiée la perception des Français quant à la vaccination antigrippale.

Comme indiqué ci-dessus, on pourrait instaurer une coopération entre oncologue et infectiologue pour optimiser la couverture vaccinale des patients d'oncologie. Ainsi, il sera ensuite judicieux de réévaluer la couverture vaccinale.

Conclusion

Dans ce travail, les évaluations de la couverture vaccinale des patients d'oncologie en cours de traitement ont permis de mettre en évidence une couverture vaccinale faible pour le DTP, la grippe et le pneumocoque aussi bien lors de la première que de la deuxième évaluation. Le rappel des recommandations vaccinales n'a permis qu'une amélioration précoce de la couverture vaccinale contre la grippe. Une réflexion entre oncologue et infectiologue est débutée quant à la mise en place concrète d'actions visant à améliorer la couverture vaccinale dans les trois centres.

Références

1. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2000;18(1):10-8.
2. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
3. Mauskopf et al. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 2013.
4. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 28 janv 2011;60(2):1-64.
5. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, Los M, van der Velden AWG, Stouthard JML, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2011;22(9):2031-5.
6. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, Van Amburg AL, Lee JY. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med*. nov 1977;87(5):552-7.
7. Puthillath A, Trump DL, Andrews C, Bir A, Romano K, Wisniewski M, et al. Serological immune responses to influenza vaccine in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2011;67(1):111-5.
8. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2014;58(3):309-18.
9. Pedrazzoli P, Piralla A, Valentino F, Cinieri S, Baldanti F. Update of the recommendations of the Italian Society of Medical Oncology on vaccination for seasonal influenza and pneumococcal infection in patients with cancer: Focus on prevention of pneumonia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(2):e12817.
10. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIIC) Study Group,, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. oct 2012;206(8):1250-9.
11. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2003;21(6):1161-6.
12. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. août 2010;65(8):698-702.
13. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 1 août 2005;192(3):377-86.
14. Toleman MS, Herbert K, McCarthy N, Church DN. Vaccination of chemotherapy patients--effect of guideline implementation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2016;24(5):2317-21.
15. Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Andrés M, Riera M, Espejo E, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. oct 2015;71(4):422-7.

16. Poepl W, Lagler H, Raderer M, Sperr WR, Zielinski C, Herkner H, et al. Influenza vaccination perception and coverage among patients with malignant disease. *Vaccine*. 30 mars 2015;33(14):1682-7.
17. Wumkes ML, van der Velden AMT, van der Velden AWG, Stouthard JML, Nijziel MR, Westerman M, et al. Influenza vaccination coverage in patients treated with chemotherapy: current clinical practice. *Neth J Med*. nov 2013;71(9):472-7.
18. Alkan A, Karcı E, Yaşar A, Tuncay G, Köksoy EB, Ürün M, et al. Vaccination in oncology practice and predictors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017;25(9):2677-82.
19. Urun Y, Akbulut H, Demirkazık A, Cay Senler F, Utkan G, Onur H, et al. Perception about influenza and pneumococcal vaccines and vaccination coverage among patients with malignancies and their family members. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. juin 2013;18(2):511-5.
20. Glavier M, Puyade M, Roblot F, Rammaert B. Vaccination des patients atteints de cancer sous chimiothérapie : enquête de pratique auprès de médecins généralistes. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S140.
21. Janssen C, Girod N, Vaquier F, Orsini F, Reynes C, Daguindau N, et al. HEMAVAC – Évaluation de la couverture vaccinale des patients en hématologie sous chimiothérapie. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S129-30.
22. Monier A, Puyade M, Hernanz MPG, Bouchaert P, Leleu X, Tourani JM, et al. Observational study of vaccination in cancer patients: How can vaccine coverage be improved? *Med Mal Infect*. mai 2020;50(3):263-8.
23. Ring A, Marx G, Steer C, Prendiville J, Ellis P. Poor uptake of influenza vaccinations in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Int J Clin Pract*. août 2003;57(6):542-3.
24. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2008;19(9):1658.
25. Risso K, Naqvi A, Pillet S, Leplatois A, Pulcini C. [Insufficient pneumococcal vaccine coverage in adult inpatients at risk]. *Med Mal Infect*. juin 2010;40(6):341-6.
26. Institut de veille sanitaire. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011. 2011.
27. Mulder SF, Jacobs JFM, Olde Nordkamp MAM, Galama JMD, Desar IME, Torensma R, et al. Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2011;17(13):4541-9.
28. Bersanelli M, Buti S, De Giorgi U, Di Maio M, Giannarelli D, Pignata S, et al. State of the art about influenza vaccination for advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: When common sense is not enough. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2019;139:87-90.
29. Sitte J. Impact d'une consultation spécialisée en infectiologie sur la couverture vaccinale des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique intestinale ou d'un cancer digestif. :79.
30. Demaeght F. Couverture vaccinale 2018-2019 des patients insuffisants rénaux chroniques en pré-transplantation dans la région des Hauts de France. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/0cf08234-7ca1-4b05-80e0-e94a0f180363>

