

Université de Poitiers

Faculté de médecine et de pharmacie

Année 2018

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le jeudi 15 mars à Poitiers
par **Madame Marion GLAVIER**

**Vaccination des patients atteints de cancer sous chimiothérapie :
Enquête de pratique auprès des médecins généralistes.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI
Monsieur le Docteur BARRET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Blandine RAMMAERT

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIoT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (**mission 09/2017 à 03/2018**)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité de 10/2017 à 01/2018**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur France Cazenave-Roblot,

Vous m'avez fait profiter de vos enseignements lors de mes passages successifs dans votre service de Maladies Infectieuses, en tant qu'externe puis en tant qu'interne.

Vous vous êtes intéressé à mon travail afin qu'il puisse être présenté sous forme d'article. Et enfin, vous avez accepté la présidence de cette thèse et vous êtes rendue disponible lorsqu'il le fallait.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Tourani

Vous avez accepté de faire partie de mon jury, de m'accorder un peu de votre temps pour vous intéresser à mon travail.

A Madame le Docteur Blandine Rammaert

Sans toi, je ne serais jamais arrivée là où en suis maintenant ! Tu m'as appris à réfléchir de façon pragmatique en stage et à organiser ma réflexion pour ce travail de thèse. Je te remercie d'avoir accepté de diriger mes travaux, de m'avoir aiguillée pour la technique informatique, de m'avoir appris la rigueur scientifique, et surtout de m'avoir guidée au cours de ces deux années. Je suis mieux formée sur le sujet de la vaccination en général, et pourrais répondre aux questions plus facilement. Je suis heureuse d'avoir pu te rencontrer, tant au niveau professionnel que personnel.

A Monsieur le Docteur Jean-Louis Barret

Grâce à vous, j'ai pu apprendre et comprendre le «savoir être» avec le patient. Vous m'avez guidée et accompagnée pendant mon internat. Je retire un grand bénéfice de nos discussions, aussi bien médicales que personnelles. Vous m'avez fait avancer, et m'avez permis d'être le médecin que je suis aujourd'hui.

Aux médecins que j'ai rencontrés pendant mon cursus

A Monsieur le Docteur Mathieu Puyade

J'ai pu bénéficier de tes connaissances et profiter des explications plus que pertinentes pour finaliser mon travail de thèse sans avoir à me replonger dans les biostatistiques qui font parties d'un autre monde pour moi.

A Madame le Docteur Virginie Laidet

Sans vous, rien de tout ça n'aurait été possible. Vous avez accepté de participer à mon premier projet de thèse qui, malheureusement n'a pu aboutir. Pourtant, c'est grâce à vous que j'ai démarré cette démarche de recherche, vous m'avez accompagné dans ce travail. Et surtout, grâce à vos efforts constants et sans faille, j'ai pu m'inscrire au mémoire, étape indispensable à ma titularisation.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Moras

Moi qui n'avais jamais fait de stage de gériatrie, j'ai pu bénéficier d'enseignements indispensable à ma pratique future. Tu m'as permis d'utiliser mon temps de formation afin d'appeler la quasi-totalité des médecins généralistes du Poitou-Charentes et de travailler sur ma thèse autant que je le voulais. Je te remercie beaucoup pour ça.

A Messieurs les Docteurs Thomas Mesnier et Gilles Moalic, qui ont contribué à l'amélioration du questionnaire destiné aux médecins généralistes.

A tous les médecins qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire, et sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Aux secrétaires des services d'Urgences à Angoulême et de Gériatrie à Jonzac

pour m'avoir transféré tous les fax reçu durant l'enquête.

A ma famille

A Nicolas : tu es entré dans ma vie et l'as rendue plus folle, plus gaie, plus improbable. En m'aimant telle que je suis (avec mon fichu caractère, mes lubies, mes peurs, mes qualités et mes défauts), tu as permis que je m'accepte moi aussi comme je suis. Tu écoutes mes interrogations sur la médecine et sur la vie avec intelligence et bonne humeur, tu es mon confident, mon meilleur-ami, mon amour. Chaque jour est une nouvelle aventure et j'aimerais que l'histoire ne s'arrête jamais.

A ma belle-famille : vous êtes toujours là quand j'ai besoin de vous, j'essaie d'être là pour vous aussi. Nous formons une bonne équipe. Sophie, merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis qu'on se connaît (et pour avoir relu ma thèse). Eric, merci de me faire rire à chaque fois que l'on se voit, et surtout d'avoir insisté pour que je vienne ce fameux 25 octobre !

A mes deux sœurs : Diane et Aliénor, je vous adore. Vous me faites voyager chacune sur les 5 continents. Ali, j'ai manqué le Mexique et dommage que je ne puisse pas venir à «New York avec toi» ma doudou, à charge de revanche !

A mon père : Je suivrai toujours tes projets quels qu'ils soient.

A mes ami(e)s

Naïra, Marlaine, Morgane, Marie, Estelle, Florie, Marine, Alexandre, Vincent, Victor pour le chemin que l'on a parcouru ensemble. Je sais que même si aujourd'hui nous sommes éparpillés, je sais que je pourrais toujours compter sur vous et inversement.

Estelle, Emma, Sébastien, les 2 Nicolas ; Aurélie, Marion, Edouard et Romain ; Emeline, Maider, Victor, Jean-Philippe, Nicolas et François ; Jasmine, Audrey, Mathilde, Amandine, Sylvine, Anne-Cécile et François, mes co-internes.

ABREVIATIONS

AVNIR : Associations VacciNation Immunodéprimées Réalité

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CD8 : Cluster de Différenciation 8

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

IQ 25-75 : Intervalles Interquartiles 25 et 75

Ig : Immunoglobuline

INSEE : Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MG : Médecins Généralistes

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
LES PATIENTS SOUS CHIMIOThERAPIE : UN RISQUE INFECTIEUX PLUS IMPORTANT	9
BAISSE DE LA COUVERTURE VACCINALE	11
ARTICLE	15
INTRODUCTION	17
MATERIEL ET METHODES	19
RESULTATS.....	22
DISCUSSION	28
CONCLUSION	34
PERSPECTIVES	35
REFERENCES	36
ANNEXE.....	41
RESUME	44
SERMENT	45

INTRODUCTION

LES PATIENTS SOUS CHIMIOThERAPIE : UN RISQUE INFECTIEUX PLUS IMPORTANT

Du fait de l'apparition de nouvelles thérapeutiques contre le cancer, les médecins généralistes (MG) sont de plus en plus confrontés à la problématique de l'immunodépression acquise de leurs patients. Les schémas thérapeutiques permettent aux patients d'être suivis en hospitalisation de jour par leur oncologue ou hématologue pour l'administration de chimiothérapie et corticothérapie, et en ambulatoire par leur MG pour leur suivi global. Certaines chimiothérapies peuvent être administrées par voie orale à domicile (1). La coordination entre les différentes équipes est primordiale car la période d'immunodépression acquise est variable et peut parfois durer plusieurs mois en fonction des traitements (2).

Chez les patients recevant une chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne, le degré d'immunosuppression varie avec l'âge, le type de pathologie maligne et le protocole de chimiothérapie (3). Les données sur la persistance du déficit immunitaire après arrêt de la chimiothérapie sont peu nombreuses et concernent essentiellement les patients traités pour des leucémies aiguës. La chimiothérapie induit une déplétion lymphocytaire avec une baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4+ dès sa mise en route, pendant toute la durée du traitement et persistant les mois suivants l'arrêt du traitement. Le nombre des lymphocytes B est également diminué, responsable d'une baisse du taux d'Immunoglobulines (Ig) M et d'IgA sans diminution significative des IgG. En revanche les cellules NK sont peu affectées par la chimiothérapie. Le taux absolu de lymphocytes revient à la normale généralement dans les trois mois qui suivent l'arrêt de la chimiothérapie. La normalisation du taux de lymphocytes B est rapide alors que

la normalisation des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ et des taux d'Ig est plus long (six mois) (4,5).

