



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

Julien Sitte

► To cite this version:

Julien Sitte. 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. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931851

HAL Id: hal-01931851

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931851>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

IMPACT D'UNE CONSULTATION SPECIALISÉE EN INFECTIOLOGIE SUR LA COUVERTURE VACCINALE DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE OU D'UN CANCER DIGESTIF

par
Julien SITTE

le 7 décembre 2017

Membres du jury :

Président :

Professeur PEYRIN-BIROULET Laurent

Juges :

Professeur BRONOWICKI Jean Pierre

Professeur MAY Thierry

Docteur LOPEZ Anthony



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

Doyen de



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine

:

Professeur Pierre MUTZENHARDT

la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -

Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN
- Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard
VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-
Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD -
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur
Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc
PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro
GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis

HAUTEMANIERE

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le professeur Laurent Peyrin-Biroulet,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

pour me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail, pour m'avoir permis de me plonger dans ce travail passionnant au cœur de l'actualité médicale afin d'améliorer la santé de nos patients, pour votre immense implication dans notre spécialité au niveau local, national et international, pour votre recherche permanente, minutieuse et ingénieuse de nouvelles stratégies médicales permettant une meilleure prise en charge de nos patients, pour votre implication pédagogique et votre rigueur, c'est une réelle fierté de pouvoir travailler avec vous. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, mon profond respect et mes sincères considérations.

A notre Maître et juge,

Monsieur le professeur Jean-Pierre Bronowicki,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre simplicité malgré votre statut, pour votre soutien et la compréhension de vos internes, pour votre implication dans le service d'HGE du CHU et votre désir de nous pousser tous à l'excellence, pour vos connaissances encyclopédiques en hépatologie,. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le professeur Thierry May,

Professeur de Maladies infectieuses et maladies tropicales,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour votre gentillesse, vos conseils précieux et vos grandes connaissances en infectiologie et maladies tropicales.

A notre juge,

Monsieur le docteur Anthony Lopez,

Praticien hospitalier, Maître de conférence universitaire en Gastroentérologie et Hépatologie au CHU de Nancy,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour ton soutien constant et indéfectible depuis le début de ce projet où que tu sois mais également depuis le début de mon internat, ta rigueur, ta simplicité, ton humanité, ton empathie. Tu es un modèle d'accomplissement en tant que médecin pour moi et pour de nombreux internes. Au commencement mon chef, tu es également devenu mon ami. Merci pour tout.

A notre juge,

Madame le docteur Emilia Frentiu,

pour votre implication dans le projet, votre disponibilité, et vos explications constantes et sans failles aux patients malgré les difficultés d'organisation que nous avons pu rencontrer.

Au docteur Laurence Chone, praticien hospitalier dans le service d'hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre sérieux, votre envie de transmettre, vos connaissances médicales impressionnantes, vos qualités humaines envers les patients.

Au docteur Hervé Hudziak, praticien hospitalier dans le service d'hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre sérieux et votre rigueur.

Aux docteurs Eric Kull, Marie-Caroline D'Huart, Oliviane Rivals, Virginie Filipe, Claire Geist, Benjamin Collet-Fenetrier praticiens hospitaliers dans le service d'hépatogastroentérologie, au CHR Metz-Thionville-Mercy,

pour tous vos enseignements tant pratiques que clinique, votre disponibilité sans faille auprès des internes, votre organisation rigoureuse et pour la bonne ambiance qui règne dans votre service.

Aux docteurs Marc Réville, Jean-Louis Mougénel et Simon Zirabé, praticiens hospitaliers dans le service d'hépatogastroentérologie à l'hôpital Robert Schumann de Metz,

Pour m'avoir tant appris, pour vos qualités humaines et pour m'avoir permis de m'épanouir en endoscopie digestive et m'avoir fait aimer encore plus notre spécialité. Ces 6 mois en votre compagnie resteront inoubliables.

Aux docteurs Claude Gilbert, Abdenour Babouri, Lucia Stoica, Monica Fleancu, médecins dans le service d'hépatogastroentérologie au CHR Metz-Thionville-Bel Air

pour vos qualités médicales et humaines indéniables, votre disponibilité et pour m'avoir initié à l'art de l'endoscopie.

Au docteur Jean-Baptiste Chevaux, gastroentérologue, Praticien hospitalier Maître de conférence universitaire au CHU de Nancy,

pour ta gentillesse, ta disponibilité sans faille, ton sérieux, ton énergie, tes qualités de pédagogue, ton envie de transmettre tes grandes connaissances médico-techniques.

Au docteur Arthur Belle, gastroentérologue dans le service d'hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,

pour ta sympathie, pour ta remarquable implication pédagogique auprès des internes et des autres gastro-entérologues, pour ta présence rassurante, tes connaissances médicales impressionnantes. Merci de ce que tu fais pour nous.

Au docteur Abdelbasset Nani, gastroentérologue dans le service d'hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,

pour ta sympathie constante, ton aide et ton soutien dès le début de mon internat, tes enseignements quant à la prise en charge du patient dans sa globalité, pour m'avoir enseigné à gérer les situations d'urgence médicales, ta sagesse, ta rigueur, tes grandes connaissances médicales, ta gentillesse. J'ai beaucoup appris grâce à toi et je t'en remercie.

Au docteur Camille Zallot, gastroentérologue dans le service d'hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,

pour ta sympathie, ton sérieux, ta rigueur, ta bonne humeur. Mon semestre passé à tes côtés en hospitalisation de jour restera un des meilleurs souvenirs de mon internat, tant sur le plan professionnel où j'ai découvert la prise en charge passionnante des MICI mais aussi sur le plan humain. Je te remercie sincèrement.

A tous mes co-internes anciens ou nouveaux et à tous les autres : Bastien, Linda, Guillaume, Anne, Chloé, Jean, Pierre-Antoine, Simon, Rafaelle, Lucie, Marie, Sarah Hahn, Marion, Mathilde,

A **Sebastien** et **Isabela** mes deux protégés, j'ai vécu mon plus beau semestre à vos côtés en hospitalisation de jour où nous avons tissé des liens forts qui perdureront.

A **Wissam**, mon ami, mon camarade, je garderai notre amitié comme fil guide essentiel de tout mon internat, tu restes une de mes plus belles rencontres au cours de ces années en gastroentérologie. Tout comme **Celia** et **Sarah**, avec vous trois s'est construite une amitié sincère, une entraide de tous les instants, des moments partagés inoubliables. Merci.

A ma mère et à mon père,

Pour votre amour, votre soutien indéfectible quelque soient les difficultés rencontrées, je n'aurais jamais pu réaliser mes rêves et m'accomplir sans vous et je vous en serai éternellement reconnaissant, je vous aime.

A mon frère Arnaud,

je suis fier et heureux d'avoir un frère comme toi, je te souhaite le meilleur dans ta vie, je serai toujours là pour toi, je t'aime.

A Gilbert mon grand-père et à Renée ma grand-mère,

Pour votre amour, vous nous avez quitté bien trop tôt j'espère vous rendre fier. Je vous aime.

A Charles mon grand-père,

pour ton soutien, ton amour, ta sagesse, ta bonté, ta générosité, tu es et resteras un modèle pour moi, je t'aime.

A Fernande ma grand-mère, pour ton amour, j'espère te rendre fière, tu es partie trop tôt.

A mes oncles et tantes, Patricia, Christophe, Didier, Marie-Charlotte, Daniel,

A mes cousins et cousines : Loic, Fanny, Axel, Clara, Oriane, Alix, Aude.

Merci d'avoir toujours été là pour moi, je vous porterai toujours dans mon cœur.

A mes amis de toujours, Maxime, Pierre, Thomas, Arnaud,

pour votre soutien et votre amitié sincère depuis tant d'années.

Aux infirmières, aide-soignantes, agents hospitaliers et secrétaires que j'ai pu côtoyer,

Vous m'avez beaucoup appris, et votre dévouement quotidien est remarquable.

Aux patients et à leurs familles,

vous aider a été très vite une vocation dans ma vie, je porte ce dessein en moi comme une évidence depuis tout jeune, et je vouerai ma vie et améliorer la vôtre.

SERMENT

« *Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION.....	18
II) MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI).....	22
1) Maladie de Crohn.....	23
2) Rectocolite hémorragique.....	24
III) CANCÉROLOGIE DIGESTIVE.....	26
IV) IMMUNODÉPRESSION/RISQUE INFECTIEUX/VACCINATION.....	29
1) Stratégies thérapeutiques dans les MICI.....	29
2) Principe des chimiothérapies cytotoxiques.....	36
3) Vaccination et immunodépression.....	37
V) ÉTUDE SCIENTIFIQUE/ARTICLE.....	40
VI) CONCLUSION.....	55
VII) BIBLIOGRAPHIE.....	57
VIII) ANNEXES.....	69
VIII) RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	89

I) INTRODUCTION

Parmi les patients régulièrement suivis en hospitalisation de jour d'Hépto-Gastro-Entérologie (HGE), nous nous sommes intéressés à deux catégories particulières : les patients atteints de **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** et les patients atteints de **cancers digestifs (CD)**.

Les **MICI** comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les **cancers** de la sphère digestive regroupent les cancers colorectaux (CCR), du canal anal, de l'estomac, du pancréas, du foie, de l'œsophage et des voies biliaires (cholangiocarcinomes).

Ces patients représentent une part de plus en plus importante de l'activité en HGE. On estime que **210 000** patients sont suivis actuellement en France pour une MICI (1) et que plus de 2.5 millions de personnes en Europe en sont atteintes. Bien que leur incidence semble se stabiliser dans les pays occidentaux, les pays émergents doivent se préparer à une augmentation rapide de l'incidence et de la prévalence de la MC et de la RCH (2).

D'autre part, environ **800 000** nouveaux cas de CD ont été diagnostiqués en Europe en 2012 (3) dont 446 800 CCR, 139 600 cancers de l'estomac, 103 800 cancers du pancréas, 63 400 cancers du foie (hépatocarcinome), 45 900 cancers de l'œsophage et 29 700 cholangiocarcinomes (3).

En France, le taux d'incidence du CCR est de **53.8 pour 100 000** chez l'homme et **36.9 pour 100 000** chez la femme, valeurs comparables à la moyenne des autres pays européens (3).

Tous les gastro-entérologues sont confrontés à la prise en charge globale et parfois complexe de ces différents types de patients chroniques atteints de MICI et de néoplasies digestives.

Le concept de soin de support a été initialement utilisé en oncologie mais il peut être également appliqué à toutes les formes de **maladies chroniques**. Par soins de support, on décrit une approche multidisciplinaire globale qui vise à identifier et traiter toutes les atteintes du patient qu'elles soient d'ordre physique, émotionnelle, spirituelle, sociale, informationnelle et ainsi permettre l'amélioration de sa qualité de vie (4). Une prise en charge **globale**, adaptée et comprise par le patient est essentielle pour le rendre acteur de sa thérapie, favorisant ainsi un impact positif en termes de résultats et d'adhésion aux différents traitements mis en place.

Les patients atteints de MICI et de CD doivent être considérés comme **immunodéprimés** et de ce fait présentent un risque majoré de maladies infectieuses. L'immunodépression est non seulement due à l'évolution chronique de ces pathologies mais également à l'utilisation de thérapies immunosuppressives comme les corticoïdes, les thiopurines, les anti-TNF alpha ou les chimiothérapies cytotoxiques. Ainsi, les patients atteints de tumeurs solides sous chimiothérapie ont un risque d'infection invasive à **pneumocoque 23** fois supérieur à la population générale (5). Les conséquences qui en découlent peuvent être dramatiques avec un taux de mortalité de plus de 24% chez les patients immunodéprimés (6). En plus de leur impact négatif en termes de morbi-mortalité, ces infections sont à l'origine de **dépenses de santé** majeures avec une majoration des coûts directs et indirects, ce qui en fait un **problème de santé publique** (7).

Par ailleurs, l'incidence de la **grippe** est aussi notablement augmentée chez les adultes immunodéprimés atteints de cancer, estimé à environ 50% selon une revue systématique de la littérature de la Cochrane (8). Ce taux est deux fois moins élevé dans la population générale (9). Concernant les complications liées à l'infection grippale chez les patients atteints de tumeurs solides, elles sont également significativement plus élevées avec plus de 21% d'hospitalisation et un taux de mortalité de 50 % (8).

