

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Julia BIGNON**

Le 03 juillet 2018

### COUVERTURE VACCINALE ANTIGRIPPALE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTI TNF ALPHA, ETUDE DE COHORTE NATIONALE

Directeur de thèse : Dr Jordan BIREBENT

Codirecteur de thèse : Dr Damien DRIOT

#### JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ

Monsieur le Professeur Daniel ADOUE

Monsieur le Docteur Damien DRIOT

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

**Président**

**Assesseur**

**Assesseur**

**Assesseur**

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FRIXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRAT André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>		<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		<b>P.A Médecine générale</b>	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale



**M.C.U. - P.H.**

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Anneïse	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASO David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOUJAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES .....	1
LISTE DES ABREVIATIONS .....	2
1 INTRODUCTION.....	3
2 MATERIEL ET METHODE .....	6
2.1 Base de données utilisée : l'EGB .....	6
2.2 Sélection de la cohorte de patients sous anti TNF alpha dans l'EGB. ....	7
2.3 Critères d'évaluation de la vaccination .....	8
2.4 Covariables étudiées .....	10
2.5 Analyse statistique .....	11
2.6 Aspects éthiques et réglementaires .....	11
3 RESULTATS .....	12
3.1 Sélection de la cohorte.....	12
3.2 Description de la cohorte .....	13
3.2.1 Donnés sociodémographiques et consommation d'anti TNF alpha.....	13
3.2.2 Données de morbi-mortalité.....	13
3.2.3 Couverture vaccinale et parcours de soins .....	14
3.3 Comparaison des sujets selon leur couverture vaccinale optimale ou non optimale.	16
4 DISCUSSION .....	18
4.1 Résultats principaux .....	18
4.2 Forces et faiblesses de l'étude .....	18
4.3 Validité externe.....	20
5 CONCLUSION .....	23
6 TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	24
7 BIBLIOGRAPHIE .....	25
ANNEXES .....	29

# **TABLE DES ANNEXES**

<b>ANNEXE 1 : Tableau des anti TNF alpha disponible au 14/12/17 .....</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXE 2 : tableau de correspondance entre les médicaments et les codes ATC.....</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXE 3 : Tableau d'identification des pathologies par les codes CIM-10 et les tableaux de maladies professionnelles.....</b>	<b>31</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CMUc : Couverture Maladie Universelle complémentaire

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DCIR : Données de Consommation Inter Régimes

DDD : Defined Daily Dose

DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs ; il en existe 2 types : les synthétiques (methotrexate, sulfasalazine, leflunomide) et les biologiques (ou en biothérapie)

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EULAR : European League Against Rheumatism

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

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

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MSA : Mutualité Sociale Agricole

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI-MCO : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information – Médecine Chirurgie Obstétrique

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCH : Rectocolite hémorragique

RG : Régime Général

RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

RSI : Régime Social des Indépendants

SPA : Spondylarthrite ankylosante

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

# 1 INTRODUCTION

Les anti TNF alpha ont permis d'améliorer le pronostic des maladies inflammatoires depuis le début de leur utilisation dans les années 2000 (1,2).

Le TNF alpha est une cytokine pro inflammatoire. Les anti TNF agissent par deux moyens : soit par des anticorps anti TNF alpha qui se lient au TNF, soit par des récepteurs solubles qui entrent en compétition avec les récepteurs membranaires (3). Les anti TNF alpha sont indiqués en seconde intention dans les maladies inflammatoires rhumatologiques que sont la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite ankylosante (SPA) et dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Ils sont également prescrits dans l'arthrite juvénile, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et l'hydrosadénite suppurée. En France il existe 5 anti TNF actuellement commercialisés : l'Adalimumab, l'Infliximab, l'Etanercept, le Certolizumab et le Golimumab (cf. annexe 1). Leur prescription est en augmentation constante.

Les patients traités par anti TNF alpha ont un risque infectieux plus important que la population générale. La plupart des études soulignent l'augmentation du risque d'infection sévère des patients sous anti TNF alpha en particulier dans les 6 à 12 mois suivant le début du traitement. Une étude comparative méthotrexate versus anti TNF chez les patients atteints de PR a relevé un taux d'infection 2 fois plus important dans le groupe anti TNF alpha OR=1,9 ([95% CI] 1,3-2,8)(4). Une méta analyse américaine publiée en 2014 portant sur des patients atteints de PR a inclus 12 000 patients sous anti TNF alpha et 7000 patients sous placebo ou Disease Modifying Antirheumatic Drug (DMARDs). Cette étude montrait une augmentation significative du risque infectieux OR= 1,42 ([95%CI] 1,13-1,78) (5). Les anti TNF alpha sont souvent associés à d'autres médicaments immunosuppresseurs comme le méthotrexate et les corticoïdes afin d'améliorer le contrôle de la maladie, majorant encore le risque infectieux (6).

Le risque infectieux est également augmenté par le dysfonctionnement immunitaire induit par la pathologie elle-même. Dans la PR la mortalité est multipliée par deux par rapport à la population (7), les maladies infectieuses représentant une des 3 premières causes de cette surmortalité (8). L'incidence de la grippe et en particulier de grippe sévère est augmentée dans la polyarthrite rhumatoïde (9). L'augmentation du risque infectieux se retrouve également dans les MICI, les pathologies infectieuses étant la première cause de mortalité chez ces patients

(10), avec un risque de pneumopathie par rapport aux sujets sains multiplié par deux (RR 1,82), particulièrement chez les patients sous immunosuppresseurs (11).

Les patients sous anti TNF alpha sont donc particulièrement vulnérables aux infections. La grippe représente un risque important compte tenu de la sévérité et de l'ampleur de l'épidémie. Au niveau mondial les épidémies sont responsables d'environ 3 à 5 millions de cas graves et 290 à 650 000 décès par an (12). En France l'épidémie de 2016/2017 a été d'intensité modérée, elle a touché 2 millions de personnes environ, a été responsable de 40 000 passages aux urgences, dont 6500 ont été hospitalisés. 1479 cas de gripes ont été admis en réanimation, un excès de mortalité attribuable à la grippe est estimé à 14 400 (13). D'après une interview de Nicolas Revel (président de la caisse nationale d'assurance maladie : CNAM) accordée aux Echos, la CNAM fait une provision de dépense de 100 millions d'euros chaque année pour couvrir les dépenses de la grippe. La morbi-mortalité de la grippe chez les patients traités par anti TNF n'a pas encore été étudiée à notre connaissance, mais il est probable qu'elle se distingue par une augmentation de la fréquence des infections respiratoires basses et une mortalité plus élevée comme chez tout patient immunodéprimé (14).

L'efficacité de la vaccination antigrippale en population générale est variable selon les années. Une étude japonaise publiée en 2013 réalisée sur environ 4000 patients atteints de PR durant 4 saisons a évalué le taux d'attaque (nombre de personnes infectées rapporté à la population, sur une période donnée) de la grippe entre 2001 et 2007. La diminution du taux d'attaque était significative dans le groupe vacciné (15). Une majorité d'études réalisées estiment l'efficacité de manière indirecte en mesurant la réponse humorale après injection du vaccin. Elles montrent que la réponse humorale des patients sous anti TNF alpha est satisfaisante bien qu'inférieure à la population générale (16,17).

Concernant la tolérance du vaccin antigrippal chez les patients immunodéprimés quelques cas de déclenchement ou d'aggravation de maladies inflammatoires ont été décrits dans des études de cas ou des séries de cas amenant certains médecins à être réticents à vacciner leurs patients (18). Aucune étude de grande ampleur n'est venue confirmer ce fait. La cinquantaine d'études justifiant la recommandation du HCSP en 2014 a permis de montrer une bonne tolérance du vaccin sans aggravation des scores cliniques des différentes maladies inflammatoires (16,19).

Devant les risques de grippe particulièrement élevés chez les patients sous anti TNF alpha, l'efficacité et la bonne tolérance des vaccins, les autorités ont émis des recommandations sur la vaccination antigrippale.

