

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESE 2019/TOU3/2058

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GOLDZAK Manon

**ORGANISATION DE LA VACCINATION DU PATIENT TRAITÉ PAR CHIMIOTHÉRAPIE
POUR TUMEURS SOLIDES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE
AU CHU DE TOULOUSE**

Le 23 Septembre 2019

Directeur de thèse : DUHALDE Véronique

JURY

Président :	Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1 ^{er} Assesseur :	Madame la Professeur Rosine GUIMBAUD
2 ^{ème} Assesseur :	Monsieur le Docteur Florent PUISSET

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janvier 2019)

Remerciements,

À ma directrice de thèse, le Docteur Véronique Duhalde, merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail et d'avoir été d'un réel soutien au-delà même du cadre professionnel.

Au Professeur Brigitte Sallerin d'accepter de présider cette thèse et pour vos enseignements et votre bienveillance à l'égard des étudiants.

Au Professeur Rosine Guimbaud, pour votre accueil dans votre service pendant six mois et votre confiance. J'ai beaucoup d'admiration pour votre travail et je suis flattée que vous acceptiez de juger ma thèse.

Au Docteur en pharmacie hospitalière Florent Puisset, d'accepter de juger mon travail ainsi que pour ses enseignements transmis avec une grande pédagogie et de la bonne humeur.

Au Professeur Guillaume Martin-Blondel, absent aujourd'hui mais qui m'a apporté une aide précieuse dans la réalisation des flyers.

À mon père, mon modèle, qui était mon meilleur allié.

À ma mère, pour ta détermination à me faire réussir, merci pour ton acharnement et pour nous avoir porté, Guillaume et moi, là où nous sommes aujourd'hui. Ta force de caractère m'impressionne chaque jour un peu plus.

À Nicolas, pour me tirer vers le haut. Je te remercie de m'accompagner chaque jour depuis ces six dernières années. Il me tarde de voir la suite... Je t'aime.

À Guillaume, merci de ne pas avoir souligné que tu avais déjà ta thèse contrairement à moi (bientôt il sera trop tard !). Je suis très fière de toi et il me tarde de te voir en super Papa. Moi aussi je t'aime.

À Jérémy, un deuxième frère, pour ces moments partagés en soirée, festival, dans la jungle, en haut des arbres, mais majoritairement assis sur un canapé ou un transat. Pour ton humeur et humour décalés et la réverbération solaire que tu exerces sur moi à chaque fois que tu reviens de Paris. Merci d'être là.

À mes grands-parents d'Uruguay, Finita et Noel, qui sont exceptionnels. Je vous aime fort.

À mes grands-parents de Vic, dont la présence et le réconfort m'ont été précieux durant toutes ces années. Un exemple de générosité et bienveillance.

À Michelle, Tats, ma Valkyrie. Merci pour le pouvoir hypnotique que tu as exercé sur moi pour terminer ma thèse, j'espère que tu attendras la fin de la présentation avant d'arrêter ton incantation au cas où... Merci pour ta complicité, ta protection et tout ce que tu partages. Maintenant que l'on est devenues de vraies sentimentales, qu'on se le dise : je t'aime. Et bien sûr, à mon beau-tonton Éric pour ses leçons de français à faire rougir un Bescherelle.

À Fred, Cécile, Valentine et Léon, merci de partager tous ces moments avec nous. Fred merci pour ces ateliers créatifs ! Cécile merci pour tous ces projets improbables en forêt primaire qui m'ont fait voyager en restant chez moi. Avec une profonde tendresse je vous embrasse tous les quatre et vous remercie de votre présence au quotidien.

À Totoche et Yvette, pour tout ce que vous avez fait et faites pour nous, et ces moments inoubliables partagés. Yvette, Madame Tarte, pour cette claque culinaire que tu me mets à chaque repas que tu nous prépares. À Totoche pour ton assistance au constat à l'amiable (avec déplacement compris) qui est infallible et autres milliers de services rendus. Merci à vous deux.

À Anna et Christian, pour donner à cette famille une étoile sportive, merci de relever le niveau. Anna depuis petite tu prends soin de moi (et persiste à vouloir faire de moi une athlète olympique en m'offrant des tenues de sport), merci pour ta générosité et ta persévérance.

À Pascale et Roland. Merci pour votre présence, votre soutien, votre joie de vivre... Roland, j'attends que tu me proposes de m'amener aux champignons (et c'est écrit noir sur blanc maintenant) mais la version zéro dénivelé et pauses fréquentes.

Tatie, merci pour ta joie de vivre, ton dynamisme à me faire décoller du canapé le dimanche pour préparer des apéritifs dinatoires, et pour tout le réconfort que tu apportes (notamment grâce à tes supers pots de cèpes et foie gras).

À Antoinette et Philippe, pour ces années ensemble. Quichette merci pour ton humour, ta façon d'être et ta présence. Bon finalement j'ai passé mon doctorat avant le CAP pâtisserie ! Il va me falloir plus de cours !

À mes cousins, dont particulièrement :

- À Dominique et Christophe, qui m'ont donné l'amour pour le chocolat et les animaux. Merci pour votre présence dans les bons comme les mauvais moments depuis petite.
- Au clan Carole, Lilou et Jean-Jacques que j'ai découvert à Saint-Larry.
- À Jeremy Cazalas pour ton humour indétronable.
- Au clan Julie, Marie, Théo que j'apprécie énormément et pour votre sens de l'accueil!
- Au clan Camille, Titi, Nino pour ces moments partagés. Merci Camille pour ta douceur.
- Au clan Bruno, Mélissa et maintenant petit Hugo de partager vos moments de bonheur.
- À Jerem, qui malgré sa légendaire humeur de lendemain de soirée est dans les premiers remerciements.
- À Florent, pour ces vacances partagées et de t'avoir retrouvé récemment.
- À Pauline, ma Popol, très fière de la personne que tu es devenue, j'espère que tout tes projets se concrétiseront. Merci pour ces moments ensemble et ces longues discussions qui mériteraient d'être encore plus fréquentes.
- À Maurine, pour ta gentillesse envers nous tous.

À Marine, pour tes conseils et tout ce que tu apportes à Guillaume au quotidien et à ma future petite nièce.

À ma belle-famille, Myriam, Arnaud, Vincent, Lena, Nathan, David et Patrick pour m'avoir intégré chaleureusement et apporté votre soutien dans les bons et mauvais moments.

À mes amis de longue date, ceux de près comme de loin, que je vois trop rarement pour certains :

- À Clara, la miss Couillonne numéro 1 que j'aime fort et qui me manque.
- À Delphine, ma première amie Toulousaine, une personnalité en or et un sens de l'amitié résistant à toute épreuve !
- À Julie, que je suis contente d'avoir retrouvée, tu es quelqu'un de génial. Quel chemin on a fait depuis le temps... Merci pour ton soutien ma belle !
- À Arthur, l'oiseau rare. Je suis heureuse de te redécouvrir à chaque fois que l'on se revoit !
- Aux autres avec qui j'ai fait un bout de chemin, que je n'oublie pas et que je prends plaisir à revoir : Audrey, Violette, Charley, Fanny, Sarah...`

À mes amis de faculté :

- À Justine, ma super binôme d'officine, l'amie parfaite, pour ta complicité et ces discussions qui me manquent énormément.
- À Victor, la folie à la gueule d'ange. Merci pour ces rigolades, ton aide tout au long des études et sans oublier ces moments post-oraux qui nous ont bien fait rire avec du recul ! Je suis contente que tu aies trouvé ta voie.
- À Laurène, que j'ai découvert à mi-chemin, merci pour tes conseils, et courage tu as bientôt terminé toi aussi !
- À Marie-Lou, pour ces grandes discussions et ton sens de l'humour !
- Une petite pensée pour mon ex-binôme Mehdi, d'avoir supporté mon côté despotique en TP avec le sourire.
- À Stéphanie, une belle rencontre qui était prédestinée dès le début. Merci pour tes conseils, ton écoute et ton amitié.
- À William, félicitations pour ton parcours !

À ceux que j'ai découvert grâce à la vie professionnelle et qui ont changé notre vie personnelle à Nicolas et moi, merci pour votre bienveillance et vos amitiés : Corinne, Pierre, Mathilde, Benjamin.

À toute l'équipe du service d'oncologie digestive à Ranguel, pour l'intégration de leur première externe en pharmacie dans l'équipe. Une pensée toute particulière pour Nadim, Sarah et Anaïs.

À tous ceux qui sont présents aujourd'hui et que j'ai tout simplement oublié (j'en suis désolée) si c'est le cas n'hésitez pas à me le dire je ferais un remerciement manuscrit, merci de partager ce moment avec moi.

LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
I. RISQUE INFECTIEUX DU PATIENT EN ONCOLOGIE	16
1. Généralités en oncologie digestive	16
a. Place des cancers digestifs en France	16
b. Type de cancers	17
c. Traitements	17
d. Survie et pronostic des cancers digestifs	27
2. Système immunitaire et oncologie	28
a. La neutropénie	29
b. Le déficit de l'immunité humorale	30
c. Lymphopénie	31
d. Autres déficits sélectifs	31
3. Principaux agents infectieux retrouvés en oncologie et dont les infections peuvent être prévenues par la vaccination	33
a. Infection grippale	33
b. Infection à pneumocoque	34
c. Hépatite B	36
4. Chimiothérapie et immunité vaccinale	37
II. VACCINATION DU PATIENT SOUS CHIMIOThERAPIE POUR TUMEURS SOLIDES	39
1. Généralités vaccins	39
a. Principe	39
b. Bases immunologiques	39
c. Les différents types de vaccins	45
2. Couverture vaccinale	49
a. Rougeole	50
b. Grippe et pneumocoque	51
c. dTPCa	52
d. Hépatite B	54
3. Recommandations vaccinales du patient sous chimiothérapie	54
a. Principes généraux	54
b. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)	56
4. Quid des patients sous immunothérapie	65
III. CIRCUIT DU PATIENT EN ONCOLOGIE DIGESTIVE AU CHU DE TOULOUSE	66
1. Généralités	66

2. Le parcours de soin du patient	68
a. La phase initiale	69
b. La phase active	72
c. L'après cancer	73
3. Les outils de communication ville-hôpital	74
a. Le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) :	74
b. Dossier Médical Partagé (DMP)	75
c. Messagerie Sécurisée	75
d. Document de sortie d'hospitalisation supérieure à 24h	75
IV. PRATIQUES EN ONCOLOGIE	76
1. Perception de la vaccination par le patient	76
2. L'avis des médecins généralistes	78
3. Questionnaire ONCOMIP – Enquête auprès des médecins oncologues de la région Midi-Pyrénées	80
4. Expérimentation dans le service d'oncologie digestive du CHU de Toulouse	83
CONCLUSION	85

Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

AVNIR : Associations VacciNation Immunodéprimés Réalité

BCR : B Cell Receptor

BHE : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CCR : Cancer ColoRectal

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CD8 : Cluster de Différenciation 8

CDC : Center for Disease Control and prevention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPI : Check-Point inhibitor

CSR : Class Switch Recombinaison

CTV : Comité Technique des Vaccinations

DCC : Dossier Communicant de Cancérologie

DMP : Dossier Médical Partagé

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

dTPCa : diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire

EGF : Epidermal Growth Factor

H : Hémagglutinine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

Hib : Haemophilus influenzae de type b

HPV : Human Papilloma Virus

IIP : Infections Invasives à Pneumocoque

IL : Interleukines

INF- γ : Interferon gamma
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IgA : Immunoglobuline A
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
INCa : Institut National du Cancer
irAEs : immune related adverse events (= effets indésirables liés à la réaction immunitaire)
IV : Intra-Veineux
MG : Médecin Généraliste
MSI : Instabilité MicroSatellitaire
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
N : Neuraminidase
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste
PNN : PolyNucléaires Neutrophiles
PPS : Programme Personnalisé de Soins
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFC : Récepteurs aux Fragments Constants
ROR : Rougeole Oreillons Rubéole
SMIT : Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
TCR : T Cell Receptor
VEGF : Vascular Endothelial Growth factor
VPC13 : Vaccin Pneumococcique Conjugué 13-Valent
VPP23 : Vaccin Pneumococcique Polysaccharidique 23-Valent
VZV : Varicelle Zona Virus

Liste des figures

- Figure 1 : Répartition du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse en 2012.
- Figure 2 : Schéma explicatif de l'immunothérapie adoptive
- Figure 3 : Action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.
- Figure 4 : Schéma simplifié de la cascade de signalisation des récepteurs à tyrosine kinase à la surface d'une cellule cancéreuse.
- Figure 5 : Principales molécules dites de thérapies ciblées utilisées en oncologie digestive.
- Figure 6 : Molécules de chimiothérapie classées en fonction de leur mode d'action.
- Figure 7 : Prévalence d'infection invasive à pneumocoque pour les adultes (>18ans) avec une pathologie, taux d'incidence, risque relatif entre adulte sain et adulte avec une pathologie – Aux États-Unis entre 1999 et 2000.
- Figure 8 : Évolution du titre en anticorps protecteurs dans le sérum de patient avant et après chimiothérapie.
- Figure 9 : Récupération des taux d'anticorps protecteur après administration d'un vaccin « booster » chez les patients aillant perdu l'immunité humorale, test sur sérum avant et après chimiothérapie.
- Figure 10 : Structure de base d'une immunoglobuline de type g (IgG)
- Figure 11 : Évolution de la couverture vaccinale chez l'enfant de 2ans de 2008 à 2016. Source certificat de santé de l'enfant (...) Dress - Traitement santé publique France.
- Figure 12 : Circuit du patient en oncologie – AP. Laurenty.
- Figure 13 : Réponses sur la fréquence de la vaccination contre le pneumocoque pour les patients immunodéprimés en fonction de la cause d'immunodépression.
- Figure 14 : Réponses sur la fréquence des vaccinations pour la grippe des patients immunodéprimés en fonction de la cause d'immunodépression.
- Figure 15 : Solution proposées par les médecins généralistes interrogés pour améliorer la vaccination des patients sous chimiothérapie - thèse M. Glavier

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux anticorps monoclonaux CPI en cours de développements, approuvés aux USA

Tableau 2 : Molécules de chimiothérapie utilisées en oncologie digestive.

Tableau 3 : Résumé non exhaustif des différents protocoles de chimiothérapies utilisées en oncologie digestive.

Tableau 4 : ECN Pilly 2018 UE7 N°187 Fièvre chez un immunodéprimé.

Tableau 5 : Synthèse des différents vaccins vivants atténués et inertes-Pilly

Tableau 6 : Liste des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition.

Tableau 7 : Liste des vaccins vivants atténués selon leur cible

Tableau 8 : Résumé des réponses à la question « considérez-vous comme indispensable, important, souhaitable ou facultative la vaccination suivante ? »

Tableau 9 : Résumé des réponses à la questions « quels sont pour vous les freins à la vaccination de votre patient ? » Réponses proposées et évaluées sur une échelle de Likert.

Introduction

En 2016, selon l'Institut National du Cancer, le nombre de patients traités en France par chimiothérapie dépassait les trois cent mille. En 2017, plus de 2,7 millions de séances de chimiothérapie ont eu lieu. (1)

En détruisant les cellules qui se multiplient rapidement, le traitement cytotoxique va également toucher les cellules saines de l'organisme et accentuer la baisse de l'immunité que l'on retrouve chez le patient atteint de cancer. On pourra alors parler d'immunodépression. Cette baisse d'immunité peut être causée soit par un déficit immunitaire primitif qui peut être conséquence de pathologies innées soit par un déficit immunitaire secondaire qui lui sera conséquence de pathologies acquises ou d'un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes...).

Tandis que la baisse d'immunité chez le patient atteint d'hémopathie est bien documentée, les patients atteints de tumeurs solides et sous chimiothérapie représentent un groupe plus hétérogène. Le déficit immunitaire secondaire qui en résulte va varier en fonction de l'âge, la pathologie initiale, les comorbidités ainsi que les protocoles de chimiothérapie utilisés.

Les infections dans cette population sont plus fréquentes et plus graves que chez l'adulte en bonne santé, engendrant une augmentation de la morbi-mortalité. L'allongement de la survie de ces patients ces dernières années encourage la mise en place de politiques de santé publique telle que la vaccination, qui fait l'objet de recommandations pendant le traitement et après afin de recouvrir une immunité suffisante.

En 2009, le Haut Conseil de Santé Publique s'est auto-saisi par l'intermédiaire du Comité Technique des Vaccinations (CTV), afin d'émettre des recommandations complémentaires sur la vaccination des sujets présentant une baisse de l'immunité. Elles ont donné lieu à un rapport « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques – Recommandations » mis en ligne en 2012 puis réactualisées en 2014 qui développe notamment l'immunodépression induite spécifiquement par la chimiothérapie. Ces recommandations ont été intégrées de manière synthétique dans le calendrier des vaccinations et

recommandations élaboré par le ministère chargé de la santé chaque année après avis de l'Haute Autorité de Santé (HAS).

En dépit d'un bénéfice clairement établi d'une protection immunitaire du patient pendant et après son traitement cytotoxique, les recommandations peinent à être mises en pratique et les taux de couverture vaccinale de cette population restent faibles.

Après avoir évoqué le risque infectieux du patient en oncologie et les principes de la vaccination dans cette population, nous aborderons le circuit du patient en oncologie digestive au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Nous terminerons par la présentation de l'expérimentation mise en place au CHU Toulouse ayant pour objectif l'augmentation de la couverture vaccinale du patient d'oncologie digestive.

I. Risque infectieux du patient en oncologie

1. Généralités en oncologie digestive

a. Place des cancers digestifs en France

En France, chaque année l'Institut national du cancer publie un rapport faisant état des données actuelles sur les cancers en France métropolitaine. En 2018, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer était estimé à 382 000. (2)

Cinq types de cancer cumulaient 84% des séjours et séances de chimiothérapie : les cancers digestifs, cancers du sein, hémopathies malignes, cancers de l'appareil respiratoire et cancers des organes génitaux féminins. Les cancers digestifs représentent plus d'un quart des séances de chimiothérapies (voir figure 1). (3)

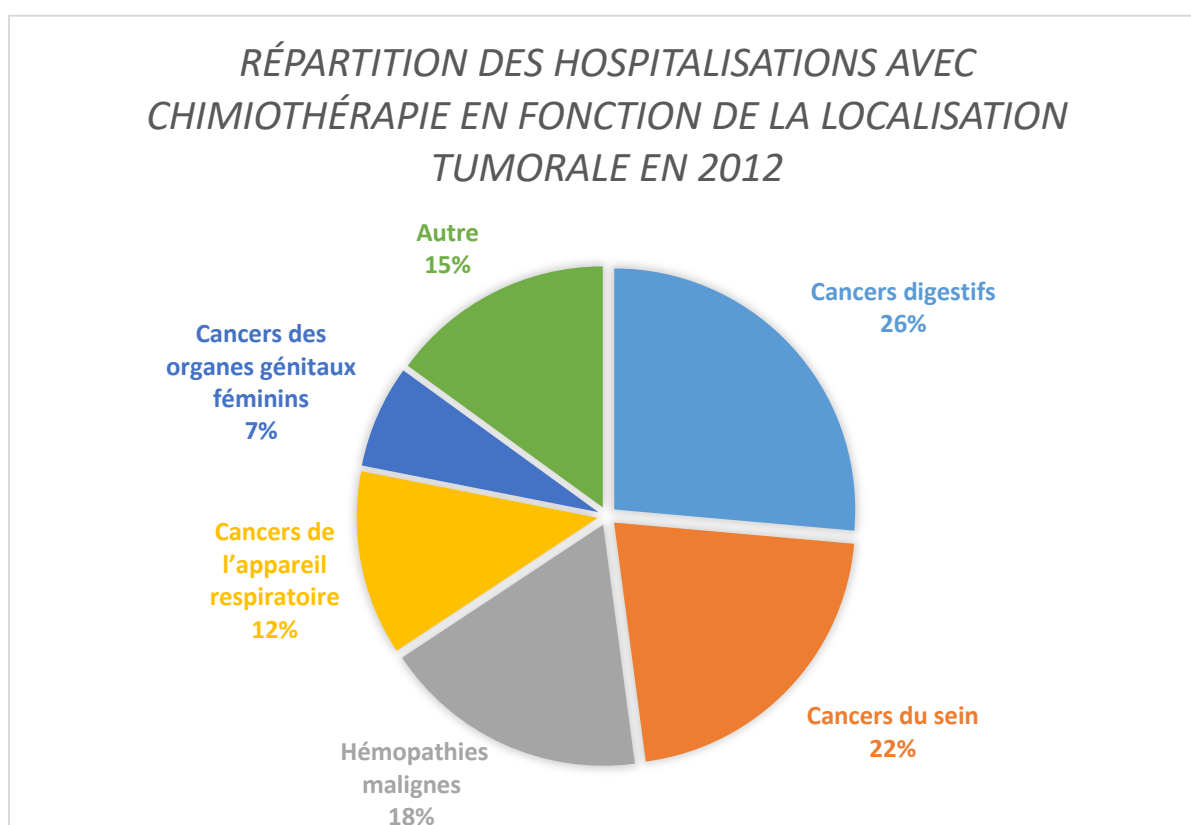


Figure 1 : Répartition des hospitalisations avec chimiothérapie en fonction de la localisation tumorale en 2012. (3)

Depuis une vingtaine d'années les cancers digestifs suscitent l'intérêt grandissant des épidémiologistes. Des données sont collectées afin de formuler des hypothèses étiologiques, identifier des facteurs de risque, évaluer et définir des programmes de prévention. En 2000 des informations ont été recueillies à partir de onze départements français et ont montré que les cancers digestifs représentaient 22% des cancers chez l'homme et 20% chez la femme.