Les vaccins anti grippaux et anti pneumococciques sont les deux seuls vaccins **universellement recommandés** quel que soit le type d'immunodépression (10). Leur efficacité est similaire à celle observée chez les patients immunocompétents (11))(12). Cependant le taux de couverture vaccinale chez ces patients reste **extrêmement faible**, comme le montre une étude chez 444 patients atteints d'une pathologie tumorale dans un centre de référence autrichien où seuls 18% des patients étaient à jour concernant la vaccination anti grippale (13). Dans une autre étude conduite chez 84 patients atteints de MICI recevant des thérapies immunosuppressives, 54% avaient reçu une vaccination anti grippale au cours de l'année passée et seulement 31% avaient reçu une vaccination anti pneumococcique dans les 5 dernières années (14).

Plusieurs raisons pourraient expliquer ces faibles taux de couverture vaccinale dans les populations atteintes de MICI comme le faible niveau d'enseignement, l'âge jeune, l'absence d'utilisation d'immunosuppresseurs (15). Chez les patients atteints de cancer, les principales raisons retrouvées dans la littérature sont la peur des interactions avec leur maladie, les effets secondaires éventuels (13) et le manque de recommandations émanant des professionnels de santé (16). Le faible taux de couverture vaccinale augmente le risque de pathologies infectieuses pourtant aisément évitables avec un programme de vaccination plus rigoureux et standardisé. La non reconnaissance par les patients de la gravité potentielle de ces situations, leurs suppositions erronées sur les effets secondaires des vaccins et le rôle non clarifié des gastroentérologues et des médecins généralistes dans la mise à jour vaccinale sont parmi les raisons les plus fréquemment citées de non vaccination (17).

De précédentes études ont démontré qu'une attention toute particulière devait être portée au **conseil** vaccinal et que les recommandations procurées par les professionnels de santé étaient fortement prédictives d'une amélioration significative du taux de couverture vaccinale(15) (18) (19). Parker *et al.* ont rapporté qu'une intervention de qualité auprès de patients à risque atteints

de MICI pouvait améliorer de manière significative le respect des recommandations vaccinales (14). Cependant, cette intervention consistait principalement à la distribution de formulaires éducatifs et les auteurs n'ont pas cherché à évaluer les barrières et les connaissances des patients à propos de la vaccination.

Dans notre étude, nous avons non seulement cherché à évaluer l'impact d'une consultation spécialisée en infectiologie sur le taux de couverture vaccinale des patients immunodéprimés atteints de MICI et de CD mais également à évaluer les connaissances et les freins des patients vis-à-vis de la vaccination, notamment anti pneumococcique et anti grippale.

II) LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

La MC et la RCH sont des maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'origine des MICI est encore inconnue et la **susceptibilité génétique** ne suffit pas à expliquer leur développement. L'hétérogénéité spatiale et temporelle des MICI, l'étude des jumeaux homozygotes (concordance parmi les jumeaux homozygotes oscillant entre 20 % et 50 % pour la MC et entre 14% et 19 % pour la RCH), et un antécédent de MICI chez un apparenté au premier degré retrouvé dans seulement 1 % à 15 % des cas (20) (21) (22) (23) plaident en faveur de facteurs environnementaux. En effet, le tabagisme et l'appendicectomie sont à ce jour les deux seuls **facteurs environnementaux** clairement impliqués dans le développement et l'évolution des MICI, mais d'autres facteurs comme la prise d'antibiotiques, la contraception orale ou le stress pourraient également être impliqués. Le risque relatif de développer une MC est ainsi **2 fois** plus élevé chez les fumeurs. Cinquante à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic de leur MC, ce qui est supérieur au pourcentage de fumeurs dans une population adulte appariée. Le tabagisme passif dans l'enfance ou à l'âge

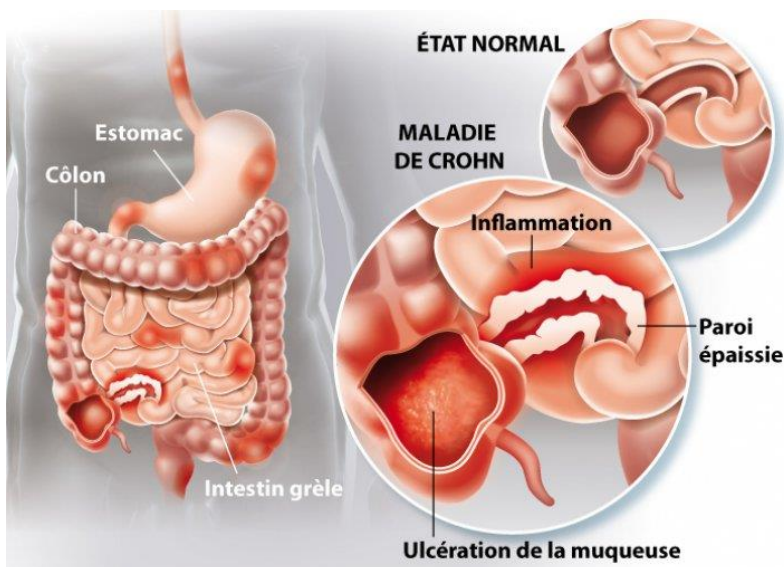
adulte ne semble pas augmenter le risque de survenue de la maladie de Crohn(24). La RCH survient quant à elle moins fréquemment chez les fumeurs avec un risque relatif de développer cette affection **2,5** fois moins élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé. Cet effet protecteur tend à être d'autant plus marqué que la quantité de cigarettes consommée est élevée et semble plus important chez les hommes. Environ 10 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic de RCH, alors que le pourcentage de fumeurs est voisin de 30 % dans la population générale (24). L'appendicectomie permettrait quant à elle une réduction d'environ **70 %** du risque de survenue de RCH en cas d'appendicectomie .L'effet protecteur de l'appendicectomie est d'autant plus important que celle-ci est réalisée avant l'âge de 20 ans et pour une appendicite aiguë (25).

1) Maladie de Crohn

Le processus inflammatoire de la MC peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus de manière discontinue. Mais la partie la plus couramment affectée est celle se situant à la partie terminale de l'intestin grêle : l'iléon(26) (27). L'inflammation s'étend profondément dans la muqueuse mais également profondément dans la paroi intestinale : c'est une atteinte dite **trans-murale**. Les **symptômes** caractéristiques regroupent des douleurs abdominales parfois intenses, des émissions glaireuses/diarrhées +/- sanglantes par l'anus et une altération de l'état général dans certains cas(26) (28) (29). L'âge médian d'apparition de la MC est de 20 à 30 ans.(27) De nombreuses **complications secondaires** liées à cette inflammation chronique peuvent s'observer fréquemment au moment du diagnostic et/ou cours du suivi : fistules, sténoses, ulcérations/perforations, atteintes ano-périnéales, atteintes extra-digestives (arthralgies, pyoderma gangrenosum, aphtose buccale,

uvéïte, épisclérite/sclérite, cholangite sclérosante primitive), CCR, dénutrition, altération de la qualité de vie (30)

Le **diagnostic** peut être posé sur un faisceau d'arguments cliniques mais également grâce à différents types d'examens complémentaires. L'iléo-coloscopie totale avec biopsies pour preuve anatomopathologique, les examens d'imagerie (échographie abdominale, scannographie abdominale, entéro-IRM), la biologie (CRP, calprotectine fécale, ASCA, carences multiples (31)...).



2) Rectocolite hémorragique

La RCH est une affection inflammatoire limitée à la **muqueuse**. Elle atteint constamment le rectum et s'étend de manière **continue** plus ou moins haut vers le cæcum, respectant le grêle. L'âge médian d'apparition est quant à lui de 30 à 40 ans.(27)

Ses **symptômes** se caractérisent essentiellement par des émissions hémorragiques parfois abondantes par l'anus et des douleurs abdominales.

Les **complications** possibles sont la colite aigue grave (avec risque de perforation et de colectomie totale), le CCR, les atteintes extra digestives et l'anémie. Dans la RCH, le risque de cancer colorectal est moindre par rapport aux études publiées il y a 15 ans. . Le risque cumulé de CCR était < 1 % à 10 ans, entre 0,4 et 2 % à 15 ans et entre 1,1 et 5,3 % à 20 ans dans une méta-analyse publiée en 2012, regroupant uniquement des études de cohorte (32).

Le **diagnostic** peut être posé sur un faisceau d'arguments cliniques mais également grâce à différents types d'examens complémentaires. L'iléo-coloscopie totale avec biopsies pour preuve anatomopathologique, les examens d'imagerie (échographie abdominale, scannographie abdominale, coloIRM), biologie (CRP, anticorps p-ANCA, anémie...). Les différents formes de RCH donnent lieu à des classifications en fonction de la localisation et de l'intensité de l'atteinte.(**Table1**) (77).

Table 1 Classification de Montréal et Paris pour la RCH

(d'après Levine A. et al. (réf. 37)

	Montréal	Paris
Extension	E1 : proctite	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : Rémission	S0 : jamais sévère*
	S1 : légère	S1 : au moins une poussée sévère*
	S2 : modérée	
	S3 : sévère	

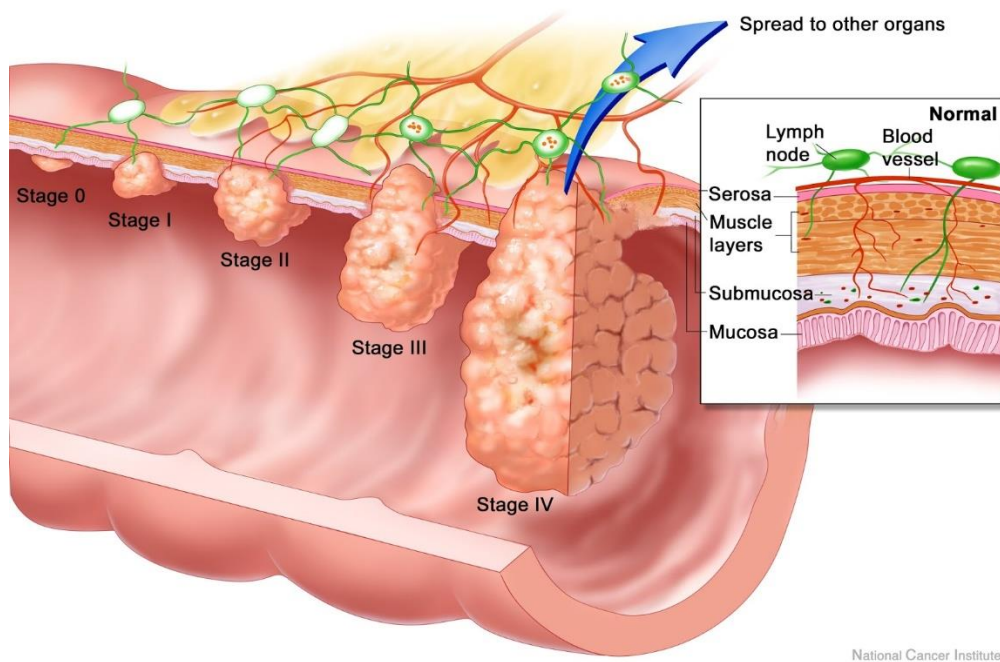
* La sévérité est définie par un PUCAI > 65

III) CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

Avec environ **41 150** nouveaux cas estimés en 2012 en France dont 55 % survenant chez les hommes, le **CCR** se situe, tous sexes confondus, au troisième rang des cancers les plus fréquents après le cancer de la prostate et celui du sein, et le deuxième en termes de mortalité après le cancer du poumon. En effet, le CCR représente la seconde cause de décès d'origine cancéreuse en Europe en 2012 tous sexes confondus (33). La majorité des nouveaux cas de CCR survient chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Évoluant souvent dans un premier temps sans symptôme, il est de ce fait diagnostiqué parfois tardivement et nécessite alors des traitements lourds. La survie nette diminue avec l'âge du diagnostic. Elle est en moyenne de **60% à 5 ans** (34).

L'histoire naturelle du CCR se déroule en plusieurs phases : muqueuse normale, apparition d'adénome à faible niveau de dysplasie puis dysplasie de haut grade, puis cancer in situ, et enfin cancer invasif avec plus ou moins extension à distance (**Figure1**).