En 2011 l'EULAR (European League Against Rheumatism) a émis une série de recommandations sur la vaccination en cas de rhumatisme inflammatoire chronique. Elle recommandait de vacciner annuellement ces patients contre la grippe avec le vaccin inactivé (20). Le haut conseil de la santé publique (HCSP) a publié des recommandations en 2012 et en 2014 sur la vaccination des sujets immunodéprimés, avec un chapitre sur les patients sous biothérapie dont les anti TNF alpha. Il recommande la vaccination des patients sous anti TNF alpha par un vaccin antigrippal inactivé de manière annuelle (19,21). En 2013, Goëb et al. publient des recommandations labellisées par la HAS pour le bon usage des anti TNF alpha. Ces recommandations indiquent de vacciner les patients sous anti TNF alpha annuellement de préférence avec un vaccin trivalent inactivé (22).

La couverture vaccinale n'a pas été évaluée à notre connaissance chez les patients traités par anti TNF alpha que ce soit en France ou à l'étranger. Les études se sont intéressées à la vaccination de patients porteurs de maladies systémiques dont un nombre variable était sous anti TNF alpha. A l'étranger la couverture vaccinale a été étudiée dans des études déclaratives de patients porteurs de maladies inflammatoires (RIC et MICI) sous immunosuppresseurs (DMARDs, anti TNF alpha, corticothérapie). La couverture vaccinale va de 25 à 65% selon les études (23–27). En France, le taux de vaccination chez les patients sous immunosuppresseurs (dont des anti TNF alpha en proportion variables selon les études), le plus souvent pour des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), est hétérogène puisque qu'il va de 28 % à 54% (28–32). Ces résultats proviennent également d'études déclaratives.

Alors que la bibliographie montre que la balance bénéfice risque est clairement en faveur de la vaccination contre la grippe, les études réalisées montrent un taux de couverture vaccinale très inférieur à l'objectif fixé par la loi de santé de 2004. Celui-ci était d'atteindre un taux de couverture vaccinale contre la grippe de 75% dans tous les groupes cibles (33).

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la couverture vaccinale antigrippale des patients sous anti TNF alpha en France.

Notre objectif secondaire était de rechercher les facteurs associés à une meilleure couverture vaccinale antigrippale en France.

## 2 MATERIEL ET METHODE

### 2.1 Base de données utilisée : l'EGB

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective sur les patients traités par anti TNF alpha en utilisant l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) constitué à partir des données de remboursement de l'assurance maladie (34–36).

L'EGB est un échantillon permanent représentatif des assurés sociaux en France. Il a été créé en 2005 pour faciliter la recherche sur une base de données nationale. Le suivi est longitudinal avec ajout des données de remboursement disponibles depuis 2003.

L'échantillon est composé de manière aléatoire au 1/97<sup>ème</sup> des assurés sociaux. Cela représentait 813 922 bénéficiaires au moment de l'étude. Il ne couvrait initialement que les bénéficiaires du Régime Général (RG), puis les données de certains régimes spéciaux ont été ajoutées en 2011 : le Régime Social des Indépendants (RSI) et la Mutualité Sociale Agricole (MSA). Ces trois régimes couvrent 97% de la population, dont 86% est couverte par le régime général seul (34).

Les données se trouvant dans l'EGB sont sécurisées et anonymisées par un double système de cryptage (34).

L'EGB contient plusieurs données dont le recueil est assuré informatiquement lors de l'enregistrement de remboursements des prestations aux assurés (34) :

- Données démographiques : l'âge, le genre, le régime d'assurance l'éventuelle couverture maladie universelle complémentaire (CMUc)
- Données médico administratives : si le patient est couvert par une affection de longue durée (ALD), un accident de travail, une maladie professionnelle ou s'il perçoit des indemnités journalières
- Données de remboursement ambulatoires : date, identifiant anonymisé du prescripteur et dispenseur de soins, médicaments (nom, forme, quantité), examens paracliniques prescrits (mais pas le résultat), transport médical etc.
- Les données de codage des séjour hospitaliers du PMSI – MCO : les dates d'entrées et de sorties, les diagnostics principaux et les diagnostics associés codés à l'aide de la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM-10), les groupes homogènes de maladies, les codes d'actes médicaux réalisés
- Enfin l'INSEE fournit les dates de décès.

## **2.2 Sélection de la cohorte de patients sous anti TNF alpha dans l'EGB.**

Une cohorte a été sélectionnée à partir de l'EGB en sélectionnant les hommes et les femmes âgés entre 15 ans et 60 ans et traités par anti TNF alpha. Cette cohorte ayant été constituée initialement pour étudier la vaccination anti pneumococcique en fonction des nouvelles recommandations du HCSP qui concerne les sujets âgés de 15 à 60 ans, ce sont avec les sujets de cette tranche d'âge que nous avons étudié la vaccination antigrippale.

Les sujets inclus devaient avoir débuté un traitement par anti TNF alpha entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2016. Le choix de cette période été déterminé en fonction de l'étude initiale sur la vaccination antipneumococcique, ce qui permettait, pour cette première étude, de comparer les taux de vaccination avant et après la recommandation du HCSP (19). L'arrêt des inclusions à la fin de l'année 2016 permettait de disposer d'une année supplémentaire d'observation des sujets et de leurs délivrances vaccinales

Les différents anti TNF alpha disponibles en France sont l'Infliximab (Rémicade®, Remsima®, Inflectra®, Flixabi®), l'Etanercept (Enbrel®, Benepali®), l'Adalimumab (Humira®), le Certolizumab (Cimzia®), le Golimumab (Simponi®) (cf. annexe 2). Les patients traités par Infliximab n'ont pas pu être inclus dans cette étude ; celui-ci étant à délivrance hospitalière uniquement, seules les délivrances dans les officines sont accessibles dans l'EGB. La délivrance des vaccins antigrippaux a été étudiée pour chaque sujet. Ils sont rassemblés sous le même code ATC : J07BB02. Il comprend : le Fluarixtetra®, l'Immugrip®, l'Influvac®, le Vaxigrip HS® et le Vaxigrip® (cf. annexe 2).

Nous avons considéré que l'exposition aux anti TNF alpha était significative et nécessitait une vaccination antigrippale à partir de 3 mois d'exposition par semestre (soit 84 jours).

Pour évaluer l'exposition à partir des données de remboursement des anti TNF alpha et pour sélectionner les sujets qui avaient une exposition d'au moins 3 mois, nous avons identifié les périodes d'exposition continues du médicament et les périodes d'interruption. Une période de traitement correspond à une suite de délivrances régulières et continues du médicament, sans interruption significative. Pour ce faire, nous avons converti les doses reçus d'anti TNF alpha en *dose définie journalière* (defined daily dose : DDD), unité internationale standardisée définie par l'OMS (37). Une DDD correspond à une dose de traitement moyen quotidien. En France

tous les anti TNF alphas disponibles sur le marché disposent d'un conditionnement contenant le traitement nécessaire pour 28 jours (soit 28 DDD par boîte). Les patients doivent donc se rendre en pharmacie tous les 28 jours pour se voir délivrer leur traitement, les délivrances étant mensuelles. Une période d'exposition continue correspond donc à l'ensemble des délivrances successives, sans interruption significative entre deux délivrances. En cas de nouvelle délivrance au-delà des 28 jours il y a rupture supposée dans le traitement et une nouvelle période débute lors de la prochaine délivrance. Le seuil (en jours) retenu pour définir la rupture dans une période et le début d'une nouvelle était un intervalle de temps entre deux délivrances supérieures à 28 jours plus une tolérance de 7 jours, soit un seuil supérieur strictement à 35 jours. Cette définition a déjà été utilisée dans d'autres études pharmaco-épidémiologiques sur les bases de données de l'assurance maladie, notamment l'EGB (38–41).