Ces anomalies peuvent expliquer la difficulté à maintenir une immunité acquise par les vaccinations effectuées avant la chimiothérapie et l'absence de réponse à une vaccination en cours de traitement.

Il n'existe pas de données sur l'évolution des titres en anticorps au cours de la chimiothérapie. Cependant, en fin de chimiothérapie, un nombre significatif de patients a des titres d'anticorps vaccinaux au-dessous du seuil de protection ou inférieurs aux titres d'anticorps mesurés chez les sujets sains (2,6). Après vaccination, il est observé une augmentation du titre des anticorps restant toutefois inférieurs à ceux observés dans la population générale (7). Les seules données disponibles évaluant les modalités de vaccination en cours de chimiothérapie sont anciennes et concernent la vaccination anti-grippale. Ainsi, dans une étude, la réponse immunitaire au vaccin était meilleure lorsque la vaccination était réalisée entre deux cures de chimiothérapie qu'au moment de la chimiothérapie(8). Après l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration d'une vaccination de rappel après un délai d'au moins six mois permet une réponse anticorps adéquate chez la majorité des patients(9).

Pendant cette période d'immunodépression, le patient est plus susceptible aux infections avec un risque accru d'atteintes graves mettant en jeu le pronostic vital (10–12). On comprend alors le caractère indispensable de la vaccination dans cette population. Pour les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, sont recommandés les vaccins du calendrier vaccinal et les vaccins anti-grippal et anti-pneumococcique. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et pendant six mois après l'arrêt de celle-ci, du

fait du risque important de maladie vaccinale. La vaccination contre le pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent suivi du vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après. Pour les vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée six mois après la chimiothérapie pour une meilleure réponse (13).

BAISSE DE LA COUVERTURE VACCINALE

Les bénéfices de la vaccination ne sont plus à démontrer. L'utilité des vaccins doit être évaluée en fonction de la balance bénéfice/risque. Ils ne servent pas à traiter mais à prévenir les maladies contagieuses transmissibles. L'évaluation de la vaccination doit être faite en tenant compte à la fois du bénéfice pour les individus mais aussi pour la collectivité. En effet, à partir d'un certain niveau de couverture vaccinale (par exemple supérieur ou égale à 95% pour la rougeole), c'est la population dans son ensemble qui bénéficie de la protection, y compris les personnes non-vaccinées. La maladie peut même disparaître de la population puisqu'il n'existe plus assez de personnes infectées pour assurer la transmission de l'agent infectieux. On peut citer la disparition de la variole, éradiquée de la planète en 1978, la quasi-disparition de la diphtérie et de la poliomyélite dans le monde et la chute vertigineuse du nombre de cas de coqueluche ou de méningite bactérienne du nourrisson (14,15).

Cependant, la survenue d'infection en cas de baisse de la couverture vaccinale apparaît plus que probable. Depuis 2002, L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a enregistré 10 cas de diphtérie importés de régions endémiques (Mayotte et Réunion) mais également un cas contact en 2011 (16). Cela confirme la persistance du risque. Le vaccin est composé d'antitoxine, les personnes vaccinées sont donc susceptibles d'être infectées (sans être malades) et d'introduire la bactérie dans une collectivité s'il

existe des personnes non vaccinées. Le tétanos est quant à lui, une maladie transmise par l'environnement et toute personne non vaccinée est à risque de développer un jour cette pathologie. L'absence de transmission interhumaine de la bactérie fait qu'il n'existe pas d'immunité de groupe qui permettrait de protéger les enfants non vaccinés. La survenue chaque année de un à sept cas par an de tétanos en France entre 2005 et 2016 confirme le risque de survenue de la maladie en absence de vaccination(17). Le nombre de cas de poliomyélite a baissé de plus de 99% depuis 1988, passant de 350 000 selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans plus de 125 pays d'endémie à 37 cas notifiés en 2017 (18). Suite à la découverte de poliovirus sauvage de type 1 dans les eaux usées d'Israël puis à la survenue de cas confirmés en Syrie, l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) a évalué le risque d'importation de poliomyélite en Europe (19). Si ce risque a augmenté, il reste toutefois limité au vu des couvertures vaccinales élevées dans les pays européens. Une vigilance accrue est néanmoins nécessaire.

Or, il existe en France une relative défiance à l'égard de la vaccination au cours des trois dernières décennies. Cela se traduit par : une couverture vaccinale insuffisante (20,21), la résurgence épidémique de maladies infectieuses graves et très contagieuses comme la rougeole (22,23), des messages de défiance diffusés sur les réseaux sociaux et la publication d'ouvrages à destination du grand public concernant l'absence d'innocuité de certains vaccins. Il existe une hésitation à l'égard de tel ou tel vaccin chez une fraction notable de la population générale. Selon une étude multicentrique réalisée en 2016 dans 67 pays, environ 41% des français déclarent douter de la sécurité du vaccin, contre seulement 13% en moyenne dans le reste du monde (24). Cette hésitation existe aussi chez certains professionnels de santé,

notamment chez les MG (25). Bien qu'ils soient largement favorables à la vaccination en général, ils peuvent être moins enclins à faire un vaccin en particulier. Ils sont seulement 17.8% en faveur d'une obligation de vaccination contre la grippe pour les sujets de moins de 65 ans à risque (26), et 25% d'entre eux contestent l'utilité de la vaccination systématique contre l'hépatite B pour les adolescents (27).

Dans la population générale, si les enfants sont plutôt bien vaccinés, les adultes le sont beaucoup moins. En 2014, l'InVS présente chez les nourrissons de 24 mois un bilan contrasté avec des valeurs satisfaisantes pour les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et haemophilus (>90%), et des couvertures vaccinales en progression pour les deux doses de vaccin contre Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR) (77% contre 61% en 2010), pour la vaccination contre l'hépatite B (83% contre 65% en 2010), le pneumocoque (89% contre 88% en 2010) et le méningocoque C (64% contre 48% en 2011) (28). Chez les adultes, les dernières données de couverture vaccinale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite datent de 2002. Les résultats font apparaître que respectivement 90,5%, 94,4% et 92,6% des patients ont été vaccinés contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, mais que seuls 58,4%, 66,1% et 63,4% étaient à jour de leurs rappels, ce qui signifie que 40% de la population adulte n'est pas correctement protégée (29).

Chez les personnes immunodéprimées, le bilan est encore plus préoccupant. En 2013, l'étude AVNIR (Associations VacciNation Immunodéprimées Réalité), enquête anonyme en ligne effectuée chez 3653 patients immunodéprimés (dont 294 traités par chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne), montre que seulement 72% des patients étaient vaccinés contre la grippe et 39% contre le pneumocoque (30).

Malgré des recommandations nationales spécifiques explicites, les taux de couverture vaccinale des patients immunodéprimés d'onco-hématologie n'atteignent pas un niveau satisfaisant. La vaccination n'est pas réalisée dans les centres hospitaliers par les oncologues mais par les médecins généralistes en ville. Cette étude évalue la réalisation de la vaccination des patients sous chimiothérapie par leur MG en identifiant les freins à la vaccination et propose des outils afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Les objectifs de cette thèse, sa méthodologie ainsi que les résultats et la discussion sont présentés dans l'article ci-dessous soumis pour publication.

ARTICLE

Vaccination des patients atteints de cancer sous chimiothérapie :

Enquête de pratique auprès des médecins généralistes.

Vaccination of cancer patients treated with chemotherapy:

Practical survey towards general practitioners.