Figure 1 Histoire naturelle du CCR



Le cancer du pancréas est plus fréquent chez l'homme que chez la femme et survient le plus souvent entre 70 et 80 ans. Actuellement on enregistre une nette hausse de son incidence et il tend à devenir la deuxième cause de cancer digestif en France (35). Plusieurs facteurs de risque seraient impliqués dans la carcinogénèse pancréatique : le tabagisme, une consommation élevée d'alcool, la présence d'une obésité, d'un diabète ou encore d'une inflammation chronique (pancréatite chronique) (36).

Comparées aux autres pays européens, l'incidence et la mortalité par cancer de l'estomac sont faibles en France : 10.5 et 4.2 pour 100 000 habitants (pour respectivement 19.5 et 9.3/100 000 pour l'ensemble de l'Europe) (33) . L'incidence de ce cancer a été divisée par deux en 30 ans. Des progrès réalisés au niveau de la prise en charge diagnostique et thérapeutique mais aussi de l'hygiène alimentaire ont pu favoriser l'amélioration de la survie, même si ce cancer reste de mauvais pronostic.(37)

Concernant à 80% des hommes, les tumeurs du foie surviennent le plus souvent au cours de l'évolution d'une maladie chronique du foie comme une cirrhose ou une hépatite B, et dans de rares cas sur un foie sain. Le cancer de l'œsophage survient dans 3 cas sur 4 chez des hommes, le plus souvent âgés de plus de 50 ans.(38)

Le **diagnostic** de ces pathologies néoplasiques est posé sur un faisceau d'arguments cliniques mais également grâce à de nombreux **examens complémentaires** : coloscopie, gastroscopie, examens de pièces opératoires après résections chirurgicales, scanners, IRM, biopsies dans le but d'établir une preuve anatomopathologique. Le bilan d'extension guidera la prise en charge ultérieure.

Quand le stade évolutif de la pathologie tumorale est faible, la prise en charge consiste à être **curative** par tous les moyens, essentiellement grâce à la chirurgie qui peut être encadrée par des traitements médicaux péri-opératoires comme **la chimiothérapie** ou la radiothérapie.

Néanmoins, quand la maladie est métastatique, il est souvent proposé en fonction de l'état général du patient la réalisation d'une chimiothérapie **palliative**, dont l'objectif est prolonger la survie globale des patients en conservant une qualité de vie acceptable. Toutes ces décisions thérapeutiques sont validées suite à **des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)** regroupant différentes spécialités médico-chirurgicales.

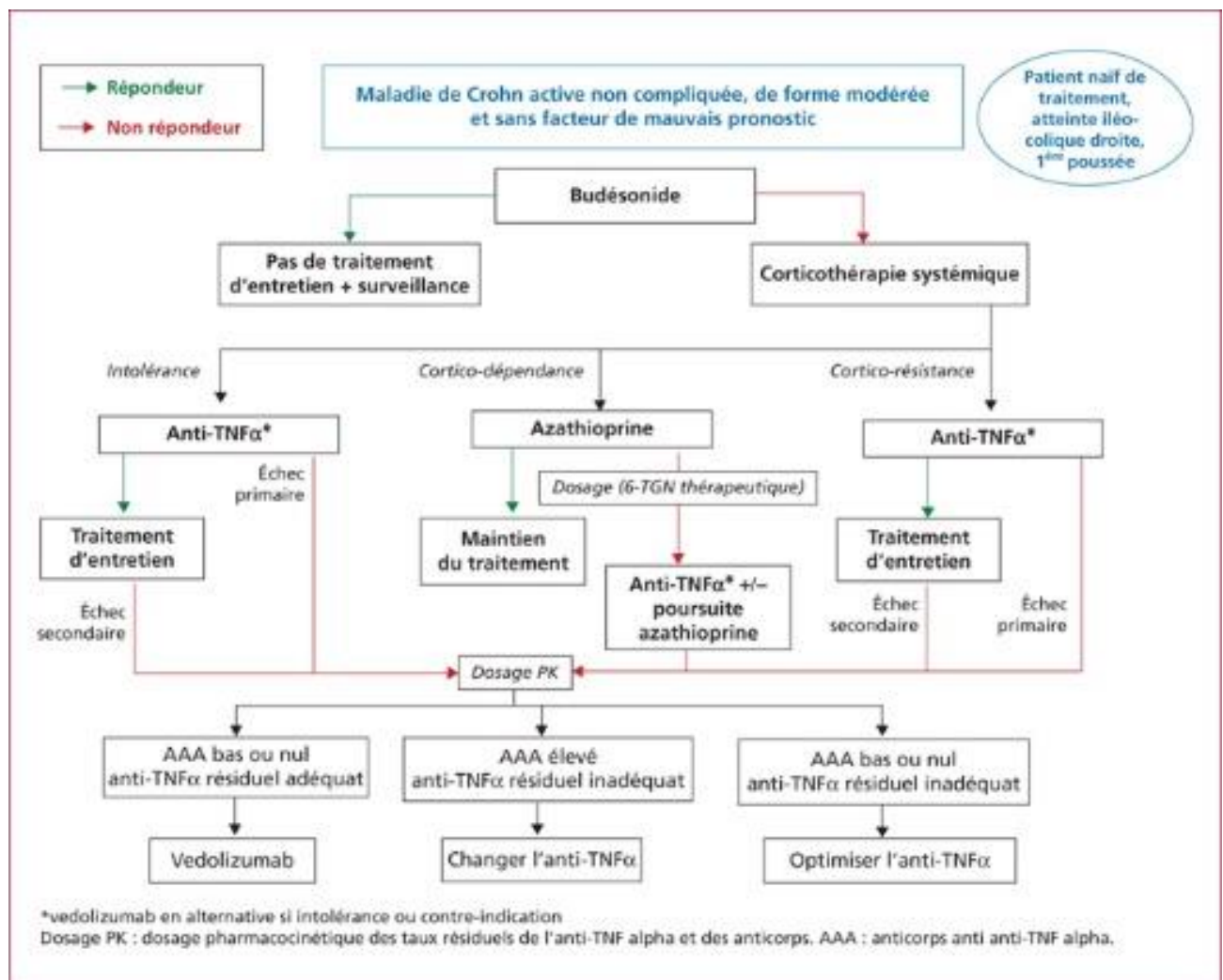
IV) IMMUNODÉPRESSION/RISQUE INFECTIEUX/VACCINATION

La prise en charge de ces patients nécessite très fréquemment l'usage de thérapeutiques de plus en plus efficaces mais potentiellement immunosuppressives.

1) Stratégies thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Les traitements médicaux des MICI ont évolué de manière significative ces vingt dernières années(39)-(40) avec des stratégies de plus en plus agressives. Des progrès significatifs ont été effectués ces dernières années dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MICI et ont permis le développement de nouvelles molécules, avec une avancée considérable dans la prise en charge des patients (corticoïdes, thiopurines, méthotrexate, anti-TNF alpha, anti intégrines, anti il-23, tofacitinib (41) (42)...). Comme décrit dans la **figure 2**, des consensus d'experts nationaux français privilégient à l'heure actuelle une stratégie de type « top-down » pour les maladies de Crohn.

Figure 2 Algorithme de prise en charge de la maladie de Crohn



Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National

François Laurent Peyrin-Biroulet Yoram Bouhnik Xavier Roblin Guillaume Bonnaud Hervé Hagège Xavier Hébuterne

Depuis quelques années se dégage une stratégie qui semble encore plus précise et efficace chez les patients atteints de MC : le « **treat to target** » (T2T) (43) (44) . Ce concept consiste en une adaptation régulière du traitement sur la base de marqueurs **cliniques et de biomarqueurs** de l'inflammation tels que la CRP et la calprotectine fécale. L'étude CALM consistait ainsi à rechercher un bénéfice d'une stratégie T2T par rapport à une stratégie de prise en charge clinique (PECC), dans la MC. 244 patients ont été randomisés. Il s'agissait de MC précoces, avec une moyenne d'environ 1 an d'évolution. L'objectif principal, à savoir la cicatrisation

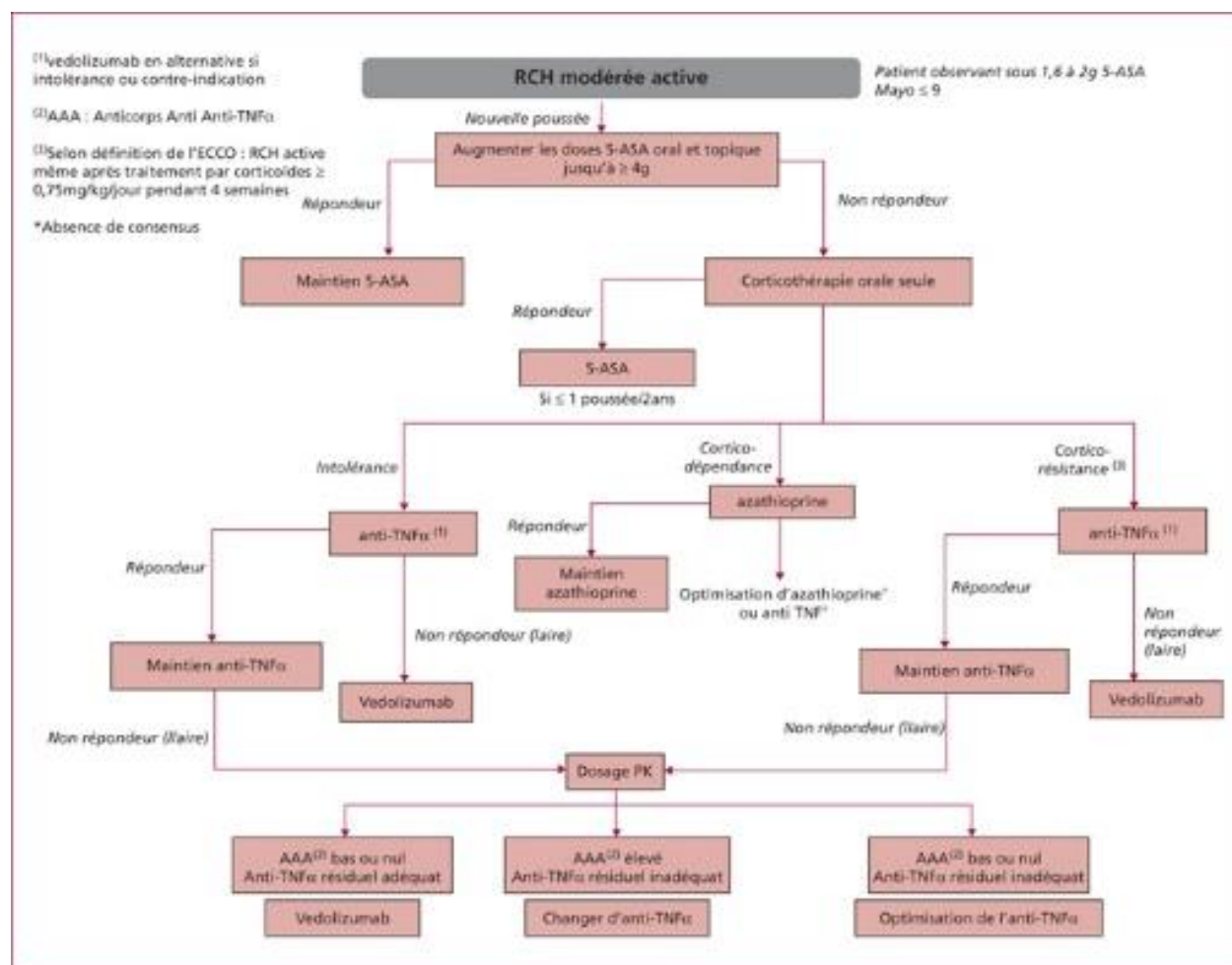
muqueuse définie par un score CDAI < 4 et l'absence d'ulcérations profondes en endoscopie à la semaine 48, était atteint, avec 45,9% dans le groupe T2T contre 37% dans le groupe de PECC.

Il y avait également plus de patients en rémission profonde (CDAI <150, CDEIS <4 et pas d'ulcères profonds, absence de fistule, arrêt des corticoides depuis plus de 2 mois).

dans le groupe T2T, 36,9% contre 23% (45). Cette stratégie était à l'origine d'un recours parfois rapide à des thérapies agressives de type combothérapies mais permettait également une désescalade rapide en cas de rémission. L'enjeu majeur est ici de prévenir la destruction de la paroi du tractus digestif.