Le cancer colorectal représentant la troisième cause de cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme. Il s'agit du cancer digestif le plus fréquent, et a représenté jusqu'à 61% des cancers digestifs en 2000. (4)

L'évolution de l'incidence des cancers digestifs entre 1980 et 2000 a montré une augmentation nette d'apparition des cancers colorectaux, pancréatiques et hépatiques. Les cancers de l'estomac et de l'œsophage tendent à diminuer au cours de cette période. L'incidence du cancer colorectal a augmenté dans la plupart des pays du monde ces dernières années, il représente la deuxième cause de décès par cancer en France ce qui en fait un des pays à risque élevé. L'augmentation des campagnes de prévention et son dépistage systématique ont toutefois concouru à une diminution de la mortalité des patients ces dernières années avec une amélioration de la qualité de vie. (5)

b. Type de cancers

Les cancers digestifs désignent l'ensemble des tumeurs malignes qui se développent avec comme point de départ le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, anus) ainsi que des annexes tels que le foie et le pancréas. En majorité il s'agit d'adénocarcinomes, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine les muqueuses qui tapissent la paroi du tube digestif ou les canaux excrétoires des glandes. (6)

c. Traitements

Le traitement du cancer regroupe l'ensemble des soins médicaux pratiqués lors de la prise en charge du patient en oncologie.

Tout comme dans les autres spécialités d'oncologie, en oncologie digestive nous allons distinguer deux grands types de traitements :

- Les traitements spécifiques tels que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie.
- Les traitements non spécifiques où l'on retrouve les soins de supports qui visent à améliorer la prise en charge globale du patient.

La chirurgie :

La chirurgie en oncologie va regrouper tous les actes opératoires dirigés sur une tumeur cancéreuse pour pratiquer une ablation, elle peut également être dirigée à l'encontre de ganglions lymphatiques, de récidives tumorales ou de métastases.

Plusieurs types de chirurgie existent :

- A visée curative : l'objectif sera de réaliser une exérèse totale de la masse tumorale.
- A visée palliative : réduction du volume tumoral, ablation de métastases afin d'améliorer la qualité de vie (notamment lors de métastases compressives).
- A visée préventive : afin d'empêcher la formation de tumeur comme par exemple l'ablation d'un sein lors de cancer du sein.
- Chirurgie de reconstruction (fréquente lors de cancer du sein).

En oncologie digestive la chirurgie a une grande place, notamment dans la prise en charge des cancers colorectaux. Elle pourra être utilisée comme traitement curatif unique, ou pourra avoir lieu après un prétraitement par une autre technique (qui sera alors qualifié de « néo-adjuvant »), ou encore sécurisée par un traitement postérieur (qui sera qualifié d'adjuvant). (7)

La radiothérapie :

Elle consiste en l'irradiation des cellules tumorales via des rayonnements à base d'électrons, photons ou protons. Les rayonnements vont induire des cassures de l'ADN et entraîner la mort cellulaire. Il s'agit d'un traitement locorégional ciblé sur une zone tumorale.

On retrouve :

- La radiothérapie curative : visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- La radiothérapie palliative ou symptomatique : visant à réduire l'expansion des cellules cancéreuses pour soulager le patient.

Elle peut être utilisée seule on parle alors de radiothérapie exclusive ou en association avec d'autres traitements tels que la chirurgie, la chimiothérapie ou des thérapies ciblées.

Les rayons peuvent être apportés par voie externe via des accélérateurs de particules ou bien en interne via des implants radioactifs que l'on place proche de la zone que l'on souhaite traitée, on parle alors de curiethérapie qui est une technique utilisée lors du traitement de cancer du sein après une chirurgie conservatrice lorsqu'une dose additionnelle locale est nécessaire après radiothérapie externe conventionnelle. (8) (9)

L'immunothérapie :

L'immunothérapie est un traitement qui va actionner une réponse du système immunitaire du patient contre sa tumeur en rendant cellules tumorales reconnaissables par le système immunitaire.

Plusieurs stratégies existent (7) (10) (11) :

- L'immunothérapie passive : apport d'agents immunologiques dirigés contre les mécanismes tumoraux (Check-Point inhibitor) ou cellules tumorales. Le plus souvent il s'agit d'anticorps monoclonaux.
- L'immunothérapie active : sollicitation directe du système immunitaire du patient de manière non spécifique en utilisant des cytokines (l'INF- γ , IL-2, IL-15) ou bien spécifiquement en utilisant des vaccins anti-cancéreux thérapeutiques. Ces vaccins thérapeutiques sont en cours de développement ou en phase d'essais clinique, ils sont conçus à partir de cellules cancéreuses ou fragments, d'antigènes propres aux cellules tumorales afin de pouvoir stimuler la production de cellules immunitaires capables de les détruire.
- L'immunothérapie adoptive : Une première approche visait à apporter des lymphocytes T infiltrants après prélèvement dans la tumeur, sélection, multiplication puis réinjections. Puis plus récemment plutôt que de sélectionner les cellules immunitaires, celles-ci étaient modifiées afin d'exprimer des récepteurs spécifiques de surface visant les cellules tumorales. On parle de Lymphocyte T génétiquement modifié (CAR-T : récepteur antigénique chimérique). En France cette stratégie est en cours d'essais thérapeutiques pour le traitement de leucémie et lymphome.

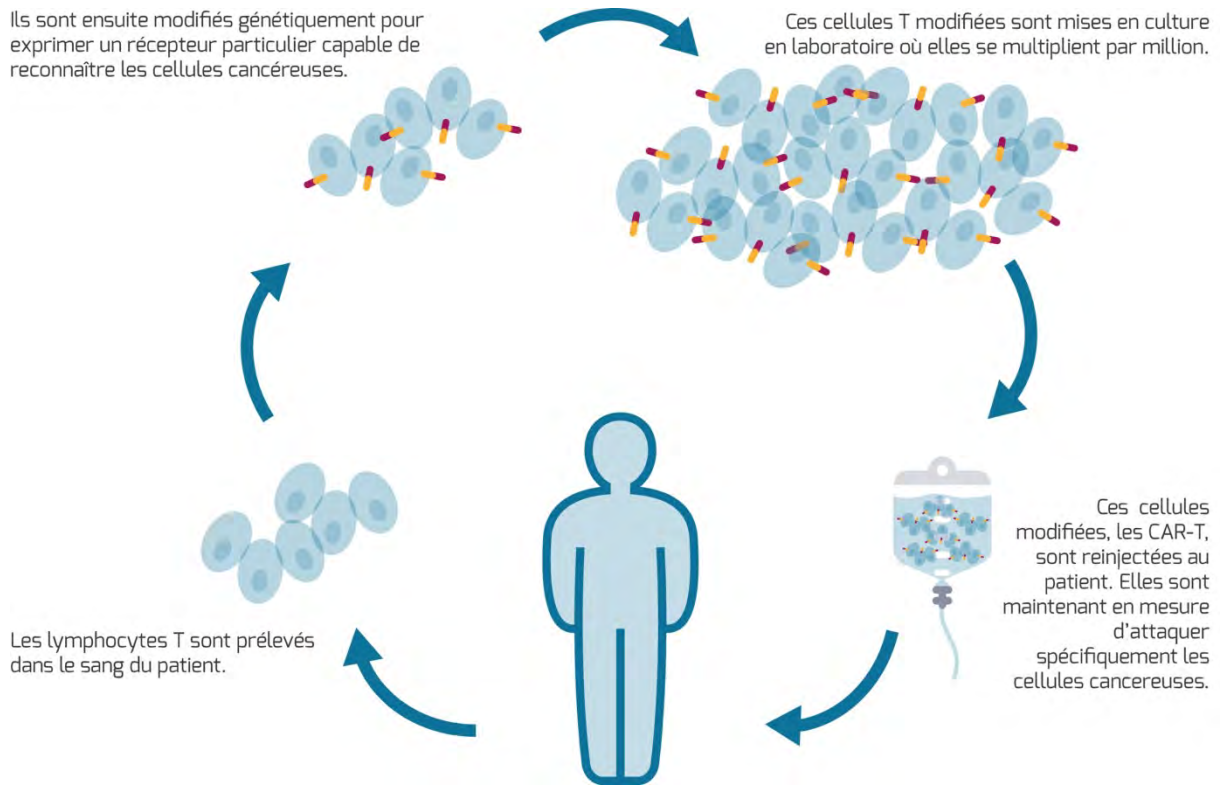


Figure 2 : Schéma explicatif de l'immunothérapie adoptive

En pratique, l'immunothérapie la plus fréquente est celle qui consiste en l'inhibition de point de contrôle (Check-Point inhibitor CPI) qui par inhibition des signaux co-inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T qui doivent orienter la réponse cellulaire contre les cellules cancéreuses et lutter contre la tolérance immunitaire. Les molécules de co-stimulation inhibitrices de la réponse immunitaire sont principalement le PD-1 et son ligand (PD-L1) et le récepteur CTLA-4. (12) (figure 3)