Auteurs :

Marion Glavier¹, Mathieu Puyade², France Roblot^{1,3}, Blandine Rammaert^{1,3*}

¹Université Poitiers, Faculté de médecine, Poitiers, France ; CHU Poitiers, Service de maladies infectieuses et tropicales, Poitiers, France

² CHU Poitiers, Service de médecine interne, Poitiers, France

³ INSERM U1070, Poitiers, France

*Auteur correspondant :

Blandine RAMMAERT, MD, PhD

Service de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales

Centre hospitalier universitaire de Poitiers

2 rue de la Milétrie

CS 90577

86021 Poitiers cedex

Tel : +33 (0)5 49 44 44 22

Fax : +33 (0)5 49 44 43 83

blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités grâce à la vaccination. En 2016, 130 pays avaient atteint une couverture vaccinale des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche d'au moins 90% (31). En France, il existe une relative défiance à l'égard de la vaccination qui perdure depuis les trois dernières décennies. Si les enfants sont plutôt bien vaccinés, les adultes le sont beaucoup moins : les dernières données nationales de couverture vaccinale datent de 2002. Les résultats font apparaître que 58,4 % des patients étaient à jour de leurs rappels de vaccin contre la diphtérie, 66,1% le tétanos et 63,4% contre la poliomyélite ; ce qui signifie que 40 % de la population adulte n'est pas correctement protégée (29).

Chez les personnes immunodéprimées, le bilan est encore plus préoccupant. Les patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne doivent recevoir une vaccination contre les infections invasives à pneumocoque et contre la grippe saisonnière. Un rappel de vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite doit également être réalisé six mois après l'arrêt du traitement. En 2013, l'étude AVNIR, enquête anonyme en ligne effectuée chez 3653 patients immunodéprimés, dont 294 traités par chimiothérapie, montrait que seulement 72% des patients étaient vaccinés contre la grippe et 39% contre le pneumocoque (30).

Malgré des recommandations nationales spécifiques explicites (13), les taux de couverture vaccinale des patients immunodéprimés d'onco-hématologie n'atteignent pas un niveau satisfaisant. La vaccination est principalement réalisée par les médecins généralistes (MG) en ville qui sont pourtant favorable à la vaccination en général (32). Cette étude pose l'hypothèse que la vaccination des patients atteints de

cancer sous chimiothérapie est rarement réalisée en ville et qu'il existe des freins à la vaccination. L'identification de ces freins permet de proposer des outils afin d'améliorer la couverture vaccinale.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, transversale, descriptive de la pratique de la vaccination des patients atteints de cancer ou d'hémopathie maligne sous chimiothérapie par les MG.

Population étudiée

L'étude visait les médecins enregistrés au Conseil National de l'Ordre des Médecins en 2016, comme MG, ayant une activité libérale mixte ou exclusive en tant que médecin traitant actif dans quatre départements du sud-ouest de la France (Vienne, Deux-Sèvres, Charente, Charente Maritime). Ils étaient 1683 pour une population générale de 1 808 700 habitants selon l'Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE) au 1^{er} janvier 2016, soit une densité de 1 pour 1075 habitants. Sur les 88 886 MG que comptait la France en 2016, 63,4% avaient une activité libérale exclusive ou mixte (soit 56 353 MG).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : MG retraités, MG nouvellement installés en 2017, médecins ayant une activité hospitalière exclusive, médecins sans activité libérale ni de médecin référent (traitant), médecins ayant une activité exclusive de mésothérapie, d'acupuncture, d'homéopathie, ou d'ostéopathie.

Recueil des données

Entre le 15 mars et le 15 juillet 2017, les cabinets de MG ont été contactés un à un en utilisant les répertoires téléphoniques disponibles sur internet afin de leur faire parvenir le questionnaire selon leurs préférences : par fax, courrier ou courriel. Le questionnaire comportait 10 questions. Les données démographiques des MG collectées étaient le sexe, l'année d'installation, le type d'exercice, l'estimation de la

patientèle globale. Leur adhésion à la vaccination en général était évaluée. Il était également demandé aux médecins d'estimer le nombre de patients majeurs ayant reçu une chimiothérapie en 2016, ceux qui avaient reçu une ordonnance de vaccin, la réalisation des vaccinations recommandées pour les patients sous chimiothérapie. Ils ont évalué les freins à la vaccination, leur besoin en formation sur la vaccination des patients sous chimiothérapie, les solutions qui pourraient être apportées afin d'augmenter la couverture vaccinale de ces patients fragiles. Une échelle de Likert en 5 points incluant la mention « ne sait pas » a été utilisée (33). Le critère de jugement principal était la proportion de médecins généralistes qui vaccinaient leurs patients atteints de cancer ou d'hémopathie maligne recevant, ou ayant reçu une chimiothérapie dans le courant de l'année.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont présentées par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution normale. Les caractéristiques des MG de l'étude ont été comparées aux caractéristiques des MG des 4 départements par un test du Chi2. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ainsi que leur intervalle de confiance à 95% (IC95).

Pour les critères de jugements secondaires, une régression logistique a été utilisée pour analyser l'application des recommandations vaccinales chez les patients immunodéprimés par les chimiothérapies. La colinéarité entre les variables a été recherchée. Les variables avec une p-value $< 0,25$ en analyse univariée étaient intégrées dans l'analyse multivariée, après évaluation de la linéarité. Les interactions bivariées avec un $p < 0,25$ ont été incluses. Enfin, l'analyse multivariée en régression logistique utilisait une procédure de sélection descendante, écartant d'abord les

interactions, puis ensuite les variables avec un $p > 0,05$. L'ajustement du modèle était mesuré par le test de Hosmer et Lemeshow. Les résultats sont présentés avec un intervalle de confiance à 95% (IC95), les médianes sont exprimées avec leurs intervalles interquartiles 25 et 75 (IQ25-75). Les analyses ont été réalisées sous SAS9.4 (NYC, USA).

RESULTATS

Population étudiée

Au total, 1610 MG ont été contacté, regroupés en 806 cabinets de médecine générale. Sur 708 cabinets (87,8%) acceptant de remplir le questionnaire : 105 l'ont reçu par fax, 317 par courrier, et 286 par courriels. Au total, 298 MG libéraux (17,7%) ont répondu à l'enquête, 287 questionnaires étaient exploitables (**Figure 1**).