De même dans la RCH des stratégies de prise en charge spécifiques ont été édictées par des experts internationaux : on privilégie actuellement une approche progressive dite de type « step-up » (**Figure3**).(46)

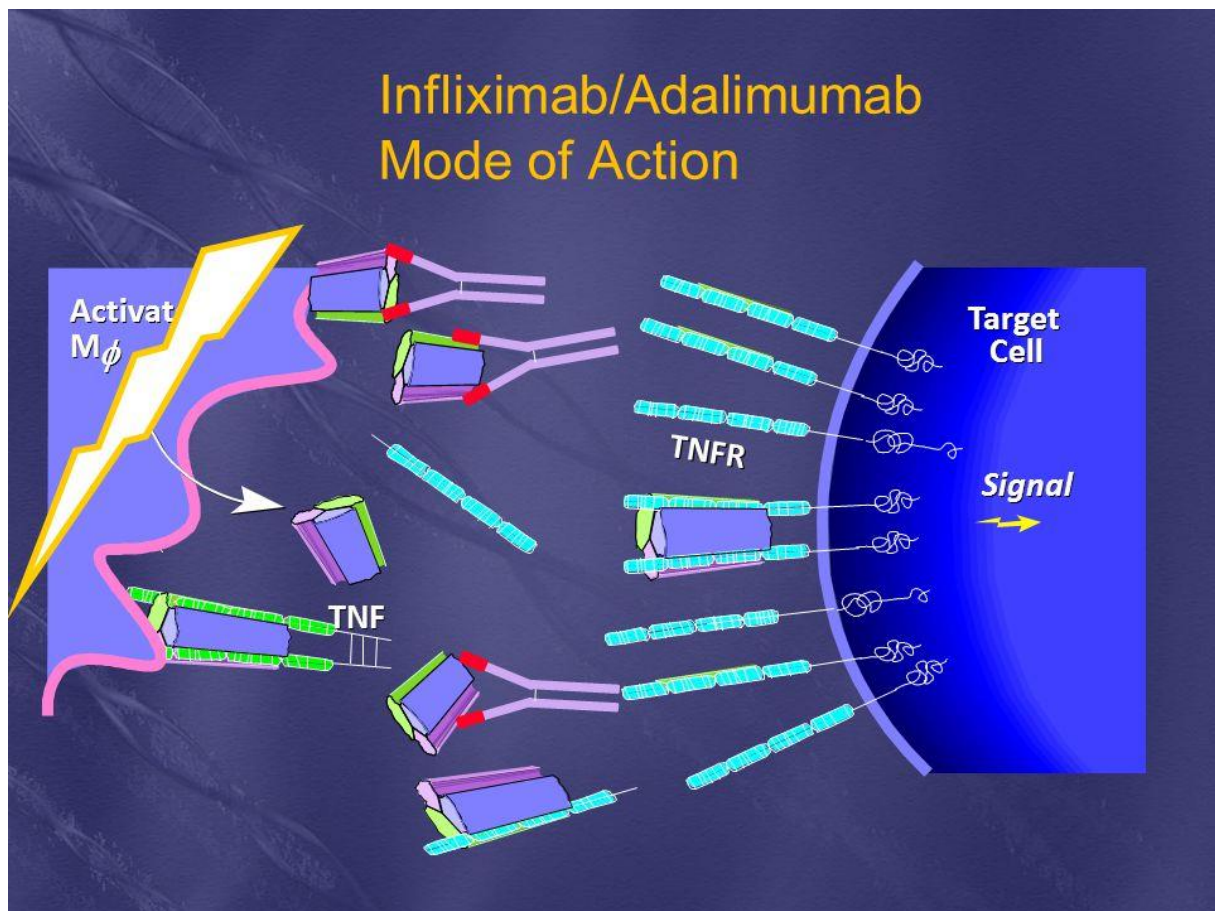
Figure 3: algorithme de prise en charge de la RCH



Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 :

Consensus National Français Laurent Peyrin-Biroulet Yoram Bouhnik Xavier Roblin Guillaume Bonnaud Hervé Hagège Xavier Hébuterne et le Groupe Nominal des gastro-entérologues

Les **anti-TNF** occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique et les différentes stratégies de prise en charge actuelles des MICI.



L'inflammation chronique se manifeste par un défaut de régulation de la réponse immunitaire, du fait d'un excès de stimulation par des agents pro-inflammatoires ou d'un défaut d'inhibition de l'immunité, phénomènes qui empêchent le retour à un niveau basal (tolérance immunitaire périphérique). La persistance du $\text{TNF}\alpha$ à des concentrations tissulaires ou sériques élevées contribue au phénomène inflammatoire avec des conséquences tissulaires. (47)

Des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, golimumab) permettent de neutraliser directement le TNF α et ainsi permettent de diminuer l'inflammation des cellules cibles, leur destruction et donc les dommages tissulaires constatés dans les MICI (47). A titre d'exemple, l'infliximab et l'adalimumab ont une efficacité démontrée dans la MC et la RCH et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans ces deux pathologies. Plus récemment un nouvel anti-TNF α , le golimumab molécule totalement humanisée, a montré son efficacité chez les malades porteurs de RCH modérées à sévères (48)(49).

Plusieurs essais randomisés ont démontré l'efficacité des anti-TNF α en tant qu'agents induisant et maintenant la **rémission** des patients atteints de RCH et de MC (50). L'avènement des anti-TNF α a certes révolutionné la prise en charge des malades atteints de MICI, mais les problèmes de **tolérance** et de **perte de réponse** au traitement nécessitent le recours à de nouvelles thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent chez une proportion importante de malades. Deux molécules en particulier, agissant sur d'autres voies de l'inflammation offrent des perspectives thérapeutiques chez des malades jusque-là en impasse thérapeutique : le vedolizumab (anti-intégrine) et l'ustekinumab (anti-IL23)(51).

Par ailleurs, l'étude des combothérapies associant l'infliximab à un immunosuppresseur (azathioprine par exemple) a montré une efficacité supérieure à la monothérapie (anti TNF α ou thiopurine) (52)(53). Cette escalade thérapeutique est cependant associée à un risque d'infections plus de 3 fois supérieur en cas de combothérapie (54)(55)(56)(57). Le risque de lymphome serait quant à lui 5 à 6 fois supérieur en cas d'utilisation de thiopurines (58)(59).

L'évolution chronique des MICI associée aux multiples traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs mènent à une fragilité accrue du système immunitaire: **l'immunodépression** (60). Différents mécanismes peuvent être impliqués aboutissant à une altération **quantitative et/ou qualitative** du système immunitaire (61).

2) Principe des chimiothérapies cytotoxiques :

Le principe de la chimiothérapie correspond quant à lui à l'emploi de médicaments visant à éradiquer les cellules à croissance rapide, comme les cellules cancéreuses. Elle sert à prévenir la propagation du cancer dans l'organisme et à le détruire là où il est localisé. Elle peut aussi agir sur des cellules normales à croissance rapide, comme celles du **système immunitaire**, de la moelle osseuse, des phanères, ou de la sphère buccale et du tube digestif. Cependant, ces cellules saines se régénèrent rapidement, contrairement aux cellules cancéreuses. Chez les patients sous chimiothérapie pour une tumeur solide (par exemple les néoplasies digestives) le risque relatif de développer une infection à pneumocoque est presque **multiplié par 23** comparativement à la population générale (62). De même, cette population présente un risque élevé d'infection grippale avec une incidence de près de **50 %** (8). Les complications liées à une infection grippale sont aussi plus fréquentes et plus graves : une hospitalisation est nécessaire dans 14 à 21 % des cas et le taux de mortalité oscille entre 8 et 50 % (63).

3) Vaccination et immunodépression

Une récente revue systématique de la littérature a montré que l'ensemble des sociétés savantes à l'échelle mondiale **recommandait unanimement la vaccination anti grippale et anti pneumococcique chez les patients atteints de MICI ou de néoplasie digestive** (10).

Malgré ces recommandations, le taux effectif de couverture vaccinale est excessivement **faible** comme l'attestent deux études récentes : **10%** contre le pneumocoque chez des patients atteints

de MICI (18), et moins de **15%** contre la grippe chez des patients atteints de tumeurs solides (13). Ces faibles taux de couverture s'expliquent par **différentes raisons** (18) (19) (64) (65) (66) (67) (68) (69) :

- conseils inadéquats de la part de certains praticiens ;
- manque de connaissance/incertitudes sur les indications des vaccins chez les praticiens ;
- nombreuses idées reçues et *a priori* chez les patients (peur des effets secondaires, peur d'aggraver leur maladie, ...) ;
- manque de communication entre médecin généraliste et gastro-entérologue/oncologue.

Il a en outre été démontré dans plusieurs études que l'existence d'un **conseil vaccinal adéquat** auprès des patients était une pierre angulaire du respect des recommandations vaccinales et de l'acceptabilité des vaccins (15)(19). De plus, une réponse sérologique satisfaisante peut être obtenue chez les patients atteints de tumeurs solides (27) et l'administration du vaccin anti grippal est sûre, avec des effets secondaires similaires à ceux présentés chez les patients immunocompétents. Même au cours d'une chimiothérapie, la vaccination se révèle **efficace** en réduisant de manière significative la morbi-mortalité liée à la pathologie grippale (11). La réalisation de la vaccination reste néanmoins préférée avant le début d'une chimiothérapie afin d'assurer une réponse sérologique optimale. En effet chez les patients immunodéprimés dans le rapport du HCSP concernant l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué 13 et le vaccin 23 valences non conjugués, les réductions de l'efficacité vaccinale (vaccin 13 valences) par rapport aux sujets non immunodéprimés mises en évidence dans l'étude de Mangen et coll. (78) ont été appliquées (22 % et 35 % respectivement pour les infections invasives et les pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal). Les valeurs retenues pour l'évolution de la protection dans le temps sont issues des

données des études de Mangen et de Van Hoek : maintien du niveau initial de protection pendant cinq ans puis diminution de la protection selon une fonction logistique conduisant à une protection réduite de moitié au bout de treize ans. Par ailleurs on peut également parler d'une étude récente sur l'efficacité d'une haute dose trivalente de vaccin anti grippal VS une dose standard chez des patients immunodéprimés atteints de tumeur solide: les résultats montrent que la stratégie haute dose est plus efficace et plus immunogène chez les enfants et adultes atteints de tumeur solide tout en étant sûre et bien tolérée. (79). Par ailleurs il avait été démontré une immunogénicité légèrement moindre chez des patients cancéreux dans une étude sur le vaccin anti-grippal H1N1.(80)

La vaccination anti grippale et anti pneumococcique chez ces patients est donc un moyen préventif **sûr et peu coûteux**.

Nous avons mené une étude prospective monocentrique observationnelle au CHRU de Nancy afin d'étudier l'impact d'une consultation spécialisée en infectiologie sur le taux de couverture vaccinale anti-grippale et anti-pneumococcique chez des patients suivis en hospitalisation de jour pour une MICI ou un CD et traités par des thérapies immunosuppressives (biothérapies, immunosuppresseurs, chimiothérapies).

V) ARTICLE SCIENTIFIQUE

Vaccination coverage for influenza and pneumococcal infection in digestive cancer and inflammatory bowel disease patients can be improved through a specialized consultation in an infectious disease unit

Julien Sitte¹, Emilia Frentiu², Cédric Baumann³, Hélène Rousseau³, Thierry May², Jean-Pierre Bronowicki¹, Laurent Peyrin-Biroulet, and Anthony Lopez¹.

¹*Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy;*

²*Department of Infectiology and Tropical Diseases, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy;*

³*Clinical Research Support Facility PARC, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.*

Short title: Specialized consultation for vaccination in immunocompromised patients in gastroenterology.

Keywords: Vaccination; Cancer; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Influenza; Pneumococcus.

Corresponding Author:

Dr. Anthony Lopez, MD

Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy-Brabois, Lorraine University, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 3 83 15 33 35 - Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail : anthony-lopez@hotmail.fr

ABSTRACT

Background: Although influenza and pneumococcal vaccinations for high-risk populations are recommended by current guidelines, vaccination coverage is still low in patients with digestive cancer (DC) or inflammatory bowel disease (IBD), especially due to several psychological barriers.