A/ Restauration de la stimulation antigénique

B/ Restauration de l'action anti-tumorale

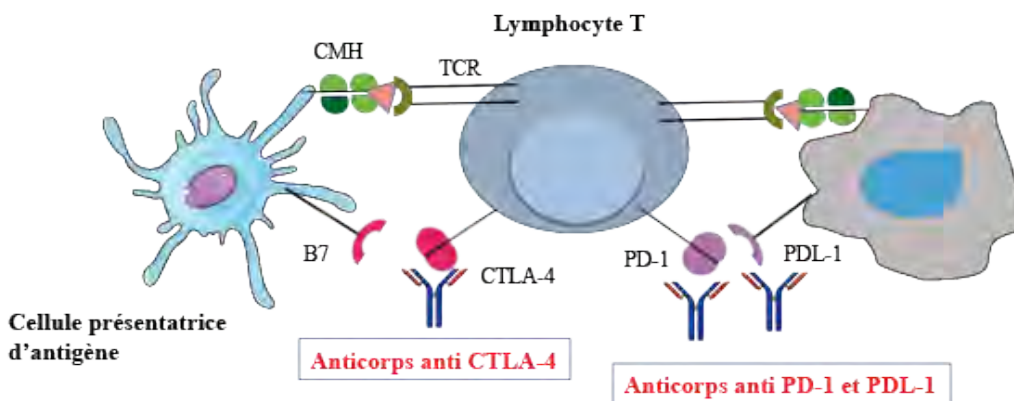


Figure 3 : Action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité. TCR : T cell receptor

Les molécules CPI qui sont en cours d'essais à l'heure actuelle sont les suivantes :

Cible moléculaire	Molécules	Indications avec autorisations par la FDA (USA).
CTLA4	Tremelimumab	Mésothéliome
	Ipilimumab (YERVOY®)	Mélanome en adjuvant et métastatique (autorisé en Fr)
PD1	Nivolumab (OPDIVO®)	Colorectal MSI Carcinome hépato-cellulaire Mélanome (autorisé en Fr) Carcinome urothélial Cancer bronchique non à petite cellule (autorisé en Fr) Cancer ORL, rénal et Hodgkin.
	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Colorectal MSI Adénocarcinome Oesogastrique Carcinome urothélial Mélanome (autorisé en Fr) Cancer ORL, Bronchique non à petites cellules, Hodgkin.
PD-L1	Durvalumab (IMFINZI®)	Carcinome urothélial
	Atezolizumab (TECENTRIQ®)	Carcinome urothélial, Carcinome bronchique non à petite cellules
	Avelumab (BAVENCIO®)	Carcinome urothélial Carcinome de Merkel (autorisé en Fr)

Tableau 1 : Principaux anticorps monoclonaux CPI en cours de développement, approuvés aux USA. (12)

MSI = Instabilité Micro-satellitaire

Bien que dans les années à venir l'immunothérapie semble prometteuse, à ce jour en oncologie digestive les résultats des études sont à l'heure actuelle convaincants que dans le sous-groupe de patients atteints de tumeurs colorectales à instabilité microsatellitaire.

Les thérapies ciblées :

Il s'agit de molécules utilisées en oncologie qui vont chercher à bloquer la croissance tumorale en interférant avec des mécanismes moléculaires à l'origine de la multiplication ou

disséminations des cellules cancéreuses. Elles peuvent agir à différents niveaux notamment à l'extérieur de la cellule cancéreuse sur les facteurs de croissance des cellules, les récepteurs cellulaires, ou bien en intracellulaire. Si elles ne ciblent pas directement le point de départ de la cancérogénèse, elles ciblent les mécanismes en aval impliqués dans la prolifération tumorale (13) (14).

Parmi les thérapies ciblées nous retrouvons :

- Des anticorps monoclonaux qui vont schématiquement bloquer l'interaction d'un ligand avec son récepteur, reconnaissables par le suffixe « -mab »
- Des inhibiteurs de tyrosines kinases, petite molécule agissant à l'intérieur de la cellule bloquant les voies de signalisation du récepteur à l'origine de la cascade de signalisation directement, reconnaissable par le suffixe «-inib ».

En oncologie digestive, on retrouve essentiellement deux voix ciblées par ces molécules : la voie de signalisation de l'Epidermal Growth Factor (EGF) avec le Cetuximab dirigé contre le récepteur EGF, ainsi que la voie du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) avec le Bévacizumab (15). Voir figure 4.

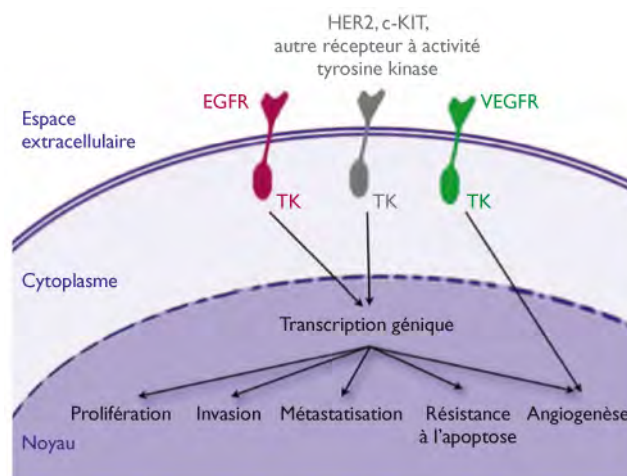


Figure 4 : Schéma simplifié de la cascade de signalisation des récepteurs à tyrosine kinase à la surface d'une cellule cancéreuse (15)

Voie de l'EGF :

L'EGF appartient à la famille des facteurs de croissance. La surexpression de son récepteur à la surface des cellules est souvent présente dans les cancers du sein, de l'estomac ou du côlon. Son action est également contrôlée par quatre récepteurs membranaires ubiquitaires

appelés ErbB ou HER qui vont réguler son activation. La liaison de l'EGF à son récepteur entraîne un signal intracellulaire et la prolifération cellulaire (voir figure 3).

Voie du VEGF :

Tout comme l'EGF la liaison du VEGF à son récepteur déclenche l'activité d'une tyrosine kinase et une cascade de signalisation intracellulaire. Cette activation va entraîner la stimulation de l'angiogenèse par augmentation de la perméabilité vasculaire et stimulation des cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux et ainsi la croissance cellulaire (voir figure 3).

Molécule	Cible thérapeutique	Indication en oncologie digestive
Cetuximab (Erbix)	EGF R	CRR métastatique En étude : Cancer pancréas
Panitumumab (Vectibix)	EGF R	CCR métastatique
Trastuzumab (Herceptin)	HER 2	Cancer gastrique localement avancé ou métastatique
Erlotinib (Tarceva)	EGF R tyrosine kinase	Cancer pancréas
Lapatinib (Tyverb)	EGF R et HER2 tyrosine kinase	A l'étude : cancer gastrique
Bevacizumab (Avastin)	VEGF-A	CCR métastatique
Sorafenib (Nexavar)	VEGF R et PDGFR tyrosine kinase	Carcinome hépatocellulaire
Sunitinib (Sutent)	VEGFR, c-Kit, PDGFR tyrosine kinase	A l'étude : cancer oesophagien, CCR métastatique
Pazopanib (Votrient)	VEGFR, c-Kit, PDGFR tyrosine kinase	A l'étude : Carcinome hépatocellulaire, tumeur neuroendocrine avancée
Imatinib (Glivec)	c-Kit, ABL et PDGFR tyrosine kinase	GIST (tumeur stomacale gastro-intestinale)

Figure 5 : Principales molécules dites de thérapies ciblées utilisées en oncologie digestive.

(15)

La chimiothérapie :

La chimiothérapie correspond à l'administration de molécules toxiques pour les cellules (cytotoxiques). Elle a pour but d'empêcher la prolifération de cellules cancéreuses dans

l'organisme. Il peut s'agir de traitements médicamenteux intraveineux ou pris par voie orale qui pourront être dispensés en pharmacie de ville.

En fonction de la stratégie thérapeutique elle pourra être qualifiée de :

- Chimiothérapie néo-adjuvante si administrée en premier abord d'un autre traitement tel que la chirurgie ou la radiothérapie.
- Chimiothérapie adjuvante si elle est utilisée de manière complémentaire à postériori d'autres traitements anti-néoplasiques.

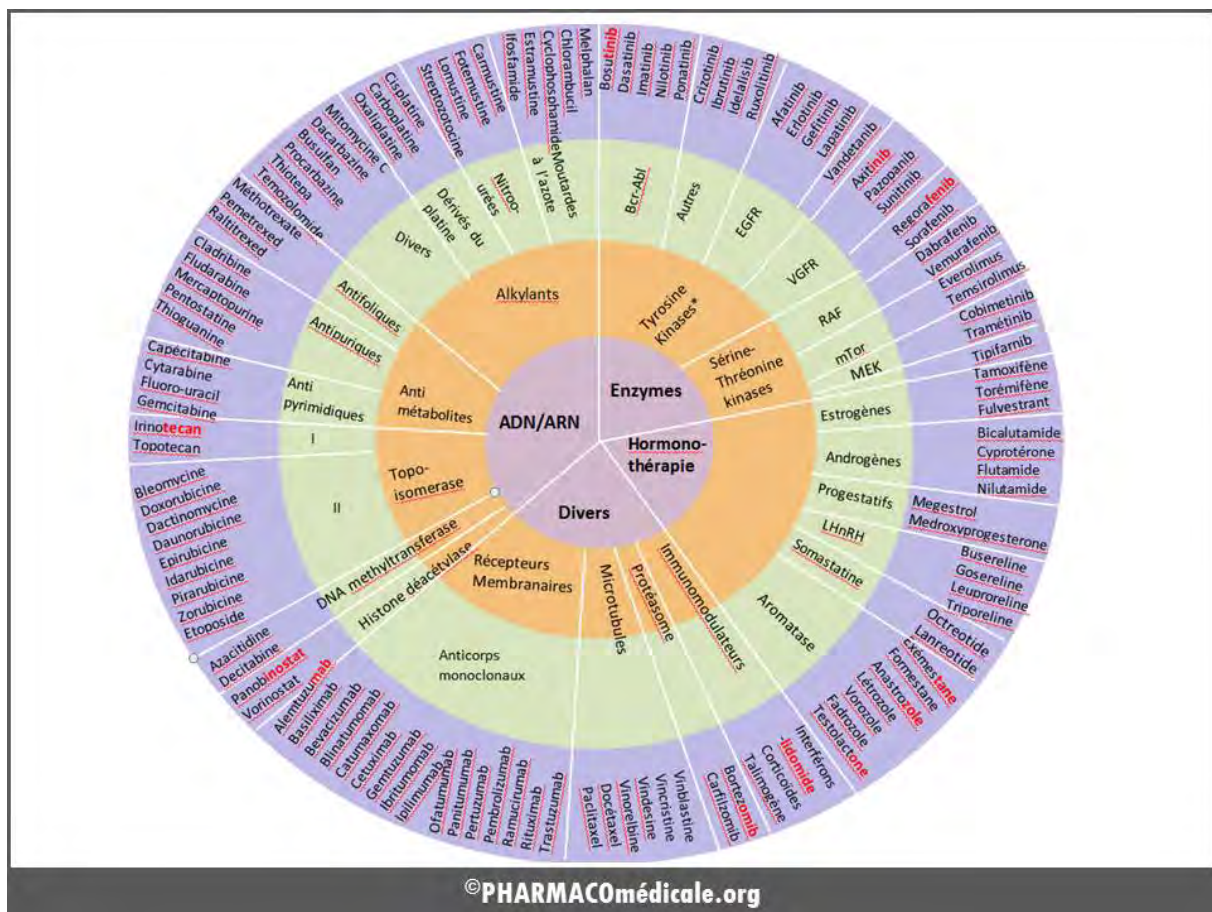


Figure 6 : Molécules de chimiothérapie classées en fonction de leur mode d'action. (16)