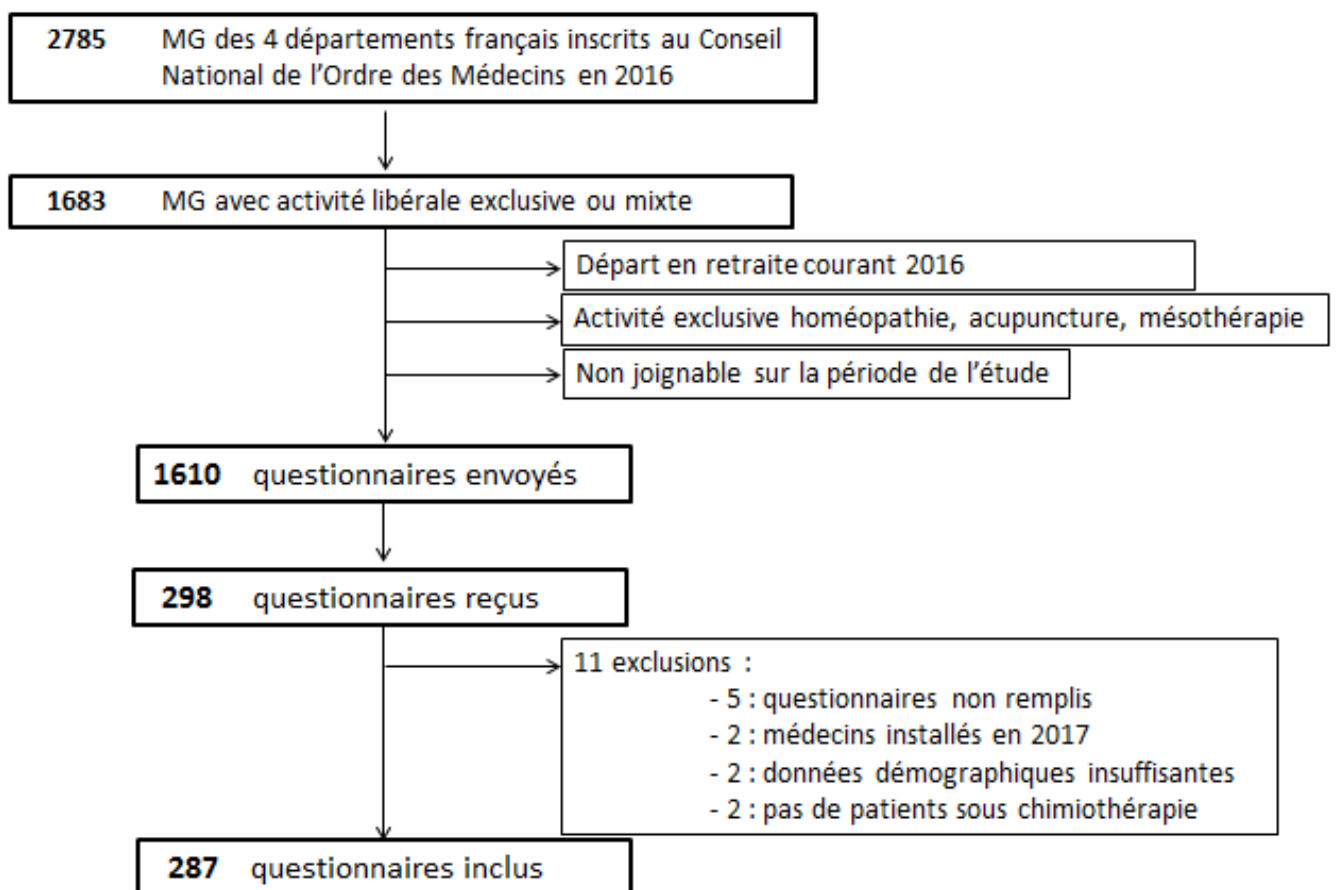


Figure 1. Diagramme de flux de l'enquête sur la vaccination des patients sous chimiothérapie auprès de 287 médecins généralistes (MG) français

Les caractéristiques démographiques sont détaillées dans le **Tableau 1**. La population de médecins ayant répondu est représentative de l'ensemble de la population des MG des quatre départements ($p=0,775$). Les médecins installés depuis plus de 30 ans représentaient 29,6% de l'échantillon ($n=85$), ceux installés depuis moins de 10 ans 26,8% ($n=77$). Les MG s'occupaient en médiane de 1000 patients (IQ[900-1500]), dont 10 (IQ[6-15]) étaient sous chimiothérapie, soit 1,0% de la patientèle globale d'un MG. La majorité des MG (92,8%) étaient favorables ou très favorables à la vaccination en général (**Figure 2**).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des 287 médecins généralistes (MG) français interrogés sur la vaccination des patients sous chimiothérapie.

		Population étudiée	MG de la région étudiée
		n (%)	n (%)
Sexe féminin		104 (36,2)	588 (34,9)
Exercice	Urbain	74 (25,8)	461 (27,4)
	Semi-rural	107 (37,3)	576 (34,2)
	Rural	106 (36,9)	646 (38,4)

Absence de différence significative entre les MG de l'étude et les MG des quatre départements ; $p=0.775$

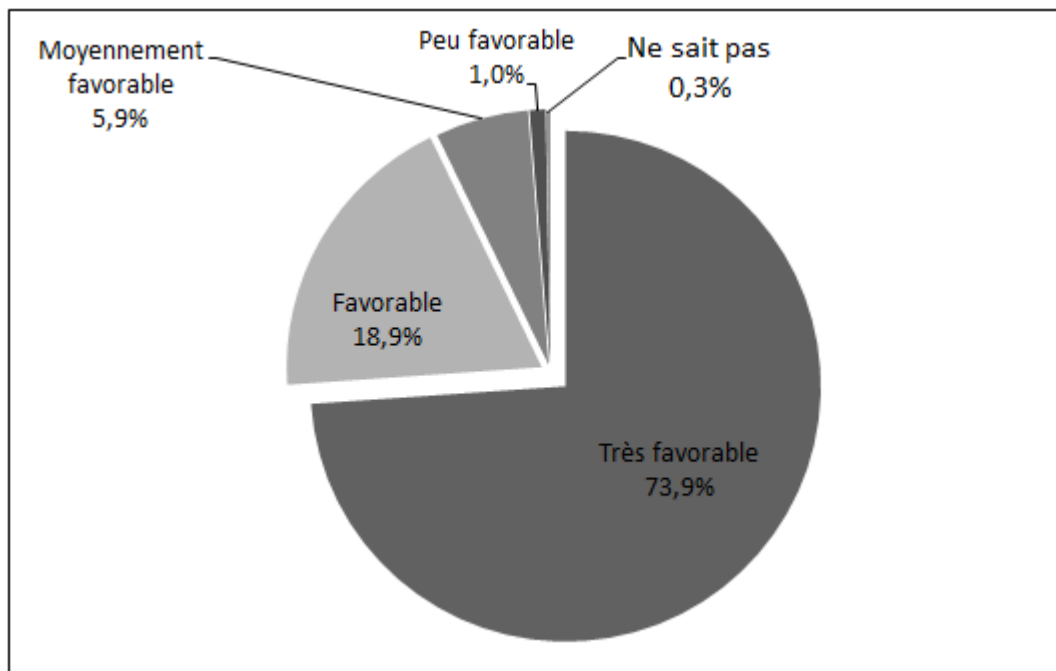


Figure 2. Adhésion à la vaccination en général des 287 médecins généralistes français ayant répondu à l'enquête sur la vaccination des patients sous chimiothérapie

Réalisation de la vaccination des patients sous chimiothérapie par les MG

Les MG déclarant vacciner tous leurs patients ayant reçu une chimiothérapie selon les recommandations représentaient 37,3% (n=107 ; IC95 [33-41%]) de l'échantillon, ceux déclarant vacciner certains patients représentaient 58,2% (n= 167 ; IC95 [54-62 %]) et ceux ne vaccinant pas représentaient 4,5% (n= 13 ; IC95 [3-7 %]). Dans l'étude, 32,4% (n=93) des MG déclaraient avoir fait une prescription de vaccin pour au moins la moitié de leur patientèle sous chimiothérapie et 67,6% (n=194) pour moins de la moitié de leurs patients. Parmi tous les MG, 19,2% (n=55) pensaient que leur patientèle recevait une prescription par de médecin oncologue ou hématologue.

Selon l'analyse multivariée (**Tableau 2**), les 107 MG qui appliquaient les recommandations vaccinales avaient trois fois plus de chance de vouloir se former à la vaccination des patients sous chimiothérapie (OR=3,23 [1.85-5.66] ; $p<0.001$).

Tableau 2. Analyses univariée et multivariée modélisant la compliance aux recommandations des 287 MG français

Variable	Analyse univariée	Analyse Multivariée	
		OR IC95	p value
Sexe	0,95		
Année d'installation	0,18		
Patientèle globale	0,62		
Type d'exercice	0,22		
Patient sous chimio	0,52		
Avis sur la vaccination	0,05		0,50
Besoin d'information	<0,001	3,23 [1,85-5,66]	<0,001

OR IC95 : Odds Ratio avec intervalle de confiance à 95%

Les freins à la vaccination des patients sous chimiothérapie

La question des freins à la vaccination a été posée aux MG déclarant ne vacciner que certains patients ou déclarant ne jamais vacciner. Il n'existait pas de différence en terme d'année d'installation ou de type d'exercice (rural ou urbain) entre la population de MG déclarant vacciner tous leurs patients sous chimiothérapie et ceux déclarant ne pas vacciner systématiquement. Sur les 180 MG (62.7%), 45,6% (n=82) exprimaient un manque de formation et 35,0% (n=63) ne trouvaient pas

d'information facilement disponible pour y pallier. Parallèlement 39,4% (n=71) d'entre eux avaient des difficultés à convaincre leurs patients, et le refus de ces derniers était un frein pour 23,9% (n=43). Les consultations de médecine générale trop courte constituaient également un facteur limitant la vaccination pour 14,4% (n=26) des MG. Enfin, 6.7% (n=12) des MG évoquaient une absence d'efficacité des vaccins pendant la période où le patient est sous chimiothérapie. Une part négligeable (3.3% ; n=6) oubliait la question de la vaccination lors de la consultation.