Objective: To explore whether a specialized infectious disease consultation may improve vaccination coverage rate (pneumococcus and influenza) in IBD and DC patients.

Methods: Between December 2016 and April 2017, all patients with DC or IBD followed in the outpatient clinic of the Gastroenterology department at the Nancy University Hospital were enrolled in this 3-phase vaccination program. Phase 1: first questionnaire administered (vaccination status, knowledge about vaccines and possible barriers to vaccination); Phase 2: specialized infectious disease consultation for checking vaccination status; Phase 3: second questionnaire administered (evolution of patients' knowledge about vaccination).

Results: 366 patients were included (DC=99, IBD=267). Mean age was 48.5 years and 54.4% of the patients were male. Vaccination rate was 34.7% for influenza and 14.5% for pneumococcus. 43% of the patients feared side effects of vaccines and around one third thought that vaccines could deteriorate their disease (27%). Among non-vaccinated patients, respectively 19.6%, 17.8% and 13.6% declared that they had doubts about vaccination due to information received from newspapers, TV, and internet. After the first questionnaire, almost two thirds of the 366 patients were interested in a specialized vaccination consultation (n=207, 62.3%) and 49.3% of them attended it (n=102). 87.3% of them (n=89) received a vaccination update, 41.2% (n=42) changed their mind about vaccination, and 92.2 % would recommend this program to other patients (n=94). Among vaccinated patients, 97.8% (n=87) received the

pneumococcal vaccine, 40.4% received the tetanus-diphtheria-polio vaccine, 7.9% received the influenza vaccine.

Conclusion: A specialized infectious disease consultation dedicated to vaccination may clearly improve DC and IBD patients' knowledge about vaccination and vaccination coverage. This approach could be applied to all immunocompromised patients for improving the vaccination coverage in this high-risk population.

INTRODUCTION

Patients with IBD especially those treated with immunosuppressive therapy and DC patients are immunocompromised, with high risks of infectious diseases. This state is both due to the chronic disorder and immunosuppressive therapies, such as corticosteroids, thiopurines, TNF-antagonists or cytotoxic chemotherapies. In patients with solid tumors receiving chemotherapy, the relative risk of invasive pneumococcal infection is nearly multiplied by 23 compared to the general population (5). Consequences can be serious, with a mortality rate of 24% in immunocompromised patients with invasive pneumococcal disease (6). Negative impact in terms of direct and indirect costs is a real concern of public health (7). Incidence of influenza is also notably increased in immunosuppressed adults with malignancies, estimated to be 50% according to a Cochrane systematic review (8). This rate is two times lower in the general population (9). Concerning influenza-related complications in patients with solid tumors, they are significantly increased too, with up to 21% of hospitalization rate and 50% of mortality rate (8). Pneumococcal and injectable influenza are the only two vaccines universally recommended in all cases of immunosuppression (10). Their efficacy is similar to that we observe in immunocompetent individuals (11)(12) . In spite of those recommendations influenza vaccination coverage in 444 patients with malignant disease treated in an Austrian referral center was only 18% (13). Among 84 IBD patients receiving immunosuppressant medications, 54% had received influenza vaccination in the previous year and 31% had received pneumococcal vaccination within the previous 5 years (13). Several reasons could explain these low vaccination rates in IBD population, such as lower education level, younger age or the absence of chronic immunosuppression use (15). In patients with cancer, the most common causes for not being vaccinated are concerns about interaction with the malignant disease, potential side-effects (13) lack of recommendations (16). Inadequate immunization increases the risk of infectious diseases that might easily be avoided through a more rigorous and

standardized vaccination program. Lack of awareness, the incorrect assumption that all vaccines cannot be safely administered to IBD patients, fear of side effects, and ambiguity in whether the primary care physician or gastroenterologist should assume responsibility for administering the vaccinations are some of the more common reasons for explaining the lack of immunization (17). Previous studies demonstrated that more attention needs to be given to vaccination counselling and that healthcare professionals' recommendations is a strong predictor for increasing vaccination coverage (15) (18) (19). Parker *et al.* reported that a quality improvement intervention could significantly increase the vaccination rate for high-risk IBD population (14) but this intervention mainly consisted in giving educational forms and authors did not attempt to evaluate the knowledge of patients about vaccination and what could be their barriers to a vaccine updating.

In this study, we aimed to evaluate the impact of a specialized consultation in the infectious disease unit on vaccination coverage of immunocompromised patients with DC and IBD. We also assess the influenza and pneumococcal vaccination coverage and the knowledge about vaccines.

METHODS

Participants and Questionnaires

Between December 2016 and April 2017, all patients with DC or IBD followed at the outpatient clinic of the Gastroenterology Department (at the Nancy University Hospital (France)) were enrolled in this program (70). Inclusion criteria were IBD patients treated with biologic/immunosuppressive therapy, or DC patients treated with chemotherapy. Each patient received questionnaire from a gastroenterology fellow of our unit. Answers were handwritten directly on the questionnaire by the patients, without receiving additional information.

This program is an observational, monocentric, prospective, 3-phase study: 1/ Phase 1: first questionnaire concerning vaccine status, knowledge about vaccines and possible barriers to vaccination; 2/ Phase 2: patients were referred to an infectious disease specialist for considering vaccination updating; 3/ Phase 3: second questionnaire evaluating the evolution of patients' knowledge about vaccination and vaccination updates received after the specialized visit.

Questionnaires used in this study were developed in the Department of Gastroenterology at the Nancy University Hospital (Vandoeuvre-lès-Nancy, France) after a careful literature review. The first 9-item paper sheet questionnaire (**Supplementary Material S1**) was administrated from December 2016 to May 2017. Importantly, answers to questions 1-2-3-8-10 of the first questionnaire were not mutually exclusive. Between December 2016 and September 2017 a specialized visit with a senior infectious disease practitioner was organized for patients who accepted it during the first questionnaire. During this specialized visit, several different elements were discussed: 1/ Vaccination with an attenuated live vaccine before the beginning of a biotherapy or after a minimum period to respect after the end of treatment; 2/ Updating of diphtheria-tetanus-poliomyelitis (DTP) vaccine according to a specific calendar; 3/ Updating of HBV vaccine according to a specific calendar; 4/ Pneumococcal vaccination according to a specific scheme; 5/ HPV vaccination according to age; 6/ Annual updating of influenza vaccination. The second 9-item paper sheet questionnaire (**Supplementary Material S2**) was administered to all consecutive IBD and DC patients who went to the specialized visit between December 2016 and September 2017. Data from the second questionnaire were obtained during the following outpatient clinic visit (paper sheet questionnaire) or during a phone call given by a Gastroenterology fellow. Answers to Question 1 of the second questionnaire were not mutually exclusive.

Statistical Analysis

Data were implemented into a database using Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, Seattle, WA, USA). The sample characteristics were described according to the following parameters: percentages for the categorical variables, median and interquartile extent for the continuous variables. The comparative analysis was made with the Chi-2 test or the exact test of Fisher for the categorical variables. T- test of Student or Wilcoxon test were used for the continuous variables. A correction of Bonferroni was applied on the p –value for the 2x2 comparisons. The evaluation of the impact of the infectious disease consultation on the vaccination coverage was made by the comparison of percentages of up-to-date patients after the consultation and before it. Statistical data analysis was performed by with the SAS v9.4 software. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Description of the Study Population

The baseline characteristics of the 366 included patients are shown in **Table 1**. Concerning the first questionnaire there were 167 females (45.6%) and 199 males (54.4%). Half of them had CD (50.8%), around one quarter had UC (22.1%) and the others were followed for a DC, with a majority of colorectal cancer (11.2%). The median age for the overall cohort was 48.5 years (n=366), 40.5 years for CD patients, 44.0 years for UC patients and 67.0 for DC patients. The median duration of the disease was 12 years for CD patients, 8 years for UC patients and 1 year for cancer patients. A majority of IBD patients received infliximab (65.2%), 22.8% were treated with vedolizumab and around 15% received azathioprine in mono or combotherapy. The remaining IBD patients were treated with 5-ASA (9.7%), metothrexate (9.4%), corticosteroids (4.5%), adalimumab (3.7%), ustekinumab (1.5%) or golimumab (0.4%).

Step 1: First Questionnaire Results

The first questionnaire (**Table 2**) showed that less than half of the patients received an information concerning vaccination during their disease course (37% from the General Practitioner (GP), 40.9% from the Gastroenterologist). Concerning the physicians' opinion about vaccination, around 40% of them recommended it (41.5% in GPs vs 43.2% in Gastroenterologists/Oncologists [GEOs]) whereas only 12 GPs (3.3%) and 5 Gastroenterologists (1.4%) misadvised it. More than one third had no opinion on the necessity for vaccinating patients with DC or IBD (39.6% in GPs vs 37.4% in GEOs). Most of the patients received information through several types of media (TV 22.4%, radio 10.4%, newspapers 11.2%, internet 13.7%) or their family/friends/relatives (13.1%). However, almost half of the patients declared not having received any information about vaccination (41%). Among the 366 patients included in this study, one third was up-to-date for the influenza vaccine (34.7%), 14.5% for the pneumococcal vaccine, and only 9.3% for both. We found that 43% of the patients feared side effects, around one third thought that vaccines could deteriorate their disease (27%), and 19.6% thought that flu was not a severe disease. Among non-up-to-date patients, respectively 19.6%, 17.8% and 13.6% declared that they had doubts about vaccination due to information received from newspapers, TV, and internet. After the first questionnaire, almost two third of the 366 patients were interested in a specialized vaccination consultation (n=207, 62.3%). There were several reasons for not accepting this consultation: fear of side effects (37%), fear that vaccines could deteriorate their disease (20.2%), time constraints (20.2%), doubts about vaccination after information received from newspapers (24.2%), TV (18.5%), or internet (17.7%). We also found that some patients preferred to talk about vaccination with their GP (14.5%).

Step 2: Comparison of Patients Who went to the consultation and the rest of the cohort

We compared patients who finally went to the consultation with the rest of the cohort (**Supplementary Material S3**), we found that vedolizumab exposure was more frequent in the first group compared with the second group (31.4% vs 19.8%, $p<0.05$). We did not find any other significant difference.

Step 3: Post-consultation Results

After the second questionnaire (**Table 3**), we found that 102 patients (49.3%) went to the specialized consultation, 76 did not go (36.7%) and data were missing for 29 patients (20 were unreachable, 8 were dead, 1 had a consultation after the deadline). Reasons for not attending to the consultation ($n=76$) were mostly inappropriate appointment date (52.6%), and fear of side effects (7.9%). Concerning patients who went to the consultation ($n=102$), 87.3% of them ($n=89$) received a vaccination update, 41.2% ($n=42$) changed their mind about vaccination, and 92.2 % would recommend this program to other patients ($n=94$). Among vaccinated patients 97.8% received the pneumococcal vaccine, 40.4% received the DTP vaccine, and 7.9% received the influenza vaccine. We can underline that our study was conducted between December 2016 and September 2017 so most of the patients were not proposed the influenza vaccine. Anti-pneumococcal vaccination rate was finally 85.3% after the specialized consultation compared with 14.5% before (**Table 4**).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to assess the impact of a specialized infectious disease consultation on the vaccination rate in immunosuppressed patients with IBD or DC.

We first confirmed the very low vaccination coverage rate in this population, especially for influenza (34.7%), pneumococcal (14.5%) or both vaccinations (9.3%). We confirmed, as other studies (71), some misconceptions about the safety of vaccination, the fear of potential side effects, and the fear of negative impact on the disease course. We noticed that an important part of the patients had doubts about vaccines due to information received from different types of media. In our study, more than 90% of the patients were not vaccinated according to the current recommendations. Furthermore, patients are prone to receive adequate information: 62.3% of the non-vaccinated patients in our study were interested in the proposed specialized consultation (n=207). Our results show that this kind of approach in IBD and DC patients improves significantly the vaccination rate of pneumococcal vaccination (from 14.5% to 85.3%) (**Table 4**). Moreover, other vaccines, even mandatory vaccines from the French guidelines such as DTP, were inoculated during this consultation (40.4% of vaccinated patients). This is an important point showing the inadequate immunization in this immunocompromised population. Concerning patients who went to the consultation, almost 9 out of 10 received a vaccination updating, approximately one half changed their mind about vaccination, and more than 90% would recommend this program to other patients.