Un sujet était considéré *comme significativement exposé* aux anti TNF alpha plus de 3 mois à partir :

- D'une première période d'exposition d'au moins 3 mois (84 jours strictement)
- Plusieurs périodes discontinues qui, cumulées, totalisait à 84 DDD jours sur 168

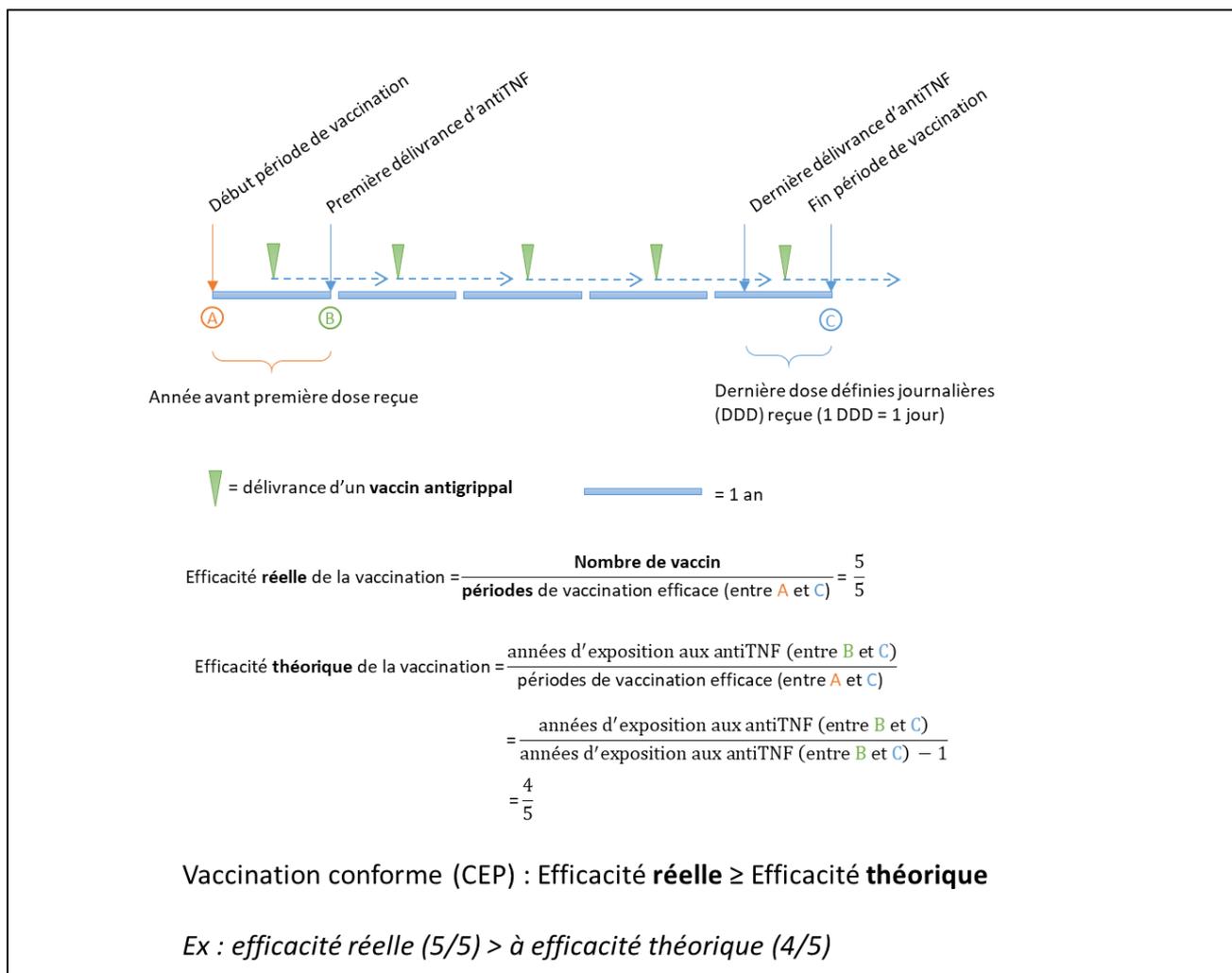
*La date de fin d'exposition* était calculée à partir de la date de dernière délivrance à laquelle on ajoutait autant de jour que le dernier nombre de DDD délivrées. En effet, l'exposition au médicament se poursuit de la date de dernière délivrance jusqu'à ce que cette dernière soit consommée, donc on ajoute à cette date autant de jours d'exposition qu'il y a de DDD reçues à cette dernière délivrance.

## **2.3 Critères d'évaluation de la vaccination**

Le critère d'évaluation que nous avons retenu était le taux de vaccination antigrippale dans la population sélectionnée de patients sous anti TNF alpha.

Le taux de vaccination était calculé par le rapport entre le nombre de doses de vaccin reçus et la période (en années) de délivrance d'anti TNF (c'est-à-dire entre le début de la période d'exposition significative aux anti TNF alpha et la date de fin d'exposition). Les vaccins antigrippaux délivrés dans l'année précédant le début d'exposition aux anti TNF alpha étaient pris en compte. Ainsi un patient exposé sur une durée minimale de 3 mois aux anti TNF alpha était considéré comme correctement vacciné contre la grippe s'il recevait une dose dans l'année précédant la période d'exposition. Considérant que la vaccination antigrippale est optimale si

elle est annuelle, un taux optimal théorique de vaccination a été calculé. Il correspond, pour chaque sujet, au nombre théorique ( $n$ ) de vaccins antigrippaux qu'ils auraient dû se voir délivrer pendant la période d'exposition aux anti TNF (équivalent donc à cette période d'exposition en années) rapporté sur la période (en années) d'exposition aux anti TNF à laquelle nous ajoutons un an pour tenir compte d'éventuels vaccins délivrés l'année précédant le début d'exposition aux anti TNF (égal à  $n+1$  ; soit un taux vaccinal théorique égal à  $n/(n+1)$ ). Un taux optimal théorique pouvait ainsi varier entre 0.5, si un sujet était exposé aux anti TNF une seule année ou moins et ne recevait qu'un seul vaccin sans aucun vaccin dans l'année précédant l'exposition, et tendre vers la valeur 1 si l'exposition aux anti TNF était plus longue. Ainsi, si un sujet recevait un vaccin quelques mois avant le début d'exposition aux anti TNF inférieure à un an, la couverture vaccinale étant assurée durant un an, il était considéré comme étant bien vacciné même si aucune délivrance de vaccin n'avait eu lieu après le début d'exposition. Le taux de vaccination réel était ensuite calculé, en rapportant le nombre de vaccin délivrés durant la période d'exposition et l'année qui la précède, sur la période d'exposition aux anti TNF. Pour considérer un sujet comme ayant bénéficié d'un schéma de délivrance optimal de vaccin, ce taux réel devait être supérieur ou égal au taux théorique. Ainsi, si le patient exposé un an ou moins aux anti TNF recevait un vaccin l'année précédente, puis l'année suivant le début d'exposition, son taux réel sera égal à 1. Si ce même sujet ne se voit délivrer qu'un seul vaccin, avant ou après le début d'exposition, permettant tout de même une couverture optimale, son taux réel sera de 0.5, égal à son taux optimal théorique. La figure 1 illustre le calcul de ce taux optimal théorique et ce taux réel.



DDD : dose définie journalière ; CEP : critère d'évaluation principal

**Figure 1 : Schéma descriptif de l'évaluation de la couverture vaccinale (critère d'évaluation)**

## 2.4 Covariables étudiées

Plusieurs covariables ont été étudiées afin de décrire la cohorte et de déterminer les facteurs associés à une vaccination antigrippale optimale :

- Les données socio-démographiques : âge à l'inclusion, genre, décès
- Les informations médico-administratives : CMUc, médecin traitant déclaré, le codage des ALD, des invalidités et des données d'hospitalisation (PMSI). Les pathologies pouvant correspondre aux indications des traitements anti TNF, indépendamment, à une vaccination antigrippale, étaient déterminées par croisement des données issues du codage CIM-10 rattachés aux statuts d'invalidité, d'ALD et aux séjours hospitaliers (PMSI), des tableaux

des maladies professionnelles, pour les sujets en maladie professionnelle et des codes d'ALD. Le tableau de correspondance entre code CIM-10, tableaux de maladies professionnelles et pathologies est fourni en annexe (cf. annexe 3)

- Le nombre de prises et la durée de prise des anti TNF
- La vaccination antipneumococcique conforme aux recommandations issues des données d'un autre travail sur la vaccination anti-pneumococcique sur cette même cohorte.
- La spécialité du prescripteur de la vaccination

## **2.5 Analyse statistique**

L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion ainsi que les variables d'intérêts ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives, de moyenne et d'écart-type pour les variables quantitatives.