Besoin en formation

Un souhait de formation à la vaccination des patients traités par chimiothérapie était exprimé par 73,9% des MG (n=212). Ils l'envisageaient par le biais d'une formation médicale continue (52,4% ; n=111), de la lecture des recommandations spécifiques disponibles en lignes (39,6% ; n=84) et de revues spécialisées (24,5 % ; n=52). La proposition d'un site dédié à la vaccination était évoquée par 35,8 % (n=76) d'entre eux. Ils proposaient également de l'intégrer dans leur programme d'autoformation (24,1 % ; n=51) et leur réunion de pairs (21,7% ; n=46).

Solutions pour améliorer la couverture vaccinale

Les solutions visant à améliorer la couverture vaccinale des patients sous chimiothérapie sont récapitulées dans la **Figure 3**. Les MG qui avaient évoqué la possibilité d'un calendrier vaccinal dans le courrier de sortie comme solutions ne diffèrent pas du reste des MG de l'étude, que ce soit pour l'année d'installation ou le type d'exercice.

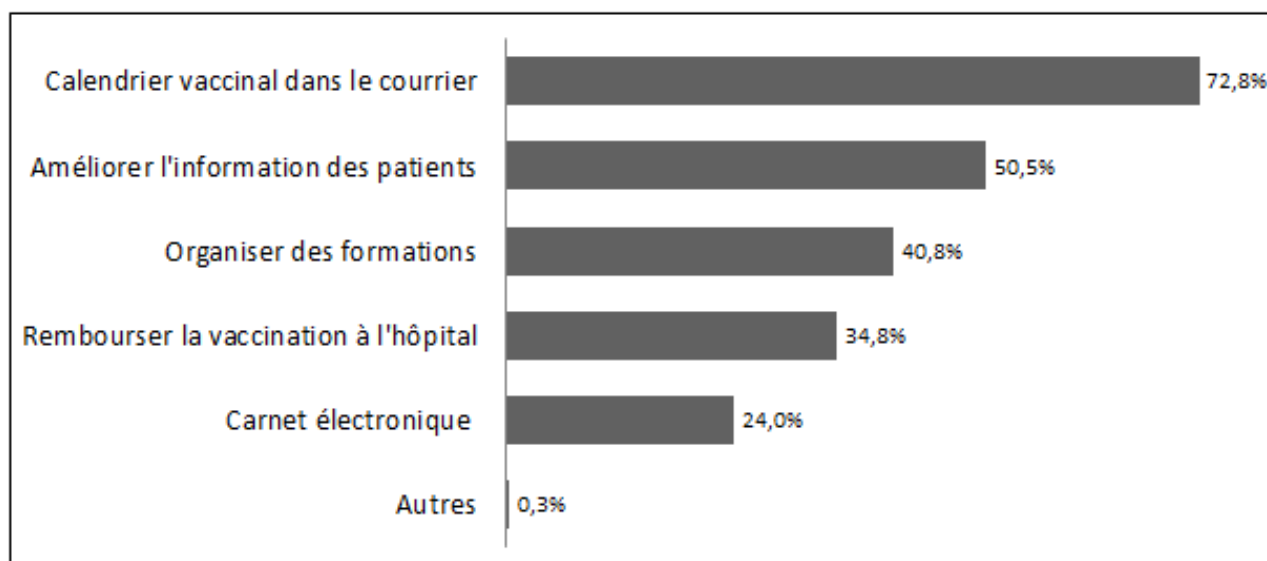


Figure 3. Solutions proposées par 287 médecins généralistes (MG) français pour améliorer la couverture vaccinale des patients sous chimiothérapie

Autres : création d'un onglet dans le classeur donné aux patients par leur oncologue, création d'une application mobile, obligation vaccinale pour la grippe et le pneumocoque, déremboursement de l'homéopathie utilisée comme substitut vaccinal, création d'un rappel lors de la demande de prise en charge à 100% faite par le médecin traitant

DISCUSSION

L'attitude des MG vis-à-vis de la vaccination en général est assez bien décrite dans la littérature (26). Leur attitude vis-à-vis de la vaccination des patients immunodéprimés l'est beaucoup moins (30).

Cette enquête réalisée auprès de 287 MG français est à notre connaissance la première à s'intéresser à la réalisation de la vaccination par les MG des patients traités par chimiothérapie pour un cancer solide ou une hémopathie maligne. Seul un tiers d'entre eux déclaraient vacciner tous leurs patients sous chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie selon les recommandations. Ce sont ces mêmes MG qui étaient plus sensibilisés que les autres à la nécessité d'une formation. Les résultats de notre enquête sont en corrélation avec les résultats de l'étude réalisée au centre de cancérologie de la même région de France, qui accueille les patients atteints de cancer des quatre départements. Celle-ci montrait une insuffisance de la couverture vaccinale anti-grippale à 33,5% et de couverture anti-pneumococcique à 7,9% (34). Pourtant, 92,6% des MG interrogés sont favorables à la vaccination en général. Ce chiffre est d'ailleurs similaire à ce qui est constaté au niveau national (26), où l'attitude favorable est supérieure à 95%. L'adhésion est cependant nuancée lorsqu'il s'agit d'un vaccin en particulier. Par exemple, en France comme au Royaume-Uni, l'adhésion des MG pour le vaccin contre la grippe est moins importante : 69% de MG britanniques y sont favorables (35) et 74% de MG français (26).

Plusieurs phénomènes pourraient expliquer cette couverture vaccinale médiocre. Dans la population de MG s'exprimant sur les freins qui les ont conduits à ne pas vacciner systématiquement, 45,6% déploraient un manque de formation. Une étude nationale sur la façon dont les étudiants en 6^e année de médecine percevaient l'enseignement de la vaccination durant leur formation initiale, a montré que 33 % ne

se sentaient globalement pas suffisamment préparés pour leur pratique future (36). Les MG recommandent plus souvent des vaccins s'ils se sentent à l'aise pour expliquer les bénéfices et les risques aux patients et s'ils ont confiance dans les sources officielles d'information. En revanche, ils les recommandent moins s'ils ont la perception d'effets indésirables fréquents ou s'ils doutent de l'utilité du vaccin (25,37). Dans une enquête de la Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) réalisée auprès de plus de 1500 MG en 2014, 32 % d'entre eux déclaraient que le vaccin contre la grippe saisonnière contenait un adjuvant, ce qui n'est pas le cas, tandis que 43 % ne se prononçaient pas (32). Dans notre étude, seulement 6,7% des MG interrogés sur les freins à la vaccination étaient convaincus de leur innocuité chez les patients sous chimiothérapie. Plus généralement le doute sur l'utilité des vaccins a été souvent observé. Une étude menée par Verger et coll auprès de 1712 MG français, montrait que 16% d'entre eux ne recommandaient jamais un vaccin particulier et 43% variaient leur conduite en fonction des vaccins (25). Cette attitude n'est pas observée seulement en France. Une méta-analyse menée par Paterson et coll en 2017 soulignait le fait que les articles portant sur l'hésitation vaccinale parmi les professionnels de santé émanaient de 33 pays. Parmi eux, les Etats-Unis (16%), le Royaume-Uni (14%) et la Chine (7%) étaient les plus représentés (38).