Morbidity, mortality and costs due to severe infectious diseases in this subgroup of patients could be significantly reduced with a prevention campaign consisting in informing patients and vaccinating them during a specialized infectious disease consultation systematically suggested during their follow-up. This approach could resolve the problem of knowing who should manage the vaccination issue: GP, GEO, other physician? (72). Could the GEO take enough time to check, explain the necessity of vaccination? Could the GP have more certainty about vaccination indication, acquire enough experience in IBD or DC patients?

Previous studies confirmed this trend, especially Mahli *et al.* in 2015 (73) in 2015. Most of the respondents in this study (56.5%) agreed that better communication was needed between their Gastroenterologist and their GP. Regular communication between physicians is essential for appropriate immunization and other health maintenance interventions in IBD and DC patients (17)(64)(74). Inadequate counselling has been implicated as a major contributor to poor vaccination coverage in IBD patients, as well as deficiencies in physicians' knowledge and uncertainties about vaccination's indications (57) (67) (75). Moreover, previous studies suggested that primary care physicians may be uncomfortable for managing the immunization calendar of patients on immunosuppressive therapy (63). In the same way, it has already been suggested that more attention needs to be given to vaccination counselling. Several studies demonstrated that professional's recommendations and counselling are strong predictors for receiving vaccines and other preventive health interventions (3)(15)(19). These findings highlight the need for a formal and structured review of vaccination status at the time of IBD and DC diagnosis or at the initiation of immunosuppressive therapies. Significant predictors of self-reported vaccination completion in Malhi's study included annual vaccination checking by either a Gastroenterologist or a family physician and treatment with steroids or biological agents. (73)

There are some limitations in our study: 1/ There were only two half-days of consultation a week (Monday morning and Friday morning) and there was only one specialized practitioner compared with a lot of motivated patients (n=207). The consequence was a lack of data due to inappropriate appointment dates; 2/ We can underline that our study was conducted between December 2016 and September 2017 so most of the patients were not proposed the influenza vaccine although they agreed for it; 3/ Data from the first questionnaire were collected with a paper sheet questionnaire but half of the patients who answered the second questionnaire were reached by phone and half of them answered the second paper survey. This type of

intensive medical follow-up seems thus difficult to be widely applied to all immunosuppressed patients; 4/ Patients who finally attended to the specialized consultation were more likely to be treated with vedolizumab compared with the rest of the cohort. Vedolizumab is a last-line IBD therapy in France, so we can suppose that this kind of patients has a more severe disease with more motivation to respect the recommendations. But further studies are required to confirm these findings.

To conclude, our study demonstrates that a specialized healthcare provider in the infectious disease unit may significantly improve the vaccination rate in patients with IBD and DC with one and only consultation. This simple method could be applied to globally improve vaccination coverage in all immunosuppressed categories of patients, as long as we can develop enough consultation facilities.

Acknowledgements

None.

Declaration of conflicts of interest

Anthony Lopez: board for Amgen, lecture fees from Vifor Pharma, research grants from Roche; Peyrin-Biroulet has received lecture and consulting fees from Merck, AbbVie, Janssen,

Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, Pharmacosmos, Pile`ge, BMS, UCB-pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis and HAC-pharma; other authors have no conflict of interest to declare.

Funding:

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

VI) CONCLUSION

Avec cette étude, nous avons confirmé que les taux de couverture vaccinale anti-grippale et anti-pneumococcique restaient **très faibles** chez les patients immunodéprimés atteints de MICI ou de CD, en dépit des recommandations internationales unanimes à ce sujet.

Les principales raisons incriminées étaient la peur des effets secondaires, la peur de l'aggravation de la maladie, le manque d'information et de connaissance, la banalisation de la pathologie grippale, et les nombreux doutes suite à des informations issues de différents médias.

Cependant, les patients ont montré un **intérêt certain** pour obtenir une information spécialisée au sujet des vaccins et la possibilité d'être vacciné dans leur parcours de soins. Plus de deux tiers des patients étaient ainsi motivés par la consultation proposée au cours de l'étude.

La mise en place d'une consultation dédiée aux vaccinations semble **améliorer nettement le taux de couverture** vaccinale des patients immunodéprimés avec une MICI ou un CD tout en procurant une information scientifique claire au plus proche des recommandations internationales capable de défaire les *a priori* des patients qui restent malheureusement nombreux.

Le taux de couverture vaccinal contre le pneumocoque est passé de **14,5 % à 85,3 %** suite à la consultation que nous avons mise en place. Nous confirmons donc qu'une information dédiée et spécialisée est la véritable pierre angulaire de l'acceptation vaccinale. Par ailleurs, ce type de consultation a permis une revue complète du carnet vaccinal de chaque patient et de ce fait de nombreuses vaccinations obligatoires non à jour ont pu être réalisées, comme le DTP chez plus de 40 % des patients.

Cependant, une partie importante des patients intéressés pour la consultation n'ont pu s'y rendre, essentiellement pour des raisons logistiques (dates de consultations proposées ne

concordant pas avec leur emploi du temps, seulement deux demi-journées de consultation par semaine, forte demande...).

Cette approche pourrait être appliquée à tous les patients immunodéprimés mais au prix de moyens logistiques et de plages de consultations en conséquence. Les dépenses de santé liées à des infections sévères évitables pourraient être considérablement réduites grâce à une campagne de **prévention** consistant à informer les patients et à les vacciner durant une seule consultation spécialisée en infectiologie. Cette approche pourrait également régler la problématique de la responsabilité vaccinale, à savoir qui du médecin traitant ou du gastro-entérologue doit se charger des mises à jour vaccinales en incluant un acteur à part entière dans le suivi du patient atteint de MICI ou de CD pour assurer une vaccination au plus proche des recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirchesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45:37–49.
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;12:720–7.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013 Apr;49:1374–403.
4. Hui D. Definition of supportive care: does the semantic matter? *Curr Opin Oncol* 2014 Jul;26:372–9.
5. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005 Aug 1;192:377–86.
6. Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect* 2015 Oct;71:422–7.
7. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine* 2011 Apr 18;29:3398–412.
8. Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 29;CD008983.
9. Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med* 2015 Sep;3:709–18.
10. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017 Jun;80:10–27.
11. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013 Sep;7 Suppl 2:72–5.
12. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2002;19:71–8.
13. Poepl W, Lagler H, Raderer M, et al. Influenza vaccination perception and coverage among patients with malignant disease. *Vaccine* 2015 Mar 30;33:1682–7.
14. Parker S, Chambers White L, Spangler C, et al. A quality improvement project significantly increased the vaccination rate for immunosuppressed patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Aug;19:1809–14.

15. Wasan SK, Calderwood AH, Long MD. Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Feb;20:246–50.
16. Vinograd I, Baslo R, Eliakim-Raz N, et al. Factors associated with influenza vaccination among adult cancer patients: a case-control study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014 Sep;20:899–905.
17. Wumkes ML, van der Velden AMT, van der Velden AWG, et al. Influenza vaccination coverage in patients treated with chemotherapy: current clinical practice. *Neth J Med* 2013 Nov;71:472–7.
18. Malhi G, Rumman A, Thanabalan R, et al. Vaccination in Inflammatory Bowel Disease Patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohns Colitis* 2015 Jun 1;9:439–44.
19. Goff SL, Mazor KM, Gagne SJ. Vaccine counseling: a content analysis of patient-physician discussions regarding human papilloma virus vaccine. *Vaccine* 2011 Oct 6;29:7343–9.
20. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003 Jun;124:1767–73.
21. Orholm M, Binder V, Sørensen TI. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000 Oct;35:1075–81.
22. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996 Jan 13;312:95–6.
23. Monsén U, Bernell O, Johansson C. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991 Mar;26:302–6.
24. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014 Aug;8:717–25.
25. Andersson RE, Olaison G, Tysk C. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344:808–14.
26. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Jan;16:51–60.
27. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 May;140:1785–94.
28. Cosnes J, Cattán S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8:244–50.
29. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet* 2017 Apr 29;389:1741–55.
30. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis* 2007 Sep;1:10–20.

31. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013 Dec;32:904–10.
32. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2012 Jun;10:639–45.
33. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 19902013 Apr;49:1374–403.
34. Grosclaude P, Remontet L, Belot A. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 INVS Institut de veille sanitaire* 2013
35. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste Vet al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol* 2017 Jun 9;
36. Decker GA, Batheja MJ, Collins JM et al. Risk Factors for Pancreatic Adenocarcinoma and Prospects for Screening. *Gastroenterol Hepatol* 2010 Apr;6:246–54.
37. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer* 2004 May 1;109:737–41.
38. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG* 2013 Sep 14;19:5598–606.
39. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth Det al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017 Jul 1;11:769–84.
40. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017 Jan 1;11:3–25.
41. Feagan B. Update on Tofacitinib for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;12:572–4.
42. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012 Aug 16;367:616–24.
43. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BGet al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015 Jun;13:1042–1050.e2.
44. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110:1324–38.
45. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt Pet al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017 Oct 30;

46. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X. Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 : Consensus National Français. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2016 Jan 1;23:32–42.
47. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016 Aug;10:989–97.
48. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 Jan;146:85-95; quiz e14-15.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 Jan;146:96–109.e1.
50. Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010 Jun;56:233–43.
51. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012 Oct 18;367:1519–28.
52. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 Apr 15;362:1383–95.
53. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 Feb;146:392–400.e3.
54. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Aug;30:253–64.
55. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ* 2015 Jun 5;350:h2809.
56. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F et al. Crohn's Disease Activity and Concomitant Immunosuppressants Affect the Risk of Serious and Opportunistic Infections in Patients Treated With Adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016 Dec;111:1806–15.
57. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T et al. Diabetes and risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jun;41:1141–8.
58. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015 Apr 9;372:1441–52.
59. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 Nov;141:1621-1628.e1-5.
60. Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev* 2012 Jan;11:212–8.

61. Goodnow CC. Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases. *Lancet Lond Engl* 2001 Jun 30;357:2115–21.
62. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005 Aug 1;192:377–86.
63. Mauskopf J, Klesse M, Lee S. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 2013;16:264–77.
64. Gutierrez A. Coordinating preventive medicine in patients with inflammatory bowel disease: whose responsibility is it anyway? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009 May;7:500–1.
65. Gupta A, Macrae FA, Gibson PR. Vaccination and screening for infections in patients with inflammatory bowel disease: a survey of Australian gastroenterologists. *Intern Med J* 2011 Jun;41:462–7.
66. Wasan SK, Coukos JA, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in gastroenterologists knowledge. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Dec;17:2536–40.
67. Jung YS, Park JH, Kim HJ et al. Insufficient knowledge of Korean gastroenterologists regarding the vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2014 May;8:242–7.
68. Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017 May;76:134–43.
69. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101:1834–40.
70. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011 Jul;60:930–6.
71. Urun Y, Akbulut H, Demirkazik A 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* 2013 Jun;18:511–5.
72. Malhi G, Rumman A, Thanabalan R et al. Vaccination in Inflammatory Bowel Disease Patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohns Colitis* 2015 Jun 1;9:439–44.
73. Malhi G, Rumman A, Thanabalan Ret al. Vaccination in Inflammatory Bowel Disease Patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohns Colitis* 2015 Jun 1;9:439–44.
74. Sinclair JA, Wasan SK, Farraye FA. Health maintenance in the inflammatory bowel disease patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2012 Jun;41:325–37.
75. Wasan SK, Coukos JA, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in gastroenterologists knowledge. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Dec;17:2536–40.
76. Selby L, Hoellein A, Wilson JF. Are primary care providers uncomfortable providing routine preventive care for inflammatory bowel disease patients? *Dig Dis Sci* 2011 Mar;56:819–24.
77. Levine et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis* 2011.

78. Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Costeffectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Europ resp J*. 2015;46:1407-16
79. Hakim et al. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine* 2016 3141-3148
80. Hakim et al. Immunogenicity and safety of inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza A vaccine in immunocompromised children and young adults.. *Vaccine* 2012

ANNEXES

Figure 1. Flow chart

Supplementary Figure S1. First questionnaire

Supplementary Figure S2. Second questionnaire

Supplementary Figure S3. Comparison of Patients Who went to the consultation and the rest of the cohort.