Afin de comparer les variables qualitatives entre les groupes de l'étude, un test de chi<sup>2</sup> a été effectué, ou un test exact de Fisher lorsque ce dernier n'était pas applicable. Pour la comparaison des variables quantitatives, le test T de Student a été utilisé en cas de normalité de la distribution de la variable et d'homogénéité des variances, sinon un test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé.

La gestion des données et l'analyse statistique ont été réalisées sur le logiciel SAS Guide version 7.1®.

## **2.6 Aspects éthiques et règlementaires**

Le protocole de l'étude a reçu l'avis favorable de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) en mai 2017 afin d'obtenir l'autorisation d'utilisation des données de l'EGB pour cette étude.

Les données de l'EGB étant complètement anonymes, leur accès sécurisé et les algorithmes de codage de l'identité des patients complètement crypté (34), aucune autorisation par un comité d'éthique n'est obligatoire selon la loi française (42), ni de requête auprès des commissions nationales de protection des données (CNIL et CCTIRS).

# 3 RESULTATS

## 3.1 Sélection de la cohorte

Sur un total de 813 922 sujets présents dans l'EGB au moment de l'étude, 713 sujets ont été inclus dans la cohorte, 38 dans le groupe vaccination optimale et 675 dans le groupe vaccination non optimale. Le détail des étapes de sélection apparaît dans le diagramme des flux (figure 2).

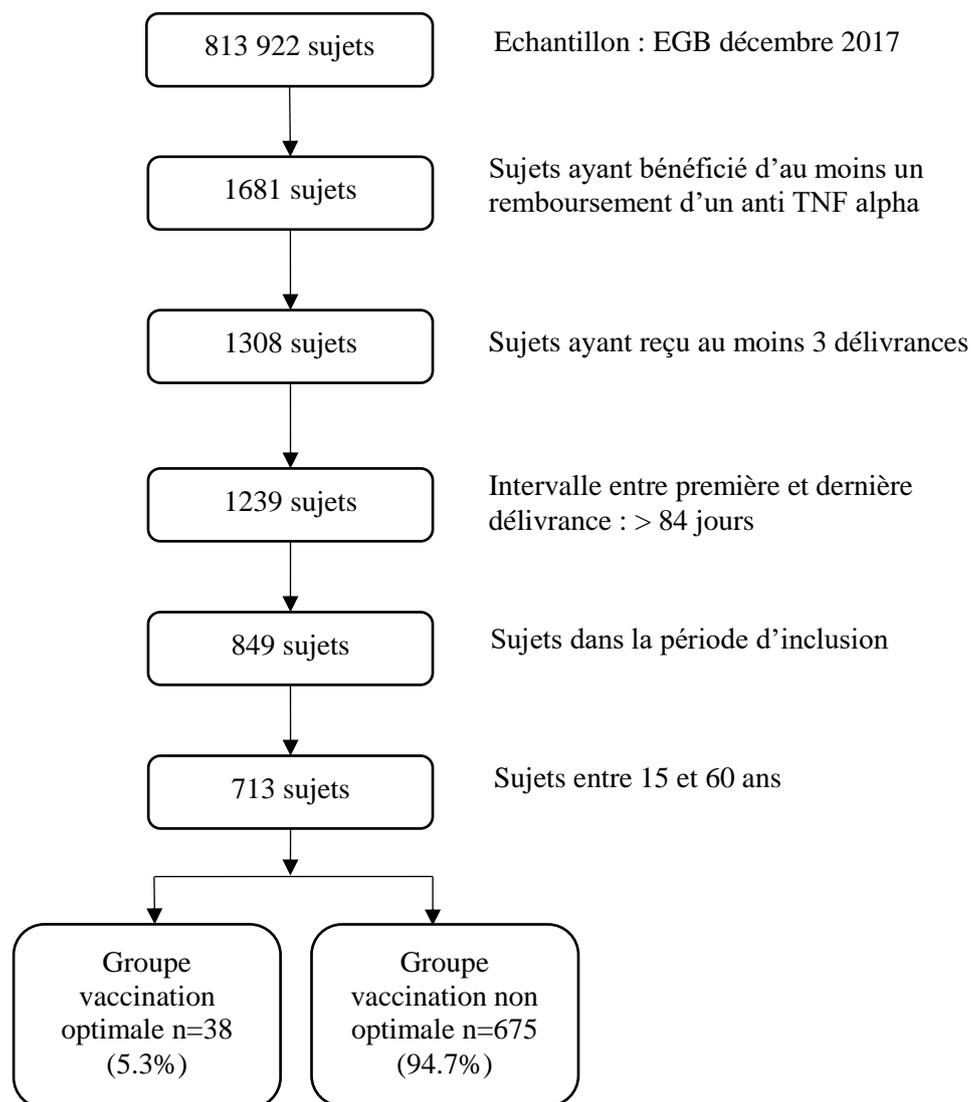


Figure 2 : Diagramme des flux de la sélection des patients

## 3.2 Description de la cohorte

### 3.2.1 Données sociodémographiques et consommation d'anti TNF alpha

**Tableau 1 : Données sociodémographique et délivrance des anti TNF alpha**

<i>Données sociodémographiques</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>
Sexe		
- Hommes	300	42,1
- Femmes	413	57,9
	<i>moy ± ET</i>	<i>min-max</i>
Age de première délivrance	40,6 ± 11,4	15,3-60
<i>Consommation anti TNF alpha</i>		
Nombre de délivrance d'anti TNF alpha	28,0 ± 20,0	03-87
Durée moyenne d'exposition aux anti TNF alpha (semaine)	139,4 ± 103,0	12-384,3

moy : moyenne ; min : minimum ; max : maximum ; ET : écart type ; n : effectif ; TNF : tumor necrosis factor

L'ensemble des données sociodémographiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Il y avait en moyenne plus de femmes (58%, n=413). L'âge moyen à l'inclusion était d'environ 40 ans. Les patients recevaient en moyenne 28 fois des anti TNF alpha. La durée moyenne d'exposition aux anti TNF alpha était de 139 semaines.

### 3.2.2 Données de morbi-mortalité

**Tableau 2 : Données de morbi-mortalité**

	<i>moy ± ET</i>	<i>min-max</i>
Nombre hospitalisations en moyenne	4,4 ± 6,1	0-74
	<i>n</i>	<i>%</i>
Décès	6	0,8
ALD	356	49,9
Maladie professionnelle	18	2,5
Invalidité	119	16,7
Pathologie principale		
- Rhumatologique	499	70
- SPA	193	27,1
- PR	142	19,9
- rhumatisme psoriasique	59	8,3
- arthrite juvénile	6	0,8

- autre arthrite	24	3,4
- Digestive (Crohn, RCH)	227	31,8
- Dermatologique	75	10,5
- psoriasis	75	10,5
- hidrosadénite suppurée	0	
- Total	801	
Comorbidités recommandant une vaccination		
- Pathologie respiratoire	4	0,6
- Insuffisance cardiaque chronique	2	0,3
- Coronaropathie	3	0,4
- Asplénie	1	0,1
- Diabète	19	2,7
- Hépatopathie chronique	2	0,3
- Insuffisance rénale	0	
- VIH	0	
- AVC	2	0,3
- Cancer	5	1

moy : moyenne ; min : minimum ; max : maximum ; ET : écart type ; n : effectifs ; ALD : affection de longue durée ; TNF : tumor necrosis factor ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RCH : rectocolite hémorragique ; VIH: virus de l'immunodéficience humaine ; AVC: accident vasculaire cérébral

Les données de morbi-mortalité sont résumées dans le tableau 2. Le nombre moyen d'hospitalisations était de 4,4. Près de la moitié des sujets (49.9%, n=356) étaient sous ALD. Aucun sujet n'était en maladie professionnelle avec un code diagnostique correspondant à une pathologie d'intérêt.