Le manque d'information facilement disponible était également un frein important pour 35,0% des MG. Ils identifiaient souvent la complexité du calendrier vaccinal et ses modifications pour les nouveaux vaccins et les nouvelles directives comme des contraintes (27). A cela s'ajoute la tendance de certains à critiquer les recommandations et les lignes directrices officielles, qu'ils jugent inadaptées à la réalité de la pratique et des patients (39). Force est de constater que lorsqu'un

médecin émet une réserve sur la vaccination, il est moins enclin à la recommander auprès de ses patients et peut être moins susceptible de répondre, de manière satisfaisante aux questions des patients sur la sécurité vaccinale (40). Dans notre étude, 39,4% des MG éprouvaient des difficultés à convaincre leurs patients sous chimiothérapie lorsque ceux-ci ne percevaient pas les risques.

Nombre de maladies infectieuses ont disparu des pays industrialisés mais ne sont pas éradiquées. Lorsque le risque paraît inexistant, les MG doivent faire face au refus du patient, ce qui est le cas de 23,9% d'entre eux dans notre étude. La confusion entre événement secondaire et effet indésirable est une des sources de polémique ayant lieu depuis la fin des années 1990 : maladies neurodégénératives imputées à la vaccination contre l'hépatite B (41), plaintes pénales à propos d'effets secondaires attribués à la vaccination contre le papillomavirus. Le lien entre l'autisme et la vaccination contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole a été évoqué dans une étude sur 12 cas, parue en 1998 dans le Lancet (42). Cette affirmation n'a aucun fondement scientifique sérieux et a été démontée par de nombreuses études dont la méthodologie est de qualité (43–45). L'incidence et la morbidité due à la rougeole a par contre nettement augmenté dans les pays anglo-saxons du fait de la baisse de la couverture vaccinale consécutive à cette rumeur. La présence d'aluminium dans certains vaccins est également source de controverses. La polémique de la myofasciite à macrophage, développée uniquement en France, prend sa source dans les travaux d'une seule équipe, qui ont depuis été largement invalidés(46). La gestion imparfaite de la campagne vaccinale lors de la pandémie de grippe H1N1 en 2009 a également généré un mécontentement global, du côté des patients comme des professionnels de santé, même s'ils étaient favorables à la vaccination (47).

Malgré les doutes exprimés par les patients et parfois les médecins, les

bénéfices de la vaccination sont certains et, victime de son efficacité, elle contribue aussi à un effacement de la mémoire individuelle et collective des maladies qu'elle participe à prévenir. La discussion argumentée des risques et des bénéfices de la vaccination suppose que les MG soient mieux avertis. Il est à noter que 73,9% d'entre eux étaient demandeurs de formation, par l'intermédiaire de plusieurs supports pouvant se compléter. La formation médicale continue, l'accès facilité aux recommandations, la lecture de revues médicales sont également retrouvés dans la littérature comme outils de formation des MG (48). Une étude réalisée auprès de MG exerçant en milieu rural dans trois pays différents montrait l'intérêt d'un enseignement à distance, aussi mis en avant dans notre étude (49). Celui-ci permet une plus grande accessibilité et donc une formation d'un plus grand nombre de MG en ayant une efficacité identique aux formations en présentielle.

Dans notre étude, 72,8% de MG souhaitaient que figure un calendrier vaccinal dans le courrier que les oncologues leur envoient. Nombreux sont les MG à dénoncer un manque de communication et de coordination entre médecine hospitalière et médecine de ville (50,51), évoquant des comptes rendus hospitaliers peu utiles en pratique (52). Selon une étude de 2004 de la DREES et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les patients en cours de traitement par chimiothérapie se disaient globalement satisfaits de l'information donnée par le médecin oncologue ou le spécialiste d'organe, mais ils regrettaient parfois, pour respectivement 48% et 33% d'entre eux, que l'information donnée soit «trop compliquée» ou donnée «en quantité trop importante» (53). La délivrance d'informations cruciales et variées dans un contexte d'annonce de cancer solide ou d'hémopathie maligne explique que la vaccination durant cette période ne paraisse pas primordiale. Cependant, le risque de développer une infection à pneumocoque est

12 à 14 fois supérieur à la population générale chez les patients atteints de leucémie aigüe ou de cancer du poumon (54). Le taux de mortalité lié à la grippe quant à lui varie de 11 à 33% selon les études chez les patients atteints de cancer (55).

Les difficultés à intégrer la vaccination dans le suivi du patient sous chimiothérapie du fait de leur faible représentation dans la patientèle des MG (environ 1%) et leur suivi plus rare pendant la prise en charge en onco-hématologie, sont autant de raisons ne permettant pas une couverture vaccinale optimale. Malgré une grande majorité de MG favorables à la prise en charge ambulatoire des patients suivis pour un cancer ou une hémopathie (56), certains affirment qu'ils sont en réalité très peu consultés pendant cette période (57). Parallèlement, les oncologues disent être de plus en plus sollicités par leurs patients en phase thérapeutique pour des problématiques relevant de la médecine générale.

Les autorités de santé française, par le biais d'une concertation citoyenne et de plusieurs associations de patients, ont proposé la création d'un carnet de vaccination électronique, également évoqué dans notre étude (58). D'autres mesures ont été abordées comme la simplification du parcours vaccinal, le rétablissement de la confiance passant par une meilleure transparence des autorités de santé et l'engagement des services publics avec la vaccination des patients immunodéprimés en centre hospitalier. Cette dernière mesure était approuvée par un tiers des MG de l'étude.

Notre étude présente quelques limites. Du fait de polémiques circonscrites au territoire français concernant une potentielle nocivité de certains vaccins et influençant fortement l'adhésion à la vaccination, certains résultats ne sont extrapolables qu'au niveau national. En revanche, les solutions mises en avant lors de l'étude sont elles

retrouvées au niveau international (37,59). De plus, même si notre échantillon reste de taille modeste par rapport aux 88 886 MG installés en France en 2016, il est représentatif des MG de 4 départements français et le taux de réponse obtenu est supérieur à celui d'enquêtes de même type (60).

Par ailleurs, l'étude repose sur des données déclaratives. Les biais sont donc ceux généralement retrouvés dans les enquêtes. Il existe un possible biais de sélection, la participation des médecins étant influencée par leur avis favorable sur la vaccination. De même, on peut rapporter un biais déclaratif, c'est-à-dire un décalage entre les opinions des médecins, leurs pratiques de vaccination déclarées et la réalité de ces pratiques. Enfin, il semble licite de prendre en compte le biais de mémoire, principalement dû à la faible représentation des patients sous chimiothérapie dans une patientèle et leur consultation plus rare pendant cette période (57).

CONCLUSION

Pourtant considérés comme le pivot des pratiques de prévention, les MG ne vaccinent pas systématiquement leurs patients sous chimiothérapie selon les recommandations. Le manque de formation et d'informations facilement disponibles et réactualisées sont des freins selon eux pour convaincre des patients peu éduqués sur la vaccination. Les solutions proposées reposent sur la formation médicale continue, la lecture des revues et recommandations spécifiques. L'augmentation de la couverture vaccinale des patients sous chimiothérapie passe également par une meilleure coordination entre médecine hospitalière et ambulatoire. La conduite à tenir tant thérapeutique que préventive par la vaccination devrait être insérée dans le courrier adressé par l'oncologue ou l'hématologue. L'étude montre également que les MG attendent un engagement des services publics à travers une meilleure information des patients.

PERSPECTIVES

Afin d'améliorer le suivi des patients traités pour un cancer ou une hémopathie maligne, plusieurs projets se construisent. Promu par le deuxième Plan Cancer 2009-2013 (61), le dossier communicant de cancérologie permettrait au MG de consulter la fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire, le projet personnalisé de soins et le projet personnalisé après cancer de ses patients. De même, le projet de consultation de fin de traitement actif avec le MG, proposé dans l'action 7.4 du dernier Plan Cancer 2014-2019 (62), pourrait garantir une meilleure articulation entre médecine de ville et hospitalière.