31. Runyo F, Matignon M, Audureau E, Gomart C, Boueilh A, Vindrios W, et al. La consultation d'infectiologie avant transplantation rénale est un moyen d'optimiser la prévention vaccinale et le traitement de la tuberculose latente : une étude de cohorte prospective. *Médecine Mal Infect.* 1 sept 2020;50(6, Supplement):S16-7.
32. Goldzak M. Organisation de la vaccination du patient traité par chimiothérapie pour tumeurs solides en oncologie digestive au CHU de Toulouse - Thèses d'exercice de Santé- Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2762/>

Annexes

Annexe 1 : Différents vaccins

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés (et sous unitaires)	
Viraux	Bactériens	Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
<ul style="list-style-type: none"> - Rougeole - Oreillons - Rubéole - Varicelle - Fièvre jaune - Grippe (voie nasale) - Rotavirus - Poliomyélite (voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> - BCG 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe* - Coqueluche - Poliomyélite (voie injectable) - Hépatite A - Typhoïde - Rage - Encéphalite Japonaise - Encéphalite à tiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Coqueluche acellulaire - Diphtérie - Tétanos - Hépatite B (discuter chez la population à risque) - Haemophilus influenza b - Pneumocoque* (conjugué et polysaccharidique) - Méningocoque (conjugué et polysaccharidique) - Typhoïde - Grippe - HPV
<p>CONTRE INDIQUES EN COURS DE CHIMIOTHERAPIE (et au moins 6 mois après arrêt)</p>		<p>*Vaccin recommandé spécifiquement chez les immunodéprimés</p>	

Annexe 2 : Recommandations vaccinales

41 Tableaux vaccinaux chez les enfants et les adolescents - 2020

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.8

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16-18 ans
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP	DTCaP	DTCaP			DTCaP			
<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib						
Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
Pneumocoque (PnC) ¹		PnC	PnC		PnC						
Méningocoque C (vaccin conjugué (MnC))				MnC	MnC						
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)					ROR 1	ROR 2					
diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P) ²									dTCaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes filles jeunes garçons										2 doses (0, 6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)	
										3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ³	
										1 dose jusqu'à 24 ans ⁴	
											3 doses selon le schéma 0, 2, 6 mois vaccin nonavalent (15 à 19 ans révolus)
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)											2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond bleu sont obligatoires pour les enfants à partir de janvier 2018. Encadrés verts : co-administration possible. Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne. *Le vaccin nonavalent est recommandé préférentiellement pour toute initiation de vaccination

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Questionnaire étude CANVAX :

Centre de soins

COL CHU Boulogne-sur-Mer

Patient

La note d'information et de non opposition a-t-elle été remise au patient ? Oui Non

Le patient s'oppose-t-il au recueil de données le concernant ? : Oui Non

Age :

Sexe : H F

Nom :

Prénom :

Performance Status de l'OMS :

Cancer

Organe :

Type histologique :

Stade de la maladie : Localisé Métastatique

Traitement oncologique en cours :

Chimiothérapie

Hormonothérapie

Thérapie ciblée

Immunothérapie

Vaccination

- Le patient est-il à jour des vaccins recommandés en population générale ?

	Rappel vaccinal : Oui ✓ Non ✗				
DTP (dernier rappel uniquement)	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans	85 ans

➤ Le patient est-il à jour des vaccins spécifiquement recommandés pour les patients en cours de chimiothérapie :

	Oui ✓ Non ✗
Grippe saisonnière	

Si oui :

- Le patient a-t-il été vacciné à l'automne ?
Oui Non
- A-t-il reçu au moins une injection ?
Oui Non
- A-t-il été revacciné à un mois d'intervalle s'il s'agit d'une période endémie ?
Oui Non

	Oui ✓ Non ✗
Pneumocoque	

Si oui :

- A-t-il reçu un schéma complet ? (Une dose de Prevenar 13 puis 2 mois plus tard une dose de pneumo 23) : Oui Non
- A-t-il seulement reçu la dose de Prevenar 13 ? : Oui Non

➤ Concernant les proches du patient vivant sous le même toit :

- Ont-ils été contactés pour mettre à jour leurs vaccinations ? : Oui Non

Questionnaire à conserver à la DRCI de chaque centre.