Un grand nombre de molécules existent avec des mécanismes d'action différents, et la majorité du temps elles sont associées dans des protocoles qui font l'objet de référentiel déterminant plusieurs paramètres tels que les doses, la fréquence des cycles, le nombre de cycles. Les chimiothérapies et protocoles retrouvés en oncologie digestive sont les suivant :

Classe	Sous-classe	Molécule	AMM digestif
AGENTS ALKYLANTS	Nitrosourées	Streptozotocine	ADK M+ îlot Langerhans
	Sels de platines	Cisplatine	C œsophage C estomac
		Oxaliplatine	C Côlon Stade III CCR M+
AGENTS DU FUSEAU	Taxanes	Docétaxel	ADK gastrique M+ Carcinome épidermoïde voies aérodigestives
ANTIMETABOLITES	Antifolates	Raltitrexed	CCR M+
	Analogue base pyrimidique	5 Fluoro-Uracil	C côlon Stade III CCR M+ C Gastrique avancé. ADK digestif évolué CCR Carcinomes épidermoïdes voie aérodigestives C. Œsophage. C côlon Stade III
		Capécitabine	CCR M+ C Gastrique avancé.
		Tegafur	En association dans CCR.
		Gemcitabine	ADK pancréatique MO/M+
INHIBITEURS DE LA TOPOISOMERASE	Inhibiteur topoisomérase I	Irinotécan	CCR MO/M+
	Inhibiteur Topoisomérase II	Etoposide	En association dans ADK gastrique MO/M+
		Epirubicine	Carcinome de l'estomac

Tableau 2 : Molécules de chimiothérapie utilisées en oncologie digestive. (14) (17)

ADK : Adénocarcinome

MO : non métastasé

M+ : métastasé
 C : Cancer
 CCR : Cancer colorectal

PROTOCOLES	INDICATIONS
Bevacizumab + 5FU +/- Irinotécan	CCR M+ 1 ^{ère} ligne et en association avec une chimiothérapie à base de 5FU/Acide folinique avec ou sans Irinotécan.
Bevacizumab + 5FU + oxaliplatine	CCR M+ 2 ^{ème} ligne et en association avec une chimiothérapie de type FOLFOX chez les patient sans Bevacizumab antérieurement.
Cétuximab + Irinotécan	CCR M+ après échec Cétuximab et en association avec l'Irinotécan si récepteur EGF+.
FOLFIRI + Cétuximab	CCR M+ en abs mutation K-Ras.
FOLFIRI + Panitumumab	CCR M+ abs mutation K-Ras
FOLFOX + Cetuximab	CCR M+ abs mutation K-Ras.
Gemcitabine + Capécitabine	ADK pancréatique localement avancé ou M+
Gemcitabine + Erlotinib	ADK pancréatique M+
Trastuzumab + Cisplatine + Capécitabine ou 5FU.	ADK M+ estomac ou de la jonction oeso-gastrique avec surexpression HER2 en 1 ^{ère} ligne
Capécitabine	CCR M£ 1 ^{ère} ligne ou adjuvant CCR réséqué stade III.
Gemcitabine	ADK pancréatique localement avancé ou M+.
Panitumumab	CCR M+ en abs mutation K-Ras. En monothérapie après échec protocole Oxaliplatine et irinotécan
5FU-Streptozocine	Carcinome endocrines intestinaux bien différencié non résécable.
Cisplatine + 5FU	Carcinome canal anal MO/M+
Cisplatine + Etoposide	Carcinomes endocrines peu différencié
Docétaxel + Cisplatine + 5FU	1 ^{ère} ligne C estomac et jonction œsogastrique

	M+ 1 ^{ère} ligne ADK œsophage M+
Doxorubicine + Streptozocine	Carcinome pancréatique bien différencié non résecable.
ECF = Epirubicine + Cisplatine + 5FU	ADK gastrique localement avancé/M+
ECX = Epirubicine + Cisplatine + capécitabine	ADK Gastrique localement avancé/M+
ELF = Etoposide + Ac folinique + 5FU	ADK gastrique localement avancé/M+
EOX = Epirubicine + Oxaliplatine + Capécitabine	ADK gastrique avancé
FOLFIRI = Irinotécan + 5FU + Ac Folinique	CCR M+
FOLFOX = Oxaliplatine + 5FU + Ac folinique	CCR M+
FOLFIRINOX = FOLFIRI + Oxaliplatine	CCR M+
GEMOX = Gemcitabine + Oxaliplatine	Cholangiocarcinome localement avancé/M+
LV5FU + Cisplatine	ADK gastrique localement évolué/M+, CCR M+
Mitomycine C – 5FU	Carcinome canal anal évolué T3 ou T1T2N1-3/M+
TOMIRI = Raltitrexed + Irinotécan.	CCR M+ intolérant ou contre indiqué (CI) aux fluoropyrimidines (FP)
TOMOX = Raltitrexed + Oxaliplatine	CCR M intolérant ou CI aux FP
XELIRI = Irinotécan + Capécitabine	CCR M+
XELOX = Oxaliplatine + Capécitabine	CCR M+
Raltitrexed TOMUDEX®	CCR M+ si jamais eu de fluoropyrimidine.
Tégafur, uracile UFT®	CCR M+

Tableau 3 : Résumé non exhaustif des différents protocoles de chimiothérapies utilisées en oncologie digestive (18)

d. Survie et pronostic des cancers digestifs

De manière générale, la survie de la majorité des cancers solides s'est améliorée. En 2017, en France, 3,8 millions de personnes ayant eu un diagnostic de cancer toutes causes confondues au cours de leur vie sont toujours vivantes (2).

La survie des personnes atteintes de cancer est entre-autre fonction du type histologique de la tumeur, de la localisation, de l'avancée de la maladie au moment du diagnostic et des réponses aux traitement.

Les cancers de bon pronostic à 5 ans (survie supérieure à 66%) représentent :

- 57% des cancers chez la femme
- 44% des cancer chez l'homme en 2017

Une étude portant sur les cancers invasifs (tumeurs solides) a étudié l'évolution de la survie ces dernières années, ces chiffres sont des moyennes et reflète une tendance générale reprenant les résultats d'une étude transversale Européenne sur la survie des patients atteints de cancers (EUROCARE-4, EUROCARE-5) (résultats synthétisés en annexe 1). (6) `De manière globale ces dernières années sont marquées par une tendance à l'amélioration de la survie des patients en oncologie, ce qui est un indicateur essentiel d'orientation et d'évaluation de politique de santé publique. En effet, on assiste à une « chronicisation » de la pathologie cancéreuse laissant place à des mesures préventives à court, moyen voir long terme.

2. Système immunitaire et oncologie

L'immunodépression est l'impossibilité pour le système immunitaire de mettre en place une réponse immune adaptée vis-à-vis d'agent infectieux endogène ou exogène (19). Chez les patients recevant une chimiothérapie il est difficile de caractériser de manière globale cette perte d'immunité car le degré d'immunodépression varie avec de nombreux paramètres intrinsèques tels que l'âge, le type de pathologie maligne, le stade de la pathologie, les comorbidités (20).

D'autre part, une multitude de facteurs externes sont responsables de cette susceptibilité accrue aux infections et à leurs complications tels que (21) :

- Les protocoles de traitements cytotoxiques choisis,
- La fragilité des barrières physiques muqueuses et tégumentaires induite par les traitements (dont la radiothérapie et la chimiothérapie),
- L'atteinte des polynucléaires neutrophiles qui sont des acteurs de l'immunité (appelée neutropénie),
- La présence de cathéters vasculaires ou chambre implantable
- Les effets tumoraux locaux (production de cytokines pro-inflammatoires par exemple).
- L'état de dénutrition

a. La neutropénie

La neutropénie est la baisse du nombre de globules blancs appelés polynucléaires neutrophiles (PNN) en dessous du seuil de $1\,900/\text{mm}^3$ de sang.

Elle va entraîner principalement un déficit de la phagocytose et de la présentation d'antigène. En effet, le polynucléaire neutrophile est un acteur clé de l'immunité car a pour rôle de détruire les micro-organismes, reconnaissant les signaux spécifiques faisant le lien entre immunité innée et acquise et pouvant se transformer en cellules directement responsable des défenses acquises de l'organisme (cellules présentatrices d'antigènes). (22) Les situations où l'on observe la neutropénie en oncologie sont lors de l'utilisation de traitements myélo-toxiques tels que les chimiothérapies, la radiothérapie, les hémopathies malignes (leucémie aigües), syndromes myélodysplasiques...(19)

Sa sévérité est classifiée en grades (1 à 4) par le score OMS selon la quantité de polynucléaires neutrophiles retrouvés dans le sang.

Grade OMS	PNN G/L
1	1,5 à 1,9
2	1 à 1,4
3	0,5 à 0,9
4	<0,5

Elle est dite « sévère – grade 4 » lorsque ce taux est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou inférieur à $1000/\text{mm}^3$ avec une décroissance attendue à moins de 500, en moins de 48 heures.

La principale complication est la neutropénie fébrile qui nécessite une prise en charge en urgence pour le patient. Elle va être définie par :

- Un prélèvement sanguin montrant des $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$
- Une fièvre $> 38,3^\circ\text{C}$ une fois ou bien 38°C deux fois à une heure d'intervalle

Bien souvent lors d'une chimiothérapie les altérations des barrières muqueuses (mucite chimio-induite) et cutanées (via l'utilisation de cathéters) sont associées et sont une porte d'entrée de germes ou de translocations dans le sang.