La majorité des sujets étaient atteints de pathologie rhumatologique (70%, n=499) dont principalement la SPA (27.1%, n=193). Il y avait un très faible nombre de sujets présentant une pathologie associée pouvant poser une indication de vaccination antigrippale.

### 3.2.3 Couverture vaccinale et parcours de soins

**Tableau 3 : Couverture vaccinale et parcours de soins**

<i>Vaccination</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>couv. vac. antigrippale optimale</b>	<b>38</b>	<b>5,3</b>
Nombre de patients n'ayant reçu aucun vaccin antigrippal	574	80,5
	<i>moy ± ET</i>	<i>min-max</i>
Nb vaccin antigrippaux reçus en moyenne	0,5 ± 1,5	0-13

Prescripteur de la vaccination	<i>n</i>	%
- Médecin généraliste	212	55,6
- Rhumatologue	3	0,8
- Gastroentérologue	2	0,5
- Médecin interniste	1	0,3
- Dermatologue	3	0,8
- Délivrance officine sans pres. identifié	157	41,2
- Autre	3	0,8
- Médecin traitant (toute spécialité)	157	41,2
	<i>n</i>	%
Couverture vaccinale antipneumococcique optimale	321	45,0
<i>Parcours de soins</i>		
Médecin traitant	691	96,9
- Dont médecin généraliste	683	95,8
CMU	86	12,1

Min : minimum ; max : maximum ; ET : écart type ; nb deliv : nombre de délivrance ; n : effectif ; couv. vac. : couverture vaccinale ; pres : prescripteur ; CMU : couverture maladie universelle

Les résultats concernant la couverture vaccinale antigrippale, antipneumococcique et le parcours de soins sont présentés dans le tableau 3.

Au total, 38 patients (5.3%) étaient vaccinés de manière optimale et conforme aux recommandations selon notre estimation.

Une très large part des sujets (80.5% ; n=574) n'ont bénéficié d'aucune délivrance de vaccin antigrippal. Au total, 381 vaccins antigrippaux ont été délivrés aux 713 patients durant la durée de l'étude soit une moyenne de 0,32 vaccins par patient.

Le vaccin était majoritairement prescrit par les médecins généralistes (55.6%, n=212), délivré directement à l'officine sur ordonnance hospitalière sans spécialité identifiable ou par bon envoyé par la CPAM (41.2%, n=157).

Concernant la vaccination antipneumococcique presque la moitié ont reçu une vaccination conforme aux recommandations (45%, n=321).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des sujets (n=691) avaient un médecin traitant et celui-ci était un médecin généraliste pour 96% d'entre eux (n=683).

### 3.3 Comparaison des sujets selon leur couverture vaccinale optimale ou non optimale

**Tableau 4 : Comparaison des variables entre le groupe de sujets bénéficiant d'une couverture vaccinale antigrippale optimale ou non optimale**

	Vaccination optimale (N=38)		Vaccination non optimale (N=675)		p
<b>Données sociodémographiques</b>					
Age de première délivrance	moy	± ET	moy	± ET	<b>0.001</b>
	46,3	± 9,1	40,3	± 11,5	
	n	%	n	%	
- Femmes	23	60,5	390	57,8	
<b>Consommation anti TNF alpha</b>					
Durée moyenne d'exposition aux anti TNF alpha (sem)	moy	± ET	moy	± ET	<b>&lt;0,0001</b>
	74,7	± 78,1	143	103,1	
<b>Données de morbi-mortalité</b>					
Nombre hospitalisation en moyenne	moy	± ET	moy	± ET	0.246
	5,13	± 6,6	4,39	± 6,1	
	n	%	n	%	
ALD	12	31,6	344	51	<b>0.02</b>
<b>Pathologie principale</b>					
- Indication rhumatologique					
- SPA	11	28,5	182	27	0.789
- PR	8	21,1	19,9	134	0.857
- rhumatisme psoriasique	2	5,26	57	8,44	0.761
- arthrite juvénile	0	0	6	0,9	1
- autre arthrite	2	5,26	22	3,26	0.7613
- Indication digestive	7	18,42	220	32,59	0.0681
- Indication dermatologique					
- psoriasis	5	13,2	70	10,4	0.584
- Total					
<b>Comorbidités recommandant une vaccination</b>					
- Pathologie respiratoire	2	5,3	2	0,3	<b>0.02</b>
- Insuffisance cardiaque chronique	0	0	2	0,3	1
- Coronaropathie	2	5,3	1	0,2	<b>0.008</b>
- Asplénie	1	2,63	0	0	0.05
- Diabète	1	2,6	18	2,7	1
- Hépatopathie chronique	0	0	2	0,3	1
- AVC	0	0	2	0,3	1

- Cancer	1	2,6	4	0,6	0.240
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b><i>Vaccination antipneumococcique optimale</i></b>	20	52,6	301	44,6	0.333
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b><i>Parcours de soins</i></b>					
Médecin traitant	37	97,4	654	96,9	0,868
- Dont médecin généraliste	37	97,4	646	95,7	0,619
CMU	4	10,5	82	12,2	1

moy : moyenne ; min: minimum; max : maximum; ET : écart type; n : effectifs ; TNF : tumor necrosis factor; sem : semaine; ALD : affection de longue durée; SPA : spondylarthrite ankylosante; PR: polyarthrite rhumatoïde; RCH : rectocolite hémorragique; AVC : accident vasculaire cérébral, CMU : couverture maladie universelle.

Le tableau 4 présente la comparaison des groupes selon qu'ils aient bénéficié d'une couverture vaccinale antigrippale optimale ou non optimale.

Le groupe des sujets ayant bénéficié de délivrances assurant une couverture vaccinale antigrippale optimale était significativement plus âgé (46.3 ans contre 40.3 ; p=0.001). Le sexe n'était pas associé à une couverture vaccinale optimale.

La durée moyenne d'exposition aux anti TNF alpha était significativement plus faible (74 semaines contre 143 en moyenne) dans le groupe bénéficiant d'une vaccination optimale (p<0.0001).

Le nombre de sujets en ALD toutes causes était significativement plus important dans le groupe non vacciné que dans le groupe vacciné (51.0% contre 31.6% ; p=0.002).

Concernant les pathologies identifiées comme facteur de risque de grippe sévère, qui ont également l'indication de réalisation d'une vaccination antigrippale, les sujets ayant une insuffisance respiratoire et une coronaropathie étaient significativement mieux vaccinés (respectivement p=0.02 et p=0.008).

La vaccination anti pneumococcique n'était pas associée à une meilleure couverture vaccinale antigrippale. Concernant le parcours de soins il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.

## **4 DISCUSSION**

### **4.1 Résultats principaux**

Cette cohorte de patients traités par anti TNF alpha, reconstituée à partir de l'EGB incluant 713 sujets entre 2009 et 2016, a permis de montrer que le taux de sujets vaccinés conforme aux recommandations françaises est d'à peine plus de 5%. Aucune délivrance de vaccins n'était retrouvée pour plus de 80% de ces sujets. Les facteurs associés à une meilleure couverture vaccinale étaient un âge plus élevé, une insuffisance respiratoire et une coronaropathie.

### **4.2 Forces et faiblesses de l'étude**

Il s'agit à notre connaissance de la première étude nationale sur la couverture vaccinale antigrippale des sujets sous anti TNF alpha. Le nombre de sujet sous anti TNF alpha étant faible en France, ce type d'étude semblait approprié et a permis de regrouper un échantillon de 713 patients issus de l'EGB. Cette base est actuellement largement utilisée dans les études pharmaco-épidémiologique (38,39,43) et permet un recueil prospectif standardisé et automatisé des données désormais sur plus d'une décennie. Notre étude a ainsi permis de réaliser une évaluation sur 8 ans.