Contact : Pierre Rivière : pierre.rivierepr@gmail.com

Annexe 5 : Protocole de vaccination du patient sous chimiothérapie

PROTOCOLE DE VACCINATION DU PATIENT SOUS CHIMIOTHÉRAPIE	
Vaccination avant le début du traitement	Vaccination si le traitement a déjà débuté
<p>Grippe saisonnière</p> <ul style="list-style-type: none"> À l'automne et en période endémique : 1 injection/an. 	<p>Grippe saisonnière</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas de consensus Dans les jours précédant la prochaine cure. En pratique dès que possible Vaccination à l'automne et en période endémique : 1 injection/an. Revaccination à un mois d'intervalle recommandée en période endémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.
<p>Pneumocoque</p> <ul style="list-style-type: none"> Une dose de vaccin conjugué 13-valent Une dose de vaccin non conjugué 23-valent 2 mois après 	
<p>Mise à jour du calendrier vaccinal</p> <ul style="list-style-type: none"> Au moins 10 jours avant le début du traitement. 	<p>Rappels vaccinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> Entre deux cures Au plus près de la cure suivante Pour les vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.
Contre-indications vaccinales	Vaccination de l'entourage
<p>Attention : 10 mg / jour de prednison pendant plus de 2 semaines et les bolus de corticoïdes contre-indiquent les vaccins vivants pendant une durée de 3 mois.</p> <p>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et dans les six mois suivant la fin du traitement.</p>	<p>L'entourage est une source potentielle de transmission des agents infectieux.</p> <p>Il est fortement recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> De vacciner leur entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit. De vérifier et mettre à jour si besoin la vaccination des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge. <p>Recommandations vaccinales pour l'entourage immédiat</p> <p>ROR, grippe saisonnière, varicelle</p> <p>Recommandations vaccinales pour le personnel soignant</p> <p>ROR, coqueluche, grippe saisonnière, varicelle</p>

Valorisation du travail

Nous allons prochainement écrire un article scientifique que nous soumettrons à une revue spécialisée de maladies infectieuses, oncologie médicale, vaccinologie ou santé publique.

AUTEUR : Nom : RIVIERE

Prénom : PIERRE

Date de soutenance : 11 janvier 2021

Titre de la thèse : Évaluations de la couverture vaccinale en oncologie et impact d'un rappel des recommandations vaccinales : études multicentriques en hôpital de jour.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : oncologie médicale ; maladies infectieuses

DES + spécialité : DES oncologie médicale ; DESC pathologies infectieuses et tropicales

Mots-clés : couverture vaccinale ; oncologie médicale ; immunodépression ; cancer ; chimiothérapie

Résumé :

Introduction : malgré les recommandations vaccinales du Haut Conseil de Santé Publique, la couverture vaccinale des patients immunodéprimés demeure faible. Les études de couverture vaccinale sont rares et peu de données sont disponibles. Par ailleurs, les médecins sont aussi demandeurs de formations professionnelles sur la vaccination. Dans ce contexte, nous avons mis en place deux études de couverture vaccinale avant et après un rappel des recommandations vaccinales avec remise d'un protocole de vaccination. L'objectif principal était d'évaluer la couverture des patients d'oncologie médicale en hôpital de jour sur une semaine, l'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de ce rappel des recommandations vaccinales et d'améliorer les pratiques.

Matériel et méthodes : la première étude CANVAX1 s'est déroulée la semaine du 02/12/2019 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, au Centre Oscar Lambret et au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer. Un questionnaire était rempli par le médecin pour évaluer la couverture vaccinale contre le DTP, la grippe et le pneumocoque. Sur 500 patients incluables, 272 ont été inclus. Le rappel des recommandations vaccinales auprès des médecins a eu lieu début janvier 2020 au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer et fin janvier 2020 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Il n'a pas pu avoir lieu au Centre Oscar Lambret en raison de la pandémie de COVID-19. La réévaluation (CANVAX2) a eu lieu début mars 2020 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille et au Centre Hospitalier de Boulogne-sur-mer où 156 patients ont été inclus sur les 210 incluables.

Résultats : pour CANVAX1, la couverture vaccinale était de 37,1 % pour le DTP, 42,6 % pour la grippe et 11,8 % pour le pneumocoque. Pour CANVAX2, la couverture vaccinale était de 38,5 % pour le DTP, 55,1 % pour la grippe et 15,4 % pour le pneumocoque. Le rappel des recommandations vaccinales permettait d'améliorer la couverture vaccinale de la grippe de manière significative mais avec des facteurs confondants. Il n'y avait pas d'amélioration significative de la couverture vaccinale contre le pneumocoque.

Conclusion : ces deux études mettent en évidence des couvertures vaccinales insuffisantes mais comparables avec les données de la littérature. L'impact précoce du rappel des recommandations vaccinales sur ces dernières semble peu évident. La mise en place d'une coopération renforcée entre oncologue et infectiologue pourrait permettre d'améliorer les pratiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Nicolas Penel

Assesseurs : Madame le Pr Karine Faure ; Monsieur le Dr David Pasquier

Directeur de thèse : Madame le Dr Sophie Panaget