Les infections les plus fréquentes dans ce cas sont les infections bactériennes (entérobactéries dont *E. Coli*, *Klebsiella spp* ; *pseudomonas aeruginosa* ; *Staphylococcus*

aureus), fongiques (*Candida spp* ; *Aspergillus*) et virale associé à la mucite (*herpes viridae*). Il est à noter que 15% des infections chez l'immunodéprimé sont causés par 3 bactéries : *S. Aureus*, les streptocoques oraux, et le pneumocoque (ce dernier pouvant être prévenu par la vaccination). La fréquence et la sévérité des infections sera lié à la profondeur de la neutropénie et de sa durée (19).

Si toutes les chimiothérapies peuvent induire potentiellement une neutropénie, certains protocoles sont plus à risque que d'autres et certains malades ont des facteurs de risque tels que l'âge, l'avancée de la maladie, l'état nutritionnel, les comorbidités.

Il a été mis en avant que les molécules entraînant un risque de neutropénie fébrile sont les suivantes (23) :

- > 20% : Topotecan Intra-Veineux ; Carboplatine-Docetaxel ; Cisplatine-Etoposide
- 10-20% : Carboplatine-Etoposide ; Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine ; Cisplatine-Paclitaxel ; Cisplatine-Docetaxel ; Cisplatine-Vinorelbine
- < 10% : Docetaxel ; Carboplatine-Paclitaxel (Bevacizumab) ; Cisplatine-Gemcitabine

On peut retrouver l'utilisation de ces molécules en oncologie digestive (comme développé dans le paragraphe chimiothérapie).

b. Le déficit de l'immunité humorale

Il s'agit d'un déficit de production des anticorps ou d'immunoglobulines produits par les lymphocytes B du système immunitaire adaptatif. Ce déficit va être présent principalement en cas d'hémopathies lymphoïdes, d'hypo/agammaglobulinémie, ou de déficit immunitaire commun variable.

De même il existe un autre type de déficit impactant sur l'immunité humorale, il s'agit du déficit d'activation du complément. Le complément est un ensemble de protéines qui potentialisent l'action des anticorps en facilitant la phagocytose (par opsonisation, processus biochimique permettant via l'action d'une opsine de recouvrir la membrane d'une cible pathogène ou cellulaire afin de faciliter sa destruction), le chimiotactisme leucocytaire et en exerçant une action microbicide de contact. Il s'agit bien souvent d'un déficit congénital et donc non induit par la chimiothérapie.

c. **Lymphopénie**

Il s'agit d'un déficit qualitatif ou quantitatif des lymphocytes T du système immunitaire adaptatif.

On le retrouve lors de l'utilisation d'immunosuppresseurs, la présence d'hémopathie, la greffe de cellules souches, les patients atteints du VIH... La lymphopénie observée notamment lors des chimiothérapies entraîne une immunosuppression plus brève et moins sévère que la neutropénie. Les manifestations sont d'origine infectieuses avec des infections opportunistes bactériennes, virales, fongiques, ou bien parasitaires.

Elle est particulièrement observée avec les agents alkylants, en particulier le Cyclophosphamide, les antimétabolites puriniques ainsi que des thérapies ciblées telles que le Sorafénib, l'Everolimus. (24)

Actuellement il n'y a aucun traitement permettant de remonter le taux de lymphocytes.

D'un point de vue immunitaire, de manière plus spécifique, comme vu précédemment il a été montré que la chimiothérapie induisait une déplétion lymphocytaire et plus spécifiquement (20) (25) :

- Une baisse du nombre et des fonctionnalités des lymphocytes T CD4+ et CD8 tout au long du traitement et les mois suivant son arrêt.
- Pour les lymphocytes B : Un abaissement majoritaire des IgM responsable de l'immunité mémoire ainsi que des IgA sans baisse significative des IgG.
- Un maintien des lymphocytes Natural Killer.

Si le taux absolu de lymphocyte revient à la norme généralement dans les trois mois suivant l'arrêt du cytotoxique, la normalisation des taux d'immunoglobulines et des lymphocytes TCD4 et CD8 est plus longue. (26) (27). Ceci explique la difficulté de maintenir l'immunité acquise par la vaccination antérieure à la chimiothérapie ou de générer cette réponse en cours de traitement.

d. **Autres déficits sélectifs**

Il existe d'autres types de déficits immunitaires résultants de situations ou d'états pathologiques. On peut retrouver par exemple le déficit du complément (où il existe un risque d'infections invasives à bactéries encapsulées), la splénectomie ou asplénie (combinant un déficit en lymphocyte B, humoral et une altération du complément et de

l'opsonisation), le diabète, l'alcoolisme, la cirrhose, l'insuffisance rénale chronique, la dénutrition...

Il s'agit souvent de co-morbidités aillant un impact direct sur la capacité à générer une réponse immune optimale.

TUE7-187-1 : Principales situations d'immunodépression et principaux agents infectieux en cause			
Mécanisme	Étiologie	Sites infectieux	Principaux pathogènes (non exhaustif)
Neutropénie	<ul style="list-style-type: none"> Leucémies Chimiothérapies Radiothérapie Aplasia médullaire/ allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 	<ul style="list-style-type: none"> Poumons Périnée Peau Cavité buccale + ORL Tube digestif 	Précoces : <ul style="list-style-type: none"> BG- (<i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Klebsiella spp</i>) CG+ (<i>S. aureus</i> ou coagulase négative, <i>Streptococcus spp</i>) HSV (mucite) Tardifs : infections fongiques invasives (<i>Candida spp</i>, <i>Aspergillus spp</i> les plus fréquents)
Anomalies fonctionnelles : PNN, macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Chimio-radiothérapie Granulomatoses chroniques familiales 		
Hypogammaglobulinémie	<ul style="list-style-type: none"> Acquises les plus fréquentes: myélome, Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique Déficit immunitaire commun variable Agammaglobulinémie congénitale 	<ul style="list-style-type: none"> Poumons Sang 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumocoque ++ <i>Haemophilus influenzae</i> Meningocoque
Asplénie	<ul style="list-style-type: none"> Post-chirurgicale Fonctionnelle : drépanocytose homozygote, lupus, PR, amylose 		
Déficits du complément	<ul style="list-style-type: none"> Congénitaux 	<ul style="list-style-type: none"> Méninges Sang 	Méningocoque (infections à répétition)
Déficits de l'immunité cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Infection par le VIH avec lymphocytes T CD4+ < 200/mm³ Corticothérapie prolongée Immunosuppresseurs Post-transplantation (cellules souches hématopoïétiques, organe solide) LLC, maladie de Hodgkin Déficits congénitaux 	<ul style="list-style-type: none"> Méninges SNC Œil Poumons Sang... 	Bactéries opportunistes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Listeria</i> <i>Salmonella</i> Mycobactéries (tuberculose et atypiques) <i>Nocardia</i> <i>Legionella</i> Champignons : <ul style="list-style-type: none"> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Parasites : <ul style="list-style-type: none"> <i>Toxoplasma gondii</i> Virus : <ul style="list-style-type: none"> <i>Herpesviridae</i>, HPV, JC, BK virus

PNN, polynucléaires neutrophiles ; LLC, leucémie lymphoïde chronique ; LNH, lymphome non-Hodgkinien ; SNC, système nerveux central

Tableau 4 : ECN Pilly 2018 UE7 N°187 Fièvre chez un immunodéprimé. (19)

Tous les cinq ans a lieu l'enquête nationale des infections nosocomiales et traitements anti-infectieux en établissement de santé qui caractérise les facteurs de risques d'infection. En 2012, il a été montré que 12,3% des patients avec une infection nosocomiale étaient atteints d'affection maligne évolutive (majoritairement pour tumeurs solides). L'immunodépression entraînaient un risque 2,5 fois plus important d'infections nosocomiales. (28)

3. Principaux agents infectieux retrouvés en oncologie et dont les infections peuvent être prévenues par la vaccination

a. Infection grippale

- **Agents étiologiques** : *Influenzavirus*.

Trois types existent : le A (majoritaire), B et C. Le virus A est classé en sous-types selon les variantes des protéines de surface qu'il comporte à savoir l'Hémagglutinine (H) et la Neuraminidase (N). (H de 1 à 18 et N de 1 à 11).

Le virus B possède deux lignées appelée Yamagata ou Victoria. Très instable le virus mute en permanence conduisant à l'émergence de nouvelles souches. (29)

- **Transmission** : Inter-humaine stricte. Directe par gouttelettes de salive ou accessoirement indirecte par manuportage (19)
- **Incubation** : 1 à 3 jours.
- **Symptômes** : Forte fièvre, toux sèche, de céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie ...
- **Complications** : Surinfections bactériennes pulmonaires, exacerbation de pathologies pulmonaires préexistantes (bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou mucoviscidose par exemple), décompensation d'un asthme, décompensation cardiaque, pneumonie bactérienne secondaire post-influenza (*Staphylococcus aureus* et pneumocoque sont les deux principales bactéries incriminées).
- **Données en population générale** :

En 2017-2018 l'épidémie a duré seize semaines jusqu'à fin mars en France métropolitaine.

Selon le réseau sentinelle, en milieu ambulatoire elle a donné lieu à 2,4 millions de consultations pour syndrome grippal. En milieu hospitalier, 75 500 passages aux urgences dont 13% ont donné lieu à une hospitalisation. 2 922 cas graves ont été signalés à Santé Publique France par les services de réanimation en France métropolitaine (dont 81% avait un facteur de risque tel que l'âge et ou la présence de pathologies chroniques). (30)

- **Données en oncologie :**

La mortalité et morbidité attribuable à la grippe est en hausse dans la population immunodéprimée selon une étude réalisée en relation avec l'American Cancer Society, aux États-Unis le taux de mortalité en lien avec la grippe dans cette population est de 9% soient 1500 décès et 16 000 hospitalisations annuel en moyenne ce qui représente à minima quatre fois plus qu'en population générale. (31)

- **Schéma vaccinal :** vaccination annuelle.

- **Vaccins :** VaxigrippeTétra®, InfluvacTetra®, FluarixTetra®.

b. Infection à pneumocoque

- **Agent étiologique :** *Streptococcus pneumoniae*

Bactérie diplocoque encapsulée à gram+.

On distingue 91 sérotypes pneumococciques distincts et on estime que 20 sérotypes sont responsables d'approximativement 70% des infections mondiales.

- **Symptômes :** Il est responsable à la fois d'infections ORL bénignes (telles que des otites et sinusites) et également d'infections invasives telles que des méningites, bactériémies et pneumonies.