Il ne peut pas y avoir de perdu de vue dans l'EGB, ce qui limite les biais d'attrition. Une fois que le bénéficiaire a été inclus dans l'EGB, le suivi de chaque sujet est continu, via l'ensemble de ses remboursements de soins et de ses médicaments enregistrés, quels que soient les changements de régimes d'assurance, les déménagements, etc.

L'EGB est un échantillon randomisé, donc l'extrapolation des résultats de cette étude à l'ensemble des patients traités par anti TNF alpha rattachés au Régime Général est légitime.

Toutefois, l'EGB présente certaines limites qui ont pu affecter nos résultats. Afin de réaliser un suivi depuis 2009, l'étude ne pouvait se limiter qu'aux données des bénéficiaires du Régime Général, représentant toutefois 86% des assurés sociaux en France. L'EGB n'incluant que des assurés, le fait qu'un sujet dispose d'une couverture sociale peut constituer un biais de sélection. Toutefois on peut penser que l'impact est limité dans l'étude des patients sous anti TNF alpha, ceux-ci ayant un recours à des soins réguliers et coûteux et bénéficiant d'une ALD pour près de la moitié d'entre eux. Par ailleurs, l'indication des soins remboursés n'est pas disponible dans l'EGB. Les pathologies sont estimées à partir des codes diagnostics associés aux données

d'hospitalisation PMSI-MCO et aux statuts médico-administratifs disponibles (ALD, invalidité, maladie professionnelle), ceci pouvant constituer un biais d'information. Enfin, puisque l'EGB est fondé sur des données de remboursement, on ne sait pas si les médicaments délivrés sont effectivement consommés par les bénéficiaires, concernant les vaccins, le taux de concordance entre ce qui est délivré et administré est élevé (44).

La durée d'exposition aux anti TNF alpha de 3 mois était arbitraire. Les recommandations indiquent de vacciner contre la grippe tout patient débutant un traitement anti TNF alpha. Cependant, afin de se rapprocher de la pratique réelle de la vaccination, nous avons défini un seuil de 12 semaines par semestre comme dose minimale d'exposition à partir de laquelle le patient devait être vacciné. Cela permettait de ne pas inclure les patients n'ayant pris des anti TNF alpha que durant une brève durée, donc ne nécessitant pas de manière catégorique une vaccination. Nous avons émis l'hypothèse qu'à partir de 12 semaines d'exposition d'anti TNF alpha l'indication vaccinale n'était plus discutable.

Par ailleurs, notre étude a été réalisée à partir d'une cohorte préexistante destinée à évaluer l'impact de la recommandations sur la vaccination antipneumococcique de 2014 du HCSP concernant les patients sous anti TNF alpha (19). Cette recommandation était applicable pour les patients âgés de 15 à 60 ans. C'est sur la base de cette cohorte que l'étude a été réalisée. Les associations entre ces deux vaccinations pouvaient donc être étudiées.

La définition du critère d'évaluation permettait d'identifier un taux de vaccination optimal individualisé et non global. Toutefois, on ne peut exclure un biais de classement en ayant sensibilisé ainsi notre critère d'évaluation : certains patients ont pu être bien vaccinés, notamment en cas de rupture prolongée de plusieurs années entre de deux périodes d'exposition significative aux anti TNF, augmentant artificiellement la période d'exposition. Néanmoins, en se référant au nombre de sujets n'ayant jamais eu de délivrance de vaccin (80%), la couverture vaccinale reste faible même sur ce critère le moins strict.

Le prescripteur de la vaccination antigrippale est identifié puis anonymisé dans l'EGB. On dispose donc du code de spécialité pour tous les prescripteurs. Dans cette étude il apparaît que le premier prescripteur de vaccin antigrippal était le médecin généraliste. Il arrive que le vaccin soit délivré par l'officine sans que celle-ci ne renseigne de prescripteur. On dispose alors dans l'EGB d'un code prescripteur spécial. Le deuxième prescripteur correspond au code de délivrance directe par les officines sans prescripteur renseigné. Ceci peut correspondre à deux situations : une ordonnance hospitalière signée par des prescripteurs non identifiés comme les

internes ou une délivrance de l'officine contre un bon de prise en charge directement envoyé au patient par sa caisse d'assurance. La deuxième hypothèse paraît la plus vraisemblable car nous observons le plus souvent une primo-prescription par un médecin généraliste avant la délivrance directe par l'officine sans prescripteur identifié sur les vaccinations suivantes. Il apparaît que les médecins peuvent directement imprimer un bon de prise en charge pour leurs patients relevant d'une vaccination antigrippale, puis, si la CNAM juge cette prescription justifiée, elle envoie directement ce bon pendant les années suivantes. En conséquence, il est possible que la part des MG incitant à la vaccination soit sous-estimée dans notre étude puisque cette population ne peut être comptabilisée avec certitude.

### **4.3 Validité externe**

La couverture vaccinale retrouvée dans notre étude est bien plus faible que celle retrouvée dans la littérature. Elle a été étudiée par le biais de questionnaires dans des échantillons de populations plus ou moins grands. Les résultats sont très différents d'une étude à l'autre, et ce, pour un même pays.

En France plusieurs études ont été réalisées sur des populations traitées par anti TNF alpha, mais aucune avec les données issues de l'assurance maladie.

Une étude monégasque de 2015 incluant 584 patients traités par biothérapie pour SPA ou PR montrait une vaccination antigrippale de 44% (29). Une autre étude incluant 68 patients atteints de psoriasis traités par immunosuppresseurs dont certains par anti TNF alpha a pu montrer un taux de vaccination de 24% (45). Michel et al. ont mis en évidence une couverture vaccinale antigrippale de 42,2% dans une étude réalisée en Basse Normandie sur des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) traités par biothérapie (30). Enfin une étude multicentrique française incluant 457 patients atteints de RIC montrait une vaccination antigrippale de 54,5% entre 2012 et 2014 (31).

A notre connaissance aucune étude portant exclusivement sur la vaccination chez les patients sous anti TNF alpha n'a été réalisée à l'étranger. Les études étudiaient des populations atteintes de pathologie inflammatoire dont une partie étaient sous anti TNF alpha.

Une étude réalisée aux USA en 2006 par Melmed et al. regroupant 169 participants atteints de MICI dont 49% étaient traités par anti TNF alpha montrait une vaccination antigrippale régulière à 28% (24). Une vaste étude réalisée aux USA entre 2007 et 2011 fondée sur des

données déclaratives mettait en évidence une vaccination antigrippale à 65,77% dans le sous-groupe des patients immunodéprimés (26). Une étude multicentrique sur 17 pays, réalisée en 2015 par Hmamouchi et al. incluant 3920 patients atteints de PR ayant pris un anti TNF alpha au moins une fois pour 35% d'entre eux, a montré un taux de vaccination de 25,3% (46).

Notre étude montrait une couverture bien moins importante que dans la littérature, que ce soit par rapport aux patients présentant les mêmes pathologies ou ceux prenant les mêmes traitements.

En comparaison avec d'autres sujets du même âge présentant une recommandation de vaccination antigrippale pour une autre pathologie, là encore, la couverture vaccinale retrouvée dans notre étude est bien inférieure. La dernière étude de couverture vaccinale faite en France avec une méthodologie similaire à la nôtre date de 2011. Le taux de vaccination chez les populations toutes causes confondues était de 31,9%. Pour le diabète il était évalué à 34,5% ; pour l'insuffisance respiratoire il était évalué à 44,4%.

Cette grande différence de taux de vaccination est explicable par la méthodologie différente utilisée dans notre étude. Elle portait sur des patients jeunes d'âge inférieur à 60 ans. Ceci supprimait les indications de la vaccination sur le critère de l'âge et de comorbidité plus fréquentes chez le sujet âgé.

Dans cette étude, la SPA arrivait en tête des pathologies pouvant faire prescrire les anti TNF alpha ; or dans la littérature c'est la PR qui arrive en première place (25,28,31). Ce résultat peut être dû à l'âge plus jeune de notre population que celui de la littérature où les plus de 65 ans peuvent atteindre la moitié de l'échantillon (47), car on sait que la PR arrive en moyenne chez des sujets plus âgés (48).