REFERENCES

1. Anaes—Service des recommandations professionnelles. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile (1re partie*). ONCOLOGIE. 1 nov 2004;6(7):513-20.
2. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*. 2004;101(3):635-41.
3. Mackall CL. T-Cell Immunodeficiency Following Cytotoxic Antineoplastic Therapy: A Review. *STEM CELLS*. 2000;18(1):10-8.
4. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, et al. Distinctions Between CD8+ and CD4+ T-Cell Regenerative Pathways Result in Prolonged T-Cell Subset Imbalance After Intensive Chemotherapy. *Blood*. 1997;89(10):3700-7.
5. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):461-8.
6. Nilsson A, Miloto AD, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current Chemotherapy Protocols for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Induce Loss of Humoral Immunity to Viral Vaccination Antigens. *Pediatrics*. 2002;109(6):e91-e91.
7. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody Titers and Immune Response to Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(5):273-277.
8. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, Velden VD, T AM, Los M, Velden VD, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2031-5.
9. Ortals DW. Influenza Immunization of Adult Patients with Malignant Diseases. *Ann Intern Med*. 1977;87(5):552.
10. 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*. 2011;67(1):111-5.
11. Marec-Bérard P, Floret D, Schell M, Mialou V, Frappaz D, Philip T, et al. Vaccination de l'enfant traité pour tumeur solide : quelle conduite à tenir ? *Arch Pédiatrie*. 2001;8(7):734-43.
12. Kosmidis S, Baka M, Bouhoutsou D, Doganis D, Kallergi C, Douladiris N, et al. Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):528-32.

13. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
14. Panhuis WG van, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, et al. Contagious Diseases in the United States from 1888 to the Present. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2152.
15. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):592-8.
16. Données épidémiologiques / Diphtérie / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Diphterie/Donnees-epidemiologiques>
17. Données épidémiologiques / Tétanos / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques>
18. World Health Organisation. Poliomyélite [Internet]. WHO. 2017 [cité 6 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/fr/>
19. Risk of introduction and transmission of wild-type poliovirus in EU/EEA countries following events in Israel and Syria – updated risk assessment (9 December 2013) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013 [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-introduction-and-transmission-wild-type-poliovirus-eueea-countries-following>
20. Guthmann J, Fonteneau L, Collet M, Vilain A, Ragot M, Ben Boutieb M, et al. Couverture vaccinale hépatite B chez l'enfant en France en 2014 : progrès très importants chez le nourrisson, stagnation chez l'adolescent. *Numéro Thématique Journ Mond Contre Hépat Bull Epidémiologique Hebd*. 2015;(26-27):499-504.
21. Lévy-Bruhl D, Floret D. La vaccination des enfants en France : enjeux et défis actuels. *Rev Prat*. 2016;(66):835-40.
22. Antona D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Chatelet IP du, et al. La rougeole en France. *médecine/sciences*. 28(11):1003-7.
23. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 3 août 2017. [Internet]. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-3-aout-2017>

24. 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*. 2016;12(Supplement C):295-301.
25. Verger P, Fressard L, Collange F, Gautier A, Jestin C, Launay O, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine*. 2015;2(8):891-7.
26. Massin S, Pulcini C, Launay O, Flicoteaux R, Sebbah R, Paraponaris A, et al. Opinions et pratiques d'un panel de médecins généralistes français vis-à-vis de la vaccination. *Glob Health Promot*. 2013;20(2_suppl):28-32.
27. François M, Alla F, Rabaud C, Raphaël F. Hepatitis B virus vaccination by French family physicians. *Médecine Mal Infect*. 2011;41(10):518-25.
28. Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees>
29. Beytout J, Denis F, Allaert FA. Description du statut vaccinal de la population adulte française. *Médecine Mal Infect*. 2002;32(12):678-88.
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*. 2015;33(31):3703-8.
31. OMS | Couverture vaccinale [Internet]. WHO. [cité 20 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr/>
32. Collange F, Fressard L, Verger P, Josancy F, Sebbah R, Gautier A, et al. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. Études Résultats - Ministère Solidar Santé [Internet]. 2015 [cité 23 nov 2017]; Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/vaccinations-attitudes-et-pratiques-des-medecins-generalistes>
33. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol* [Internet]. 1932 [cité 23 nov 2017]; Disponible sur: [/record/1933-01885-001](http://www.eric.ed.gov/fulltext/record/1933-01885-001)
34. Monier A, Puyade M, Bouchaert P, Tourani J, Leleu X, Roblot F, et al. Enquête sur la vaccination des patients d'onco-hématologie dans un pôle régional de cancérologie. *Médecine Mal Infect*. 2017;47(4, Supplement):S116-7.
35. Mytton OT, O'Moore EM, Sparkes T, Baxi R, Abid M. Knowledge, attitudes and beliefs of health care workers towards influenza vaccination. *Occup Med Oxf Engl*. 2013;63(3):189-95.
36. Kernéis S, Jacquet C, Bannay A, May T, Launay O, Verger P, et al. Vaccine Education of Medical Students: A Nationwide Cross-sectional Survey. *Am J Prev Med*. 2017;53(3):e97-104.

37. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med*. 2014;112(Supplement C):1-11.
38. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(8):1763-73.
39. Clerc I, Ventelou B, Guerville M-A, Paraponaris A, Verger P. General Practitioners and Clinical Practice Guidelines: A Reexamination. *Med Care Res Rev*. 2011;68(4):504-18.
40. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 2016;34(52):6700-6.
41. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(5):838.
42. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 1998;351(9103):637-41.
43. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*. 2002;324(7334):393-6.
44. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1477-82.
45. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics*. 2002;110(5):957-63.
46. Park JH, Na KS, Park YW, Paik SS, Yoo DH. Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):65-7.
47. Schwarzing M, Verger P, Guerville M-A, Aubry C, Rolland S, Obadia Y, et al. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine*. 2010;28(15):2743-8.
48. Pham D, Boissel J, Wolf P, Rigoli R, Cucherat M, Stagnara J. Médecins généralistes : de quelle information avons-nous besoin ? : une étude quantitative auprès des médecins adhérents à l'Unaformec RA. *Médecine*. 2008;4(8):369-75.
49. Gagnon S, Minguet C. Internet: un moyen alternatif au présentiel pour la formation pédagogique de médecins isolés? *Can Fam Physician*. 2008;54(8):1129-1129.e4.
50. Piterman L, Koritsas S. Part II. General practitioner–specialist referral process. *Intern Med J*. 2005;35(8):491-6.

51. Martinez L, Tugaut B, Raineri F, Arnould B, Seyler D, Arnould P, et al. L'engagement des médecins généralistes français dans la vaccination : l'étude DIVA (Déterminants des Intentions de Vaccination). *Santé Publique*. 2016;28(1):19-32.
52. Hubert G, Galinski M, Ruscev M, Lapostolle F, Adnet F. Information médicale : de l'hôpital à la ville. Que perçoit le médecin traitant ? *Presse Médicale*. 2009;38(10):1404-9.
53. Le Corroller-Soriano A, Malavolti L, Mermilliod C. Les conditions de vie des patients atteints du cancer deux ans après le diagnostic. *Etudes Résultats*. 2006;(486).
54. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect*. déc 2010;138(12):1804-10.
55. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. août 2009;9(8):493-504.
56. Couraud Laouisset C. Le médecin généraliste face à la prise en charge des patients atteints de cancer [Internet]. Paris 7 - Bichat; 2011. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3525_THESE-COURAUD.pdf
57. Anvik T, Holtedahl KA, Mikalsen H. « When patients have cancer, they stop seeing me » – the role of the general practitioner in early follow-up of patients with cancer – a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2006;7:19.
58. Concertation citoyenne sur la vaccination [Internet]. INPES; 2016 [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/concertation-citoyenne.asp>
59. Larson HJ, Smith DM, Paterson P, Cumming M, Eckersberger E, Freifeld CC, et al. Measuring vaccine confidence: analysis of data obtained by a media surveillance system used to analyse public concerns about vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):606-13.
60. Rouge M, Bugat H, Querleu D, Oustric S. La prise en charge par le médecin généraliste du patient atteint de cancer : enquête de pratiques dans la région Midi-Pyrénées. [Internet]. Toulouse; 2009. Disponible sur: http://rtjc.free.fr/CD/4_RTJC-G/10_Prise_en_charge_par_MG_du_patient_atteint_de_cancer.pdf
61. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
62. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

ANNEXE

Questionnaire envoyé aux 1610 médecins généralistes du Poitou-Charentes
enregistrés au Conseil National de l'Ordre des Médecins comme médecin traitant.