- **Transmission :** Contact direct et étroit avec une personne infectée ou porteuse notamment par transmission salivaire. (32)

- **En oncologie :** Une enquête américaine a montré que l'incidence des Infections Invasives à Pneumocoque (IIP) dans la population adulte immunodéprimée atteinte de cancers solides est de 300,4 pour 100 000 personnes avec un intervalle de confiance compris {272,6-334,6} contre 8,8 pour 100 000 personnes (IC entre {8,5-9.0}) dans la population générale soit un risque relatif ajusté de 22,9.

Table 2. No. of cases of invasive pneumococcal disease, no. of adults (≥ 18 years) with a given medical condition, incidence rates, and relative risks (RRs) for healthy adults and adults with select chronic conditions—United States, 1999–2000.

Category	Cases of invasive pneumococcal disease, no.		Adults with condition, no.		Incidence rate (95% CI), cases/100,000 persons ^a	RR (95% CI)	
	ABCs	US projection	NHIS	US projection		Unadjusted ^{b,c}	Adjusted ^{b,c,d}
Healthy	1570	26,495	50,434	326.0 × 10 ⁶	8.8 (8.5–9.0)	Referent	Referent
Diabetes	629	11,633	3942	22.6 × 10 ⁶	51.4 (49.2–53.9)	5.8 (1.6–21.0)	3.4 (1.8–6.4)
Chronic heart disease	1225	20,564	3761	22.0 × 10 ⁶	93.7 (87.4–100.9)	10.4 (3.6–30.6)	6.4 (3.7–10.9)
Chronic lung disease	741	13,852	3647	22.1 × 10 ⁶	62.9 (59.8–66.3)	6.9 (1.7–28.1)	5.6 (3.2–9.9)
Solid cancer	511	9557	551	3.3 × 10 ⁶	300.4 (272.6–334.6)	32.2 (7.8–132.2)	22.9 (11.9–44.3)
HIV/AIDS	515	8726	374	2.1 × 10 ⁶	422.9 (378.3–479.4)	48.8 (7.9–302.3)	48.4 (24.8–94.6)
Hematological cancer	265	4928	155	1.0 × 10 ⁶	503.1 (422.2–622.3)	52.2 (7.9–345.6)	38.3 (15.9–92.2)
Alcohol abuse	518	9163	1464	9.1 × 10 ⁶	100.4 (94.1–107.7)	11.5 (2.2–60.8)	11.4 (5.9–21.9)
≥ 1 condition ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	1598	29,167	9330	55.8 × 10 ⁶	52.3 (50.5–54.3)	5.7 (1.9–17.4)	3.9 (2.1–6.9)
Any condition	2765	50,208	9597	57.3 × 10 ⁶	87.5 (84.5–90.8)	9.6 (2.9–31.5)	7.4 (3.2–16.9)
≥ 2 conditions ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	620	11,536	1909	11.0 × 10 ⁶	104.5 (98.4–111.3)	11.7 (3.3–42.1)	7.5 (2.9–19.6)
Any condition	815	14,993	2025	11.7 × 10 ⁶	128.4 (121.0–136.7)	14.5 (4.1–50.6)	9.6 (3.8–24.2)

NOTE. ABCs, Active Bacterial Core surveillance; CI, confidence interval; NHIS, National Health Interview Survey.

^a Incidence rates were calculated with data on white adults, black adults, and adults of other races. All adjusted and unadjusted RRs were calculated after exclusion of data on adults of other races.

^b RR represents the likelihood of invasive pneumococcal disease in adults with chronic illness, compared with that in healthy adults.

^c All *P* values are significant (*P* < .05).

^d Adjusted RRs are from a multivariate model that included age (<50 years vs. ≥ 50 years), race (black or white), and the other medical conditions evaluated.

^e RRs are not adjusted for medical conditions.

Figure 7 : Prévalence d'IIP pour les adultes (>18ans) avec une pathologie, taux d'incidence, risque relatif entre adulte sain et adulte avec une pathologie – Aux Etats-Unis entre 1999 et 2000. (33).

Une autre étude montre une incidence plus importante d'infections invasives à pneumocoque (IIP) pour la population atteinte de cancers solides (tous les cancers sauf hématologiques ou cutanés) ou abusant de l'alcool après l'âge de 35ans. L'incidence des IIP chez les adultes avec des cancers solides étaient de de 183,9 cas sur 100 000 personnes âgées de 35 à 49 ans à 536,4 cas par 100 000 personnes pour ceux ayant plus de 80ans. Dans cette population la vaccination est le moyen de prévention le plus efficace et sûr, en effet la résistance des pneumocoques aux pénicillines, céphalosporines et autres antibiotiques font de la vaccination une arme précieuse (34). De plus, 53% soit la majorité des sérotypes responsables des infections dans cette population sont retrouvés dans le vaccin VPC13 et jusqu'à 69% dans le VPP23. (35). En plus de prévenir ces affections, il est fortement probable que *S. pneumoniae* soit un agent étiologique courant de la pneumonie bactérienne secondaire chez les personnes grippées, alors même s'il n'a pas prouvé son efficacité dans cette

indication, les personnes les plus exposées aux risques de morbi-mortalité liés à la grippe aurait un intérêt à se faire vacciner pour réduire le risque de bactériémie pneumococcique et les complications associées dans le contexte d'épidémie grippale. (36) (37)

Parmi les groupes exposés à un risque accru de pneumococie figurent les personnes présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique (défaut de fonctionnement de la rate retrouvé notamment lors des radiothérapies), maladie chronique du cœur, poumons, foie ou rein, diabète, alcoolisme, fuite de liquide céphalorachidien ou déficit immunitaire congénital ou acquis, affections malignes hématologiques ou généralisées, traitement par immunosuppresseur, transplanté. Dans ces groupes à risque le taux de létalité peut dépasser 50% même en présence d'un traitement instauré. (34)

- **Schéma vaccinal** : variable en fonction de l'âge, des vaccinations antérieures et du risque.
- **Vaccins** : Prevenar13® (vaccin conjugué à 13 valences), Pneumovax® (vaccin polysaccharidiques non conjugué à 23 valences).

c. Hépatite B

- **Agent étiologique** : Virus à ADN.
- **Symptômes** : plus ou moins symptomatique il peut entraîner une hépatite aigüe avec possible ictère, fatigue, perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées, vomissements...
- **Incubation** : 30 à 180 jours selon l'OMS.
- **Complications** : dans 5 à 10% chronicité avec risque d'évolution en cirrhose et en cancer hépatique. 0,1 à 1% des cas apparition d'une hépatite fulminante avec un arrêt du fonctionnement hépatique.
- **Transmission** : sexuelle, sanguine.
- **En population générale** : En 2016, 27 328 personnes étaient en affection longue durée (ALD) pour une hépatite chronique B. En ce qui concerne le taux de mortalité, une enquête nationale sur la mortalité liée aux hépatites B et C réalisée à 2004-2005

a permis d'estimer que 1507 décès étaient associés au virus de l'hépatite B soit 2,2 décès pour 100 000 personnes. (38)

- **En oncologie pour tumeurs solides**: De nombreuses études ont rapporté une réactivation virale et la survenue de complications hépatiques suite à un traitement immunosuppresseur, cytotoxique ou immunothérapie. En plus du pronostic vital et hépatique le pronostic carcinologique du patient peut être mis en péril en raison d'une menace hépatique entraînant un retard ou un arrêt de prise en charge. Si en hématologie la réplication virale sous rituximab (traitement utilisé dans les lymphomes) a été largement démontré, pour les autres protocoles des études sont nécessaires pour graduer le risque en fonction des chimiothérapies. (39) Une méta-analyse récente a montré des taux de réactivation variant de 4 à 68% sans prophylaxie antivirale en cas d'hépatite B chronique et de 0,3% à 9% en cas d'infection antérieure résolue. Avec prophylaxie (traitement par lamivudine, telbivudine, adefovir, tenofovir ou entecavir) ces taux varient de 0,9% à 31,4%. En fonction des régimes de chimiothérapie il a été retrouvé des risques médians de réactivations de 29% sous anthracyclines (majoritairement dans le cadre des cancers du sein), 25% avec protocoles à base de platine (majoritairement pour cancer ORL, poumon, sein, neuroendocrines), 25% avec les schémas FOLFOX et FOLFIRI (tumeurs gastriques ou coliques), 20% avec les anti-métabolites (côlon, sein), 3% avec des taxanes (tumeurs gastriques, œsophagienne, sein). (40)
- **Schéma vaccinal** : Schéma préférentiel à trois injections : M0, M1, M6. Contrôle des marqueurs de vaccination : Anticorps anti-Hbs > 10 UI/L 4 à 8 semaines après la dernière injection. (41)
- **Vaccins** :
 - Seuls : ENGERIX B®, HBVAXPRO®

4. Chimiothérapie et immunité vaccinale

Afin d'évaluer l'impact des chimiothérapies sur l'immunité humorale, plusieurs études ont étudié la persistance des taux d'anticorps protecteurs. L'une d'entre elle a étudié la variation des anticorps protecteurs chez des enfants sous chimiothérapie pour tumeurs solide ou hématologique (n=192, dont 57 traités pour tumeurs solides). Le statut vaccinal était étudié vis-à-vis de l'hépatite B, la rougeole, rubéole, oreillons, diphtérie, poliomyélite, tétanos.

TABLE 2
Rates of Loss of Protective Serum Antibody Titers in Patients Tested for Immunity before and after Chemotherapy

Disease	No. of patients	Hematologic malignancies (%)	Solid tumors (%)	Total (%)
HBV	67	27/52 (52)	8/15 (53)	35/67 (52)
Measles	92	20/78 (26)	3/14 (21)	23/92 (25)
Mumps	77	12/65 (18)	4/12 (33)	16/77 (21)
Rubella	76	14/67 (21)	0/9 (0)	14/76 (18)
Tetanus	102	11/86 (13)	2/16 (13)	13/102 (13)
Polio	77	6/66 (9)	0/11 (0)	6/77 (8)

HBV: hepatitis B virus.

Figure 8 : Évolution du titre en anticorps protecteurs dans le sérum de patient avant et après chimiothérapie. (42)

TABLE 3
Recovery of Protective Antibody Titers after **Booster Vaccination in Patients Who Lost Humoral Immunity, According to Serum Tests before and after Chemotherapy**

Disease	No. of patients	Hematologic malignancies	Solid tumors	Total (%)
HBV	32	22/23	7/9	29/32 (91)
Measles	5	4/5	—	4/5 (80)
Mumps	1	1/1	—	1/1 (100)
Rubella	5	5/5	—	5/5 (100)
Tetanus	10	8/8	2/2	10/10 (100)
Polio	6	5/5	1/1	6/6 (100)

HBV: hepatitis B virus.