Lorsqu'on interroge les patients sur les raisons de non vaccination, ceux-ci répondent en premier lieu à 46% que c'est parce qu'ils ne savaient pas qu'ils devaient réaliser la vaccination, qu'ils pensaient être à jour de leur vaccination ou que leur médecin généraliste ou spécialiste ne les avait pas informés. La deuxième raison qu'ils avancent est la peur des effets indésirables à 31% (28,31). Une étude montre que si les médecins généralistes et spécialistes recommandent la vaccination, 74% des sujets se vaccinent ; si un seul des deux médecins le recommande ils ne sont que 35% à se vacciner (29).

Il est possible qu'un manque de communication entre spécialistes et généralistes soit un frein à la vaccination ; les médecins spécialistes considérant que c'est le rôle du médecin généraliste, et le médecin généraliste ne suivant ces patients parfois que très épisodiquement (49,50).

L'envoi d'un bon par la CPAM se pratique dans certaines pathologies dans le cadre des ALD comme pour le diabète par exemple. Ce n'est pas le cas pour les patients sous anti TNF alpha. Or nous savons que l'envoi de bons est efficace pour améliorer la couverture vaccinale chez ces patients (49% versus 18%) (32).

## 5 CONCLUSION

Cette première étude de cohorte a mis en évidence une couverture vaccinale antigrippale très faible, de l'ordre de 5%, chez les patients sous anti TNF alpha en France.

Une des hypothèses de cette faible couverture vaccinale est la méconnaissance de la recommandation par les médecins de premiers recours, au-delà des freins habituels à la vaccination. Une étude qualitative auprès des MG et des patients pourrait aider à explorer ces freins, ce que les études épidémiologiques analytiques, comme celle-ci, ne permettent pas de faire.

Les solutions permettant d'augmenter la couverture vaccinale sont probablement multiples. Une amélioration de l'information des médecins pourrait partiellement améliorer la couverture vaccinale. En complément il pourrait être utile de systématiser l'information en envoyant un bon de vaccination à tous les patients sous anti TNF alpha et poursuivre ainsi les efforts pour améliorer l'information sur la sécurité et le bénéfice des vaccins auprès des patients.

## **6 TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<b>Tableau 1 : Données sociodémographique et délivrance des anti TNF alpha .....</b>	<b>13</b>
<b>Tableau 2 : Données de morbi-mortalité.....</b>	<b>13</b>
<b>Tableau 3 : Couverture vaccinale et parcours de soins .....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau 4 : Comparaison des variables entre le groupe de sujets bénéficiant d'une couverture vaccinale antigrippale optimale ou non optimale .....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 1 : Schéma descriptif de l'évaluation de la couverture vaccinale (critère d'évaluation) .....</b>	<b>10</b>
<b>Figure 2 : Diagramme des flux de la sélection des patients .....</b>	<b>12</b>

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1143–1150.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet.* 2002;359(9317):1541–1549.
3. Grosdemange O, Damade R. Pertinence d’une fiche pratique sur les conduites à tenir dans le suivi de patients sous anti TNF Alpha pour le médecin généraliste: étude menée auprès des médecins généralistes d’Eure-Et-Loir. [Tours, France]: SCD de l’université de Tours; 2011.
4. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis Rheumatol.* 2007;56(4):1125–1133.
5. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* déc 2014;127(12):1208-32.
6. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med.* 2014;12(1):77.
7. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women’s Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(11):994–999.
8. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2002;46(9):2287–2293.
9. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13(1):158.
10. Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease, 1996–2003. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1779–1786.
11. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(2):240.
12. OMS | Grippe saisonnière [Internet]. WHO. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>

13. BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>
14. Couch RB, Englund JA. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med.* 1997;102(3):2–9.
15. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 1 nov 2013;42(6):445-50.
16. Formin I, Caspi D, Levy V. vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
17. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , and Rituximab on the Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1016–1026.
18. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced Autoimmunity. *J Autoimmun.* 1 déc 1996;9(6):699-703.
19. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
20. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;annrheumdis137216.
21. HCSP. Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 févr [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=257>
22. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNF $\alpha$  antagonists and French clinical practice guidelines endorsed by the French national authority for health. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):574–581.
23. Fahy WA, Farnworth E, Yeldrem KP, Melling GS, Grennan DM. Pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatic conditions and receiving DMARD therapy. *Rheumatology.* 2006;45(7):912–913.
24. Melmed GY, Agarwal N, Freck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):148–154.
25. Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harney S. The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics. *Joint Bone Spine.* 1 juill 2011;78(4):374-7.

26. Annunziata K, Rak A, Del Buono H, DiBonaventura M, Krishnarajah G. Vaccination rates among the general adult population and high-risk groups in the United States. *PLoS One*. 2012;7(11):e50553.
27. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–68.
28. Assala M, Groh M, Blanche P, Vinter C, Cohen P, Le Guern V, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates in patients treated with corticosteroids and/or immunosuppressive therapies for systemic autoimmune diseases: a cross-sectional study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):365–366.
29. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):155–159.
30. Michel M, Vincent FB, Rio S, Leon N, Marcelli C. Influenza vaccination status in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients receiving biologic DMARDs. *Joint Bone Spine*. 2016;2(83):237–238.
31. Hua C, Morel J, Ardouin E, Ricard E, Foret J, Mathieu S, et al. Reasons for non-vaccination in French rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*. 2015;keu531.
32. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Christophorov B, Cohen P, et al. Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease. *Médecine Mal Infect*. 2009;39(4):247–251.
33. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
34. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2015;36(6):411-7.
35. Tuppin P, De Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286–290.
36. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins*. 2009;40(3):213.
37. WHOCC - Guidelines [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/guidelines/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/)
38. Driot D, Palmaro A, Dupouy J, Oustric S, Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. Patterns of Use of Pregabalin and Gabapentin in France: A Cohort Study of New Users on a French Representative Sample. *Clin Ther*. 2017;39(8):e52–e53.
39. Dupouy J, Bez J, Barsony J, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Opiate substitution treatment's cycles in a five-year followed-up cohort in ambulatory practice. *Thérapie*. 2013;68(3):155–161.

40. Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns—a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(2):192–199.
41. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégaud B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(7):473–481.
42. Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.
43. Guthmann JP, Fonteneau L, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011. *Couv Vaccinale Contre Grippe Saison Dans Groupes Cibles Mes L'efficacité Vaccinale Couv Vaccinale Par Vaccins Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite DTP Antipneumococcique Chez Pers Âgées De*. 2011;65:21p.
44. Latry P, Molimard M, Bégaud B, Martin-Latry K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):743–748.
45. Bonhomme A, Fréling E, Reigneau M, Poreaux C, Valois A, Truchetet F, et al. Couverture vaccinale avant et après instauration d'un traitement immunosuppresseur (y compris biothérapie) pour psoriasis. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier; 2017. p. 92–99.
46. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015;33(12):1446–1452.
47. Doe S, Pathare S, Kelly CA, Heycock CR, Binding J, Hamilton J. Uptake of influenza vaccination in patients on immunosuppressant agents for rheumatological diseases: a follow-up audit of the influence of secondary care. *Rheumatology*. 2007;46(4):715–716.
48. Collège français des enseignants en rhumatologie, Marcelli C. *Rhumatologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
49. Canevet P. Place du médecin généraliste dans le suivi des polyarthrites rhumatoïdes sous biothérapies anti-tnf alpha: Enquête auprès des médecins généralistes d'Ille et Vilaine [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rennes 1; 2006.
50. Durliat S, Abitteboul Y. Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge du patient sous anti TNF ALPHA. [S.l.]: s.n.; 2010.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Tableau des anti TNF alpha disponible au 14/12/17