Table 1. Patient characteristics

	N	%median	p
Gender			
Male	199	54.4	
Female	167	45.6	
Disease type			
Crohn's disease	186	50.8	
Ulcerative colitis	81	22.1	
Colorectal cancer	41	11.2	
Pancreas cancer	31	8.5	
Cholangiocarcinoma	9	2.5	
Hepatocellular Carcinoma	3	0.8	
Esophageal cancer	7	1.9	
Gastric cancer	7	1.9	
Small intestine cancer	1	0.3	
Age (years)	366	48.5	<0.0001
Crohn's disease	186	40.5	
Ulcerative colitis	81	44	
Cancer	99	67	
Duration of the disease (years)			<0.0001
Crohn's disease	179	12	
Ulcerative colitis	80	8	
Cancer	90	1	
Missing data	17		
Treatment (IBD patients)	267	72.9	
Infliximab	174	65.2	
Adalimumab	10	3.7	
Vedolizumab	61	22.8	
Azathioprine	42	15.7	
Methotrexate	25	9.4	
5-ASA	26	9.7	
Corticosteroids	12	4.5	
Golimumab	1	0.4	
Ustekinumab	4	1.5	

Table 2. Results of the first questionnaire

	N	%
Q1. Informations received about vaccination from:		
General practitioner	136	37.3
MD	1	0.3
Gastro enterologist/oncologist	149	40.9
MD	2	0.5
other doctor	59	16.2

<i>MD</i>	2	0.5
Q2.If some informations have already been received: How? :		
Newspaper	41	11.2
<i>MD</i>	5	1.4
Radio	38	10.4
<i>MD</i>	5	1.4
TV	82	22.4
<i>MD</i>	7	1.9
Internet	50	13.7
<i>MD</i>	5	1.4
Family/Friends	48	13.1
<i>MD</i>	6	1.6
No information received	149	40.7
<i>MD</i>	5	1.4
Other means:		
University Hospital	18	4.9
General practitioner	8	2.2
Health insurance	8	2.2
Gastroenterologist	24	6.6
Work environment	8	2.2
Other medical doctor	24	6.6
<i>MD</i>	5	1.4
Q3.What was the opinion of your physician concerning vaccination:		
General practitioner		
Advised	152	41.5
Disadvised	12	3.3
Neither of them	145	39.6
<i>MD</i>	57	15.6
Gastroenterologist		
Advised	158	43.2
Disadvised	5	1.4
Neither of them	137	37.4
<i>MD</i>	66	18
Table 2. Continued		
Other physician		
Advised	53	14.5
Disadvised	4	1.1
Neither of them	287	78.4
<i>MD</i>	22	6
Q4.Are you up to date concerning your vaccinations:		
Influenza		
YES	127	34.7
NO	221	60.4
Doesn't know	18	4.9
Pneumococcus		
Missing data	1	0.3
YES	53	14.5

NO	213	58.4
Doesn't know	97	26.6
Influenza AND Pneumococcus		
YES	34	9.3
NO	332	90.7
Q8.If you are not up to date concerning your vaccination (pneumococcus and/or influenza) why?		
Doubts about vaccination due to information read in newspaper	65	19.6
MD	36	10.8
Doubts about vaccination in due to informations watched on TV	59	17.8
MD	35	10.5
Doubts about vaccination due to informations seen on internet	45	13.6
MD	35	10.5
Vaccination was disadvised by family/friends	52	15.7
MD	31	9.3
Afraid that vaccines deteriorate the disease	90	27.1
MD	27	8.1
Vaccines will not be effective due to ongoing treatment	22	6.6
MD	43	13
Flu is not a severe disease	65	19.6
MD	41	12.3
Pneumococcal infection is not a severe disease	38	11.4
MD	48	14.5
Do not have time to be vaccinated	29	8.7
MD	34	10.2
The vaccine was not available at the pharmacy	3	0.9
MD	39	1.7
Table 2. Continued		
Fear of side effects	143	43.1
MD	23	6.9
Vaccines are painful	20	6
MD	34	10.2
Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies	36	10.8
MD	37	11.7
Previous bad experience with a vaccine	33	9.9
MD	29	8.7
Other reasons:		

No informations received about anti-pneumococcal vaccination	65	19.6
Do not feel concerned	18	5.4
Disadvised by the GP	3	0.9
Waiting for news from the health insurance	2	0.6
Egg allergy	1	0.3
Vaccines contraindicated due to a therapeutic protocol	1	0.3
Do not believe in vaccine efficiency	4	1.2
Homeopathy/against medicine	6	1.8
<i>MD</i>	26	7.8
Q9.Are you Interested in a vaccination consultation?		
MD	1	0.3
Yes	207	62.3
No	124	37.3
Q10.If not up to date and not interested in this consultation: why?		
Doubts about vaccination due to informations read in newspaper	124	33.8
<i>MD</i>	30	24.2
	10	8.1
Doubts about vaccination due to informations watched on TV	23	18.5
<i>MD</i>	11	8.9
Doubts about vaccination due to informations seen on internet	22	17.7
<i>MD</i>	9	7.3
Vaccination was disadvised by family/friends	20	16.1
<i>MD</i>	7	5.6
Afraid that vaccines deteriorate the disease	25	20.2
<i>MD</i>	6	4.8
Vaccines will not be effective due to ongoing treatment	10	8.1
<i>MD</i>	9	7.3
Don't have time to be vaccinated	25	20.2
<i>MD</i>	8	6.5
Fear of side effects	46	37.1
<i>MD</i>	4	3.2
Vaccines are painful	4	3.2
<i>MD</i>	8	6.5
Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies	15	12.1
<i>MD</i>	8	6.5

Had a bad experience with a vaccine	13	10.5
<i>MD</i>	7	5.6
Other reasons:		
Prefer to speak about vaccination with their general practitioner	18	14.5
Not convinced in the interest of vaccines	8	6.5
Prefer to speak about vaccination with their gastroenterologist	1	0.8
Vaccinations will be done at the work place	1	0.8
Homeopathy/against medicine	3	2.4
Vaccinations are made each year in another hospital	1	0.8
Lives too far from the vaccination place	3	2.4
<i>MD</i>	10	8.1

MD, missing data

Table 3. Results of the second questionnaire

	N	%
Q1. After the informations received with the first questionnaire, did you go to the consultation?		
NO	76	36.7
YES	102	49.3
Patient unreachable	20	9.7
Dead patients	8	3.9
Consultation after the study deadline	1	0.5
Q2.If you did not go to the consultation, why?	76	36.4
Doubts about vaccination due to informations read in newspaper	1	1.3
<i>MD</i>	7	9.2
Doubts about vaccination due to informations watched on TV	0	0
<i>MD</i>	6	7.9
Doubts about vaccination due to informations seen on internet	1	1.3
<i>MD</i>	6	7.9
Doubts about vaccination in spite of the informations received from healthcare professionals	4	5.3
<i>MD</i>	6	7.9
Vaccination was disadvised by family/friends	0	0
<i>MD</i>	6	7.9
Afraid that vaccines deteriorate the disease	2	2.6
<i>MD</i>	6	7.9
Vaccines will not be effective due to ongoing treatment	0	0
<i>MD</i>	6	7.9
Do not have time to be vaccinated	2	2.6
<i>MD</i>	6	7.9
Fear of side effects	6	7.9
<i>MD</i>	6	7.9
Vaccines are painful	0	0
<i>MD</i>	6	7.9
Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies	0	0
<i>MD</i>	6	7.9
Had a bad experience with a vaccine	3	3.9
<i>MD</i>	6	7.9
Other reasons:		

Table 3. Continued

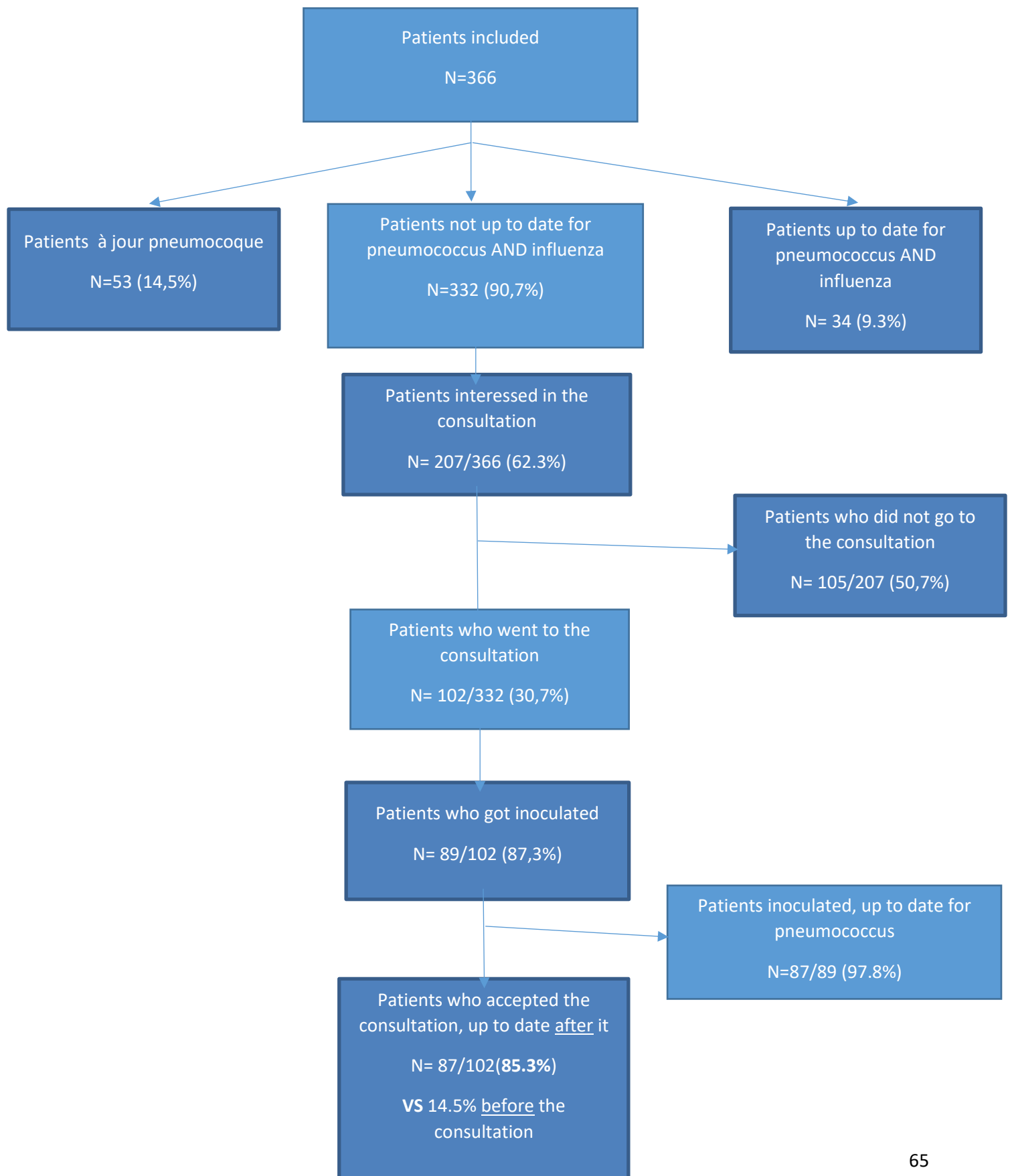
Proposed dates were not convenient	40	52.6
Fatigue status/sickness	5	6.6
Forgot the appointment	4	5.3
Prefer to speak about vaccination with their general practitioner	5	6.6
Perioperative period	2	2.6
Did not receive any appointment	3	3.9
Not interested anymore	3	3.9
<i>MD</i>	7	9.2
Q3.Did the consultation change your mind about vaccines?		
YES	42	41.2
NO	54	52.9
<i>MD</i>	6	5.9
Q4.Did you get vaccinated after this consultation?		
YES	89	87.3
NO	11	10.8
<i>MD</i>	2	2
Q5.Would you be ready to recommend this consultation to other patients with the same disease?		
YES	94	92.2
NO	1	1
<i>MD</i>	7	6.9
Q4.If you received vaccinations during the consultation, what kind of vaccines did you get?		
Influenza	7	7.9
Pneumococcus	87	97.8
Diphtheria-tetanus-poliomyelitis	36	40.4
Pertussis	3	3.4
Hepatitis B	5	5.6
Measles-Mumps-Rubella	2	2.2
Meningococcus	4	4.5
Chicken pox	3	3.4

MD, missing data.