MEDIVAC – VACCINATION ET CHIMIOTHÉRAPIES

Marion GLAVIER, 3^{ème} année d'internat DES Médecine générale

QUESTIONNAIRE

L'utilisation croissante d'immunosuppresseurs et de corticoïdes pour le traitement des cancers solides et des hémopathies a fait émerger une population atteinte d'immunosuppression chronique. Cette population est exposée à un risque important d'infections sévères qui peuvent être évitées par la vaccination. Une récente étude menée auprès des patients d'onco-hématologie du Poitou-Charentes montre un taux très bas de vaccination. Du fait de son remboursement exclusivement ambulatoire, la vaccination n'est jamais réalisée dans les services d'onco-hématologie. Ce questionnaire tente d'analyser la pratique des médecins généralistes pour mieux comprendre le défaut de vaccination de la population immunodéprimée d'onco-hématologie.

1. Données démographiques

- Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
- Année d'installation : | _ _ _ |
- Type d'exercice : ☐ Urbain ☐ Semi-rural ☐ Rural
- Activité quasi-exclusive : ☐ Mésothérapie ☐ Ostéopathie ☐ Acupuncture ☐ Autre :
- Estimation de la patientèle globale : | _ _ _ |
- Estimation du nombre de patients âgés d'au moins 18 ans suivi en oncologie/hématologie pour un cancer solide/une hémopathie maligne ayant reçu une chimiothérapie en 2016 : | _ _ _ |

2. Pour la vaccination en général, vous êtes :

- ☐ Très favorable
- ☐ Favorable
- ☐ Moyennement favorable
- ☐ Peu favorable
- ☐ Pas du tout favorable
- ☐ Ne se prononce pas

2b. Parmi vos patients qui ont reçu une chimiothérapie en 2016, combien selon vous ont reçu une prescription de vaccin :

De votre part : | _ _ |
De la part du médecin spécialiste (oncologue /hématologue) : | _ _ |

3a. Vaccinez-vous (renouvellement dTP, grippe, pneumocoque...) les patients qui reçoivent ou qui ont reçu de la chimiothérapie ?

- ☐ Oui, tous
- ☐ Oui, certains
- ☐ Non

3b. Si **NON** ou **seulement certains**, quels sont selon vous les freins à la vaccination de vos patients?

- De votre part :
- ☐ Une formation insuffisante sur les particularités vaccinales de cette population
 - ☐ La vaccination est peu ou pas efficace dans cette population
 - ☐ L'absence d'information facilement disponible et pratique concernant les recommandations spécifiques
 - ☐ L'absence de vaccination en hospitalier (du fait du non-remboursement)
 - ☐ La durée de la consultation qui ne permet pas d'aborder la question de la vaccination
- De la part du patient :
- ☐ Le refus du patient
 - ☐ L'absence de perception du risque
- Autre(s) :

3c. Si **OUI tous**, vaccinez-vous contre le pneumocoque ?

- ☐ Oui, tous
- ☐ Oui, certains
- ☐ Non

3d. Si **OUI tous**, vaccinez-vous contre la grippe tout âge confondu ?

- ☐ Oui, tous
- ☐ Oui, certains
- ☐ Non

4a. Pensez-vous avoir besoin d'une formation sur la vaccination de l'immunodéprimé ?

- ☐ Oui ☐ Non

4b. Si oui, par :

- ☐ Une auto-formation
☐ Une FMC
☐ Une réunion entre pairs
☐ Le médecin conseil de la Sécurité sociale
☐ Lecture de revue généraliste (Revue du Praticien de Médecine Généraliste, dossier spécial...)
☐ Un site internet dédié gratuit (comme Antibioclic par exemple)
☐ Recos en ligne (HAS, HCSP...)
☐ Autre :
☐ Ne sait pas

5. Quelle serait, selon vous, la (les) solution(s) pour augmenter la couverture vaccinale des patients suivis en oncologie/hématologie ?

- ☐ Permettre et rembourser la vaccination en milieu hospitalier
☐ Créer un calendrier vaccinal personnalisé dans le courrier adressé par l'oncologue/hemato
☐ Créer un carnet de vaccination électronique partagé entre les différents intervenants
☐ Améliorer l'information des patients
☐ Organiser des formations pour les médecins généralistes et spécialistes sur la vaccination des patients d'onco-hématologie
☐ Autre :
☐ Ne sait pas

PS. Voulez-vous être tenu au courant des résultats de la thèse ?

- ☐ Oui, par votre adresse mail :
☐ Non
☐ Ne se prononce pas

Merci à votre secrétaire qui a permis de vous faire parvenir les questionnaires
Et merci à vous de les avoir remplis

Marion GLAVIER

Si vous avez des questions ou que vous voulez un éclaircissement, vous pouvez me contacter :

- Par mail : marion.glavier@gmail.com
- Par téléphone : 06 09 75 80 88

RESUME

Objectifs. Malgré des recommandations spécifiques explicites du haut conseil de santé publique, la couverture vaccinale des patients suivis pour un cancer ou une hémopathie maligne est insuffisante. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réalisation de la vaccination des patients sous chimiothérapie par leur médecin généraliste.

Méthodes. Une étude prospective, observationnelle, descriptive a été réalisée entre mars et juillet 2017, afin d'évaluer les pratiques vaccinales des médecins généralistes auprès de leurs patients sous chimiothérapie dans 4 départements français par un questionnaire de 10 questions.

Résultats. Sur les 1610 médecins généralistes contactés, 287 (17,8%) ont envoyé un questionnaire exploitable ; 92,6% étaient favorables ou très favorables à la vaccination en général. Un tiers (37,3%) déclaraient vacciner tous leurs patients sous chimiothérapie. Les freins à la vaccination exprimés par les 180 médecins généralistes ne vaccinant jamais ou seulement certains de leurs patients sous chimiothérapie étaient principalement le manque de formation (45,6%) et le manque d'information facilement disponible (35,0%). Soixante-quatorze pourcent des médecins interrogés (n=212) souhaitaient améliorer leur niveau d'information par leur formation médicale continue (52,4%) et la lecture des recommandations spécifiques disponibles en ligne (39,6%). L'ajout d'un calendrier vaccinal spécifique aux patients sous chimiothérapie dans le courrier adressé par le cancérologue au médecin traitant (72,8%) et l'amélioration de l'information des patients (50,5%) étaient les deux mesures plébiscitées par les médecins généralistes de l'étude.

Conclusions. Les médecins généralistes sont favorables à la vaccination des patients atteints de maladies néoplasiques. Le manque de formation et d'informations facilement disponibles sont les principaux freins déclarés. La couverture vaccinale pourrait être augmentée par le renforcement de la formation des médecins généralistes et de la communication avec le cancérologue. Une meilleure information des patients devrait être mise en place.

MOTS CLES :

Cancer, Chimiothérapie, Hémopathie, Médecin généraliste, Vaccination



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