DCI	Spécialité	AMM	Commercialisation	Disponibilité	Dispensation	Indication	Source	Référence officielle
Adalimumab	HUMIRA	08/09/2003	/	oui	Ville Hôpital	PR ; rhum pso ; SPA, Crohn ; pso ; AJ ; RCH ; AE ; HS,UNI	HAS 25/01/17 thériaque	01/17 HAS AMM eup 12/10/17
Infliximab	REMICADE	13/08/1999	01/03/2000	oui	Hôpital	Crohn, SPA, PR, rhum pso ; RCH ; pso	thériaque	Rectificatif AMM eup 09/06/16
Infliximab	REMSIMA	10/09/2013	01/03/2015	oui	Hôpital	Crohn, SPA, PR, rhum pso ; RCH ; pso	HAS 21/01/15 ANSM	Rectificatif AMM eup 23/01/17
Infliximab	INFLECTRA	10/09/2013	01/03/2015	oui	Hôpital	Crohn, SPA, PR, rhum pso ; RCH ; pso	HAS 21/01/15 thériaque	Rectificatif AMM eup 28/01/16
Infliximab	FLIXABI	26/05/2016	23/01/2017	oui	Hôpital	Crohn, SPA, PR, rhum pso, RCH, pso	HAS 29/06/16 thériaque	Rectificatif AMM eup 11/10/16
Etanercept	ENBREL	03/02/2000	06/02/2003	oui	Ville Hôpital	PR, rhum pso, SPA, pso, PAJC, OAJ, APJ, AE, SPA	HAS 17/06/15 thériaque	Rectificatif AMM eup 26/10/17
Etanercept	BENEPALI	14/01/2016	03/10/2016	oui	Hôpital	PR, rhum pso, SPA, pso, PAJC, OAJ, APJ, AE ; SPA	HAS 22/06/16 thériaque	Rectificatif A MM eup 25/07/2017
Etanercept	ERELZI	23/06/2017	29/11/2017	oui	Ville Hôpital	PR, rhum pso, SPA, pso, PACJ, OAJ, APJ, AE.	HAS 19/07/2017 thériaque	Rectificatif AMM eup 28/07/2017
Certolizumab	CIMZIA	01/10/2009	01/04/2010	oui	Ville (commercialisé depuis le 21/04/2017) Hôpital	PR, SPA, rhum pso,	HAS 07/09/2016 thériaque	Rectificatif AMM eup 15/12/16
Apremilast	OTEZLA	15/01/2015	03/10/2016	oui	Ville Hôpital	rhum pso, pso,	HAS 02/12/15 thériaque	Rectificatif AMM eup 08/07/16
Golimumab	SIMPONI	01/09/2009	05/09/2012	oui	Ville Hôpital	PR, rhum pso, SPA, RCH, SPA, PAJC	HAS 22/06/2016	Rectificatif AMM eup 24/06/2016
Efalizumab	RAPTIVA	20/09/2004	/	Non retrait du marché (leucoencéphalopathie) 25/02/2009	/	pso	HAS 30/03 2005 ANSM	/

DCI : dénomination commune internationale ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; rhum pso : rhumatisme psoriasique ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; pso : psoriasis ; AJ : arthrite juvénile ; PAJC : polyarthrite juvénile chronique ; OAJ : oligo arthrite juvénile ; APJ : arthrite psoriasique juvénile ; RCH : rectocolite hémorragique ; AE : arthrite active liée à l'enthésite ; HS : Hidrosadénite suppurée chez l'adulte ; UNI : uvéite non infectieuse ; eup : européenne ; HAS haute autorité de santé

**ANNEXE 2 : tableau de correspondance entre les médicaments et les codes ATC**

<b>Classe de médicaments</b>	<b>Codes ATC</b>
<b>Vaccins antigrippaux</b>	J07BB02
FLUARIX TETRA	J07BB02
IMUGRIP	J07BB02
INFLUVAC	J07BB02
VAXIGRIP	J07BB02
VAXIGRIP HS	J07BB02
<b>Vaccins anti pneumococciques</b>	
PREVENAR	J07AL02
PNEUMO 23	J07AL01
<b>Anti TNF alpha</b>	L04AB
Etanercept	L04AB01
Infliximab	L04AB02
Adalimumab	L04AB04
Certolizumab	L04AB05
Golimumab	L04AB06

ATC : anatomique, thérapeutique, chimique ; TNF : tumor necrosis factor

### ANNEXE 3 : Tableau d'identification des pathologies par les codes CIM-10 et les tableaux de maladies professionnelles

Pathologies	Codes diagnostics CIM-10	Numéro ALD	Tableau des maladie professionnelles
<b>SPA</b>	M45, M46	ALD 27	
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	M05, M06	ALD 22	
<b>Rhumatisme psoriasique</b>	M07		
<b>Autres arthrites</b>	M13		
<b>Crohn</b>	K50	ALD 24	
<b>RCH</b>	K51	ALD 24	
<b>Psoriasis</b>	L40		
<b>Hidrosadénite suppurée</b>	L73.2		
<b>Pathologie respiratoire</b>	J42, J45, J96	ALD 14	
<b>Insuffisance cardiaque chronique</b>	I05, I06, I08, I34, I35, I42, I48, I49, I50, Q21	ALD 5	
<b>Coronaropathie</b>	I25	ALD 13	
<b>Asplénie</b>	D73		
<b>Diabète</b>	E10, E11	ALD 8	
<b>Hépatopathie chronique</b>	B18, K70, K74	ALD 6	
<b>Insuffisance rénale</b>	N18	ALD 19	
<b>VIH</b>	B20, B24, Z21	ALD 7	
<b>AVC</b>	G81, I61, I63, I64, I69	ALD 1	
<b>Cancer</b>	C00-97	ALD 30	

CIM-10 : Classification internationale des maladies-10<sup>ème</sup> version ; ALD : affection de longue durée ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; RCH : rectocolite hémorragique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; AVC : accident vasculaire cérébral

TITRE : COUVERTURE VACCINALE ANTIGRIPPALE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI TNF ALPHA, ETUDE DE COHORTE NATIONALE

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Jordan BIREBENT, Dr Damien DRIOT

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 3 juillet 2018

---

**Introduction** : Les patients traités par anti TNF alpha ont un risque infectieux plus important que la population générale. Le vaccin de la grippe, bien toléré, permet de diminuer la gravité et la fréquence de la grippe dans cette population. **Objectif** : Evaluer la couverture vaccinale antigrippale nationale chez les patients sous anti TNF alpha et étudier les facteurs associés à une meilleure couverture vaccinale. **Méthode** : Etude épidémiologique de cohorte rétrospective utilisant l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) incluant les sujets traités par anti TNF alpha, âgés de 15 à 60 ans entre 2009 et 2016. **Résultats** : 713 sujets ont été inclus, la population vaccinée selon les recommandations était de 5,3%. 80,5% n'ont reçu aucun vaccin antigrippal. **Conclusion** : La couverture vaccinale antigrippale des patients sous anti TNF alpha en France est très faible. La systématisation de l'information par l'envoi de bon par la CPAM pourrait permettre d'améliorer la couverture vaccinale chez ces patients.

**Mots-clés** : anti TNF alpha, biothérapie, vaccination, grippe, couverture vaccinale

---

INFLUENZA VACCINE COVERAGE AMONG PATIENT TREATED BY ANTI TNF ALPHA DRUGS, A NATIONAL COHORT STUDY

**Introduction** : Patients treated by anti TNF alpha drugs have a higher risk of infection than the general population. The influenza vaccine, which is well tolerated, makes it possible to lower the severity and the frequency of influenza in this population. **Objective** : Evaluate the national influenza vaccine coverage of patients taking anti TNF alpha drugs and study the factors associated with a better coverage of the vaccine. **Method** : Retrospective epidemiological cohort study using the general sample of benefiteres including subjects treated by anti TNF alpha drugs, aged from 15 to 60 years old between 2009 and 2016. **Results** : 713 subjects were included, the vaccinated population according to the recommendations was 5.3%. 80.5% hadn't received any influenza vaccine. **Conclusion** : The vaccine coverage of patients taking anti TNF alpha drugs in France is very low. The systematisation of the information by sending a form by the CPAM (french primary healthcare provider) could allow the vaccine coverage to be improved.

**Keywords** : TNF alpha antagonist, biological therapy, vaccination, influenza, vaccination coverage

---

**Discipline administrative** : MÉDECINE GÉNÉRALE

---