Table 4. Impact of the vaccination consultation on vaccination coverage

	N	% [IC 95%]	p-value
Are you up to date concerning pneumococcus vaccination? (N=366)			
NO	215	58,7	
YES	53	14,5 [10,9 ; 18,1]	
Don't know	97	26,5	
MD	1	0,3	
Up to date concerning pneumococcus after the consultation (concerning patients who went to the consultation N=102)			<0,0001
NO	15	14,7	
YES	87	85,3 [79,6 ; 93 ;0]	

Flow-chart :



Supplementary Material S1 :

Study concerning vaccination in immunosuppressed patients

Name
Surname
Birthdate

Because of your disease and/or because of your treatment, your immune system is weakened and you are at greater risks to develop certain infections. We suggest you answering this short questionnaire about vaccination. It will take you 5 minutes. Thank you for your participation.

1. Did you ever received Informations about vaccination by a medical doctor?

Several possible answers

- By your General practitioner (GP) : ☐ YES ☐ NO
- By your Gastro-enterologist/oncologist (GEO) : ☐ YES ☐ NO
- By another doctor : YES ☐ ☐ NO

2. If some informations have already been received: How? Several possible answers

- ☐ Newspapers
- ☐ radio
- ☐ TV
- ☐ The internet
- ☐ Friends/family
- ☐ Other reasons : _____
- ☐ No information received

3. What was the opinion of your physicians concerning vaccination? Several possible answers

- GP : ☐ recommandée ☐ déconseillée ☐ ni recommandée, ni déconseillée
- GEO: ☐ recommandée ☐ déconseillée ☐ ni recommandée, ni déconseillée
- Other doctor : ☐ recommandée ☐ déconseillée ☐ ni recommandée, ni déconseillée

4. Are you up to date concerning your vaccinations?

- against influenza : ☐ YES ☐ NO ☐ Don't know
- against pneumococcus : ☐ YES ☐ NO ☐ Don't know

5. What kind of disease do you have ?

- Crohn's disease (CD) : ☐ oui ☐ non
- Ulcerative colitis (UC) : ☐ oui ☐ non
- Cancer : ☐ oui ☐ non

→ If you have a cancer, what kind of cancer is it ? : _____

6. If you have a CD or an UC :

- date of diagnosis: _____ / _____ / _____
- Current treatment: *Several possible reasons*
- ☐ HUMIRA® (adalimumab) ☐ REMICADE® (infliximab) ☐ ENTYVIO® (vedolizumab)
- ☐ IMUREL® (azathioprine) ou PURINETHOL® (6-mercaptopurine)
- ☐ METOJECT® (methotrexate) ☐ PENTASA® ou FIVASA® ☐ corticosteroids
- ☐ STELARA (ustekinumab) ☐ SIMPONI (golimumab)
- date of beginning of the current du treatment : _____ / _____ / _____

7. If you have a cancer :

- date of diagnosis: _____ / _____ / _____
- date of beginning of the current du treatment: _____ / _____ / _____

8. If you are not up to date concerning your vaccination (pneumococcus and/or influenza) why? *Several possible answers*

- Doubts about vaccination in response to informations read in newspaper

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations watched at TV

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations read in the internet.

☐ YES ☐ NO

- Vaccination disadvised by Family/Friends.

☐ YES ☐ NO

-Afraid that vaccines could deteriorate the disease.

☐ YES ☐ NO

-Vaccines won't be effective because of the treatments.

☐ YES ☐ NO

- Influenza is not a severe disease.

☐ YES ☐ NO

- Pneumococcal infection is not a severe disease.

☐ YES ☐ NO

- Don't have time to be vaccinated.

☐ YES ☐ NO

- The vaccine was not available at the pharmacy.

☐ YES ☐ NO

- Fear of side effects.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are painful.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies.

☐ YES ☐ NO

- Had a bad experience with a vaccine.

☐ YES ☐ NO

- Other reasons :

9. If you are not up to date in your vaccinations, would you be interested in a consultation with a specialist of vaccinations (infectious disease specialist) in the University Hospital of Nancy the same day as your outpatient clinic visit to receive an information about the recommended vaccinations in your case and to make an update of necessary vaccines?

☐ YES ☐ NO

If « YES », we will propose you a date of consultation.

10.If not accepted why ? Several possible answers

- Doubts about vaccination in response to informations read in newspaper

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations watched at TV

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations read in the internet.

☐ YES ☐ NO

- Vaccination disadvised by Family/friends.

☐ YES ☐ NO

-Afraid that vaccines could deteriorate the disease.

☐ YES ☐ NO

-Vaccines won't be effective because of the treatments.

☐ YES ☐ NO

- Don't have time to be vaccinated.

☐ YES ☐ NO

- Fear of side effects.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are painful.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies.

☐ YES ☐ NO

- Had a bad experience with a vaccine

☐ YES ☐ NO

- Other reasons :

Thank you for your participation

Supplementary Material S2 :

Sudy concerning vaccination in immunosuppressed patients

Name

Surnam

Birthdate

You were proposed to answer a short questionnaire concernning vaccinations during the previous visit in the outpatient clinic.

During your medical follow-up in the outpatient clinic and in the context of this study we propose you a second and quick questionnaire.

It will take you 5 minutes. Thank you for your participation

1. After the received information concerning the vaccination within the framework of your disease, did you go to the consultation?

☐ YES

☐ NO

2. If « NO », Why ?

- Doubts about vaccination in response to informations read in newspaper

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations watched at TV

☐ YES ☐ NO

- Doubts about vaccination in response to informations read in the internet.

☐ YES ☐ NO

- I have doubts in spite of the informations received during the consultation

☐ YES ☐ NO

- Vaccination disadvised by Family/friends.

☐ YES ☐ NO

-Afraid that vaccines could deteriorate the disease.

☐ YES ☐ NO

-Vaccines won't be effective because of the treatments.

☐ YES ☐ NO

- Don't have time to be vaccinated.

☐ YES ☐ NO

- Fear of side effects.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are painful.

☐ YES ☐ NO

- Vaccines are only made to enrich pharmaceutical companies.

☐ YES ☐ NO

- Had a bad experience with a vaccine.

☐ YES ☐ NO

- Other reasons :

3. Did the consultation change your mind about vaccines?

☐ YES ☐ NO

4. Did you get vaccinated after this consultation? ?

☐ YES ☐ NO

If « YES », Which vaccines ?

☐ INFLUENZA

☐ PNEUMOCOUS

☐ DTP

☐ Pertussis

☐ Hepatitis B

☐ MMR

☐ Meningococcus

☐ Chicken pox

5. Would you be ready to recommend this consultation to other patients with the same diseases?

☐ YES ☐ NO

Thank you for your participation.

Supplementary material S3:

Web table1. Comparison between patients who went to the consultation and the rest of the cohort

	No consultation N=264 (72,1%)		Consultation done N=102 (27,9%)		p
	N	%/median	N	%/median	
Age (years)	264	47,0	102	50,0	0,1293
Gender					0,7327
Male	145	54,9	54	52,9	
Female	119	45,1	48	47,1	
Disease duration (Years)	248	7,0	101	6,0	0,4293
Disease subtype					0,5464
Crohn's disease	138	52,3	48	47,1	
Ulcerative colitis	59	22,3	22	21,6	
Colorectal cancer	30	11,4	11	10,8	
Pancreas cancer	20	7,6	11	10,8	
Cholangiocarcinoma	5	1,9	4	3,9	
Hepatocellular carcinoma	3	1,1	0	0,0	
Esophageal cancer	3	1,1	4	3,9	
Gastric cancer	5	1,9	2	2,0	
Small intestine cancer	1	0,4	0	0,0	
Disease subtype					0,4988
Crohn's disease	138	52,3	48	47,1	
Ulcerative colitis	59	22,3	22	21,6	
Cancer	67	25,4	32	31,4	
Adalimumab					0,7250
NO	190	96,4	67	95,7	
YES	7	3,6	3	4,3	
Infliximab					0,2907
NO	65	33,0	28	40,0	
YES	132	67,0	42	60,0	
Vedolizumab					0,0465
NO	158	80,2	48	68,6	
YES	39	19,8	22	31,4	
Azathioprine					0,4421

Web table1. Comparison between patients who went to the consultation and the rest of the cohort

	No consultation N=264 (72,1%)		Consultation done N=102 (27,9%)		p
	N	%/median	N	%/median	
NO	164	83,2	61	87,1	
YES	33	16,8	9	12,9	
Metothrexate					0,0998
NO	182	92,4	60	85,7	
YES	15	7,6	10	14,3	
5-ASA					0,7016
NO	177	89,8	64	91,4	
YES	20	10,2	6	8,6	
Corticosteroids					0,5195
NO	189	95,9	66	94,3	
YES	8	4,1	4	5,7	
Golimumab					1,0000
NO	196	99,5	70	100,0	
YES	1	0,5	0	0,0	
Ustekinumab					0,2817
NO	195	99,0	68	97,1	
YES	2	1,0	2	2,9	

IBD: inflammatory bowel disease

VII) RESUME DE L'ARTICLE

Introduction: Bien qu'unanimentement recommandées par les sociétés savantes internationales, le taux de couverture vaccinal contre le pneumocoque et la grippe reste très faible chez les patients atteints de néoplasie digestive (ND) et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Nous avons évalué l'impact d'une consultation spécialisée en infectiologie sur le taux de couverture vaccinale et les connaissances/perceptions de ces patients vis-à-vis des vaccins.

Patients et méthodes : Entre novembre 2016 et avril 2017, tous les patients atteints d'une MICI ou d'une ND suivis à l'hôpital de jour d'HGE du CHRU de Nancy se sont vus proposés l'inclusion dans un programme en 3 phases. Phase 1 : questionnaire concernant leur statut vaccinal, leurs connaissances/freins à propos des vaccins, phase 2 : consultation dédiée aux vaccins en infectiologie +/- mise à jour vaccinale, phase 3 : 2^{ème} questionnaire évaluant l'évolution de leurs connaissances et les éventuelles mises à jour vaccinales reçues.

Résultats: 366 patients ont été inclus (ND = 99, MICI = 267), dont 46% de femmes. L'âge médian était de 48,5 ans. Le taux de couverture vaccinal était de 34,7 % pour la grippe, de 14,5 % pour le pneumocoque, et de 9,3% pour les deux. 41% des patients signalaient n'avoir eu aucune information à propos de la vaccination dans le cadre de leur maladie. Les principales raisons évoquées en cas de défaut vaccinal étaient la peur des effets secondaires (43%), la peur d'une aggravation de la maladie à cause des vaccins (27 %), ou des doutes suite à des informations relayées par les médias (journaux, TV et internet dans respectivement 19.6%, 17.8% et 13.6% des cas. 62% des patients non à jour étaient intéressés par la consultation spécialisée (n = 207). Parmi les patients non à jour et non intéressés (n = 124), plus de 15% préféraient en parler avec leur médecin traitant. 102 patients ont bénéficié de la consultation spécialisée, et 105 n'ont pas pu s'y rendre (principalement pour des raisons logistiques). En cas de consultation, 90% ont reçu une mise à jour vaccinale et parmi eux, 98% ont reçu une vaccination anti-pneumococcique et seulement 7.9% des patients ont reçu une mise à jour anti-grippale (majorité des consultations hors période hivernale), 41% ont changé de perception vis-à-vis de la vaccination, 40.4% ont reçu une mise à jour DTP et 92% recommanderaient cette consultation à d'autres patients. Au total, sur les 102 patients s'étant rendus à la consultation, 85.3% ont été mis à jour contre le pneumocoque.

Conclusion: Grâce à une consultation dédiée aux vaccinations en infectiologie, le taux de couverture vaccinale contre le pneumocoque est passé de 14.5% à 85.3 % chez les patients atteints de CD ou de MICI. Cette approche pourrait être appliquée à tous les patients immunodéprimés, sous couvert de la mise en place de moyens logistiques adaptés.

TITRE EN ANGLAIS

Vaccination coverage for influenza and pneumococcal infection in digestive cancer and inflammatory bowel disease patients can be improved through a specialized consultation in an infectious disease unit

MOTS CLEFS

Vaccination, grippe, pneumocoque, MICI, cancers digestifs, immunodépression, couverture vaccinale, consultation spécialisée, infectiologie

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