Figure 9 : Récupération des taux d'anticorps protecteur après administration d'un vaccin « booster » chez les patients aillant perdu l'immunité humorale, test sur sérum avant et après chimiothérapie. (42)

Dans cette étude 53% des enfants traités par chimiothérapie pour tumeurs solides avaient perdu leur immunité pour l'hépatite B, 21% pour la rougeole, 33% pour les oreillons, et 13% pour le tétanos (figure 8). S'il semble clair qu'une perte d'immunité est causée par la chimiothérapie, un échantillon plus important et plus de précision sur le type de cytotoxique utilisé permettraient de mieux apprécier la perte d'immunité. D'après cette même étude, la majorité des cas une dose de vaccin « booster », c'est-à-dire à distance de la chimiothérapie

permet de recouvrer une immunité dans 93% des cas (55 patients sur 59) toutes vaccinations confondues (hépatite B, ROR, Tétanos et polio) (figure 9). (42)

D'autres études sur l'évolution des anticorps au cours de chimiothérapies existent mais portent essentiellement chez des patient en hématologie et donc avec des traitements plus cytotoxiques pour la majorité.

II. Vaccination du patient sous chimiothérapie pour tumeurs solides

1. Généralités vaccins

a. Principe

La vaccination consiste à administrer une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (ou d'une partie) à un individu afin de déclencher une réponse immunitaire spécifique capable de prémunir une personne d'une infection ou d'une maladie. La vaccination permet le contrôle sinon l'élimination de maladies infectieuses potentiellement mortelles. On estime entre 2 et 3 millions, le nombre de décès évité chaque année grâce à la vaccination. (43).

b. Bases immunologiques

L'objectif de la vaccination est de générer une mémoire immunitaire permettant la mise en place d'une ligne de défense spécifique contre les infections. L'efficacité d'un vaccin dépendra ainsi de sa capacité à générer chez l'hôte une réponse immune via la stimulation de son système immunitaire.(44)

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux et induisent les mêmes défenses immunitaires que l'infection naturelle. La vaccination préventive permet ainsi de préparer l'organisme à sa rencontre avec un agent pathogène en exploitant la mémoire du système immunitaire. Cette mémoire lui permettra de réagir de façon plus importante lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène et ainsi de prévenir les manifestations pathologiques.

La réponse immune fait intervenir plusieurs acteurs donc notamment :

Les anticorps : (45) (46)

Les vaccins stimulent la production d'anticorps. Ces derniers ont la propriété de reconnaître des motifs antigéniques à la surface des agents infectieux et de s'y fixer spécifiquement.

Cette fixation va permettre de neutraliser l'agent infectieux de plusieurs façons :

- Fixer aux toxines sécrétées ;
- Interférer avec la fixation et la pénétration de l'agent infectieux dans les cellules cibles ;
- Activer le système du complément pour lyser les bactéries ;
- Activer la phagocytose et des lymphocytes cytotoxiques leur permettant de détruire les cellules infectées.

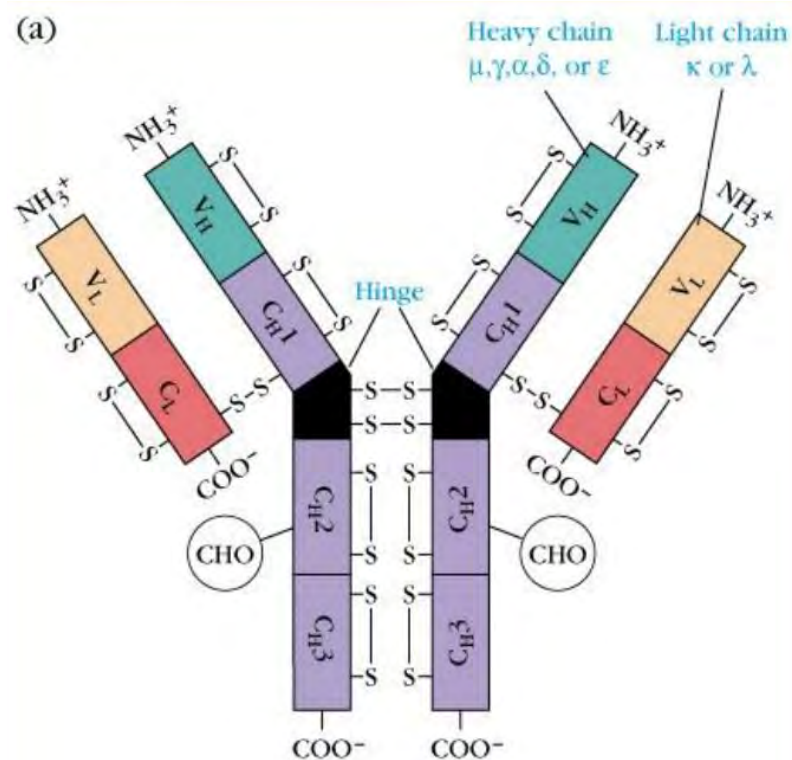


Figure 10 : Structure de base d'une immunoglobuline de type g (IgG) (46)

Les anticorps sont des glycoprotéines complexes appartenant à la superfamille des immunoglobulines qui peuvent être sous forme soluble ou membranaire. Leur structure est composée d'un assemblage de quatre chaînes polypeptidiques : Une paire de chaînes lourdes (Heavy chain) et une paire de chaînes légères (Light chain), reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures.

Les chaînes légères sont composées d'un domaine constant C_L et d'un domaine variable V_L . Les chaînes lourdes sont quant à elles composées d'un domaine variable V_H et de trois domaines constants C_H (figure 10)

Elles forment ainsi une structure en forme de « Y » avec les domaines variables au sommet des deux bras.

Ces domaines variables sont les sites permettant la reconnaissance et la fixation des anticorps à leur cible antigénique spécifique. Les domaines constants des chaînes lourdes permettent eux, de définir les isotypes des anticorps selon le type de chaînes lourdes utilisées, les chaînes γ , α , μ , ϵ et δ correspondant respectivement aux immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgE et IgD. Ils permettent également l'activation du système du complément ainsi que l'élimination des complexes immuns par fixation aux cellules immunitaires disposant de récepteurs aux fragments constants (Rfc).

Les anticorps sont produits par les plasmocytes. Il s'agit de lymphocytes B activés suite à une succession de stimulations antigéniques et qui se sont différenciés et spécialisés dans la production et la sécrétion d'anticorps circulant. Cette activation peut être soit directe via la reconnaissance du motif antigénique par le récepteur de surface BCR des lymphocytes B (réaction thymo-indépendante), soit via une réaction immunitaire plus complexe nécessitant l'intervention des lymphocytes T helper (réaction thymo-dépendante).

Les anticorps sont ainsi utilisés en pratique pour mesurer l'immunogénicité d'un vaccin en mesurant le titre d'anticorps circulants reconnaissant spécifiquement un antigène.

Cellules présentatrices d'antigène : (44) (45)

La réponse immunitaire implique une coopération entre plusieurs acteurs cellulaires. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) ou cellules dendritiques appartiennent à la famille des monocytes/macrophages et sont produites dans la moelle osseuse. Leur distribution au sein de l'organisme est ubiquitaire dans les tissus.

Lors de la présence d'un pathogène extracellulaire ou d'un vaccin, les CPA vont s'activer et les capter afin de les dégrader dans leurs phagolysosomes en peptides. Les peptides exogènes seront ainsi présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Les CPA peuvent également présenter des peptides issus de pathogènes intracellulaires (virus, bactéries) en captant des cellules infectées ou détruites et en les présentant via le CMH de classe I. Ces cellules vont ensuite migrer vers le ganglion

lymphatique le plus proche afin de présenter leur CMH aux lymphocytes TCD4. Dans les heures qui suivent ces lymphocytes vont activer les TCD8 « tueurs » ainsi que les lymphocytes B producteurs d'anticorps. (47)

Les lymphocytes B : (44) (45) (48)

Les lymphocytes B (LB) sont des cellules issues des lignées lymphocytaires des cellules souches hématopoïétiques. Après leur développement au sein de la moelle osseuse, les lymphocytes B matures naïfs gagnent les organes lymphoïdes secondaires. Ces cellules qui vont ensuite reconnaître des fractions antigéniques via des immunoglobulines membranaires, le BCR. Chaque LB n'exprime qu'un seul type de BCR en plusieurs exemplaires qu'il acquiert lors de son développement dans la moelle osseuse.

A la suite de l'activation du BCR par liaison à un antigène, celui-ci sera internalisé et exprimé à leur surface sous forme d'un peptide antigénique associé au CMH de classe II. Les lymphocytes T CD4+ reconnaîtront ces structures antigéniques et favoriseront la sélection clonale et la conversion de lymphocytes B producteurs d'IgM en lymphocytes producteurs d'IgG ou IgA, il s'agit de l'hyper-mutation somatique et de la commutation de classe. Ces deux mécanismes sont indispensables à l'augmentation de la spécificité de la réaction immunitaire, ainsi qu'à l'augmentation de la spécificité vis-à-vis de l'antigène et se réalisent au niveau des centres germinatifs des follicules secondaires présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

L'hypermutation somatique est un processus par lequel des mutations ponctuelles sont introduites dans les régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR. Elle a lieu suite à son activation, par liaison à un antigène et grâce à l'aide des Lymphocyte T (LT), dans le but de sélectionner des LB plus spécifiques et avec une meilleure affinité pour l'antigène, permettant ainsi d'avoir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques.

Ces mutations ont lieu au hasard et modifient l'affinité du BCR pour sa cible antigénique et pourront être silencieuses, neutres, délétères ou positives.

- Les mutations délétères sont responsables d'une diminution de l'affinité de l'antigène pour son BCR : la sélection négative sera responsable de la mort de ces cellules.

- Les mutations positives sont responsables d'une augmentation de l'affinité de l'antigène pour son BCR : ces cellules vont vivre.

La commutation de classe ou CSR (pour « *Class Switch Recombinaison* ») sert au remplacement du gène codant pour la chaîne lourde des IgM, C μ , par un autre locus, afin d'exprimer une immunoglobuline d'un autre isotype qui aura un rôle bien déterminé au sein de l'organisme. En effet, le premier isotype exprimé en surface par les LB est celui des IgM. Le choix d'un autre isotype se fait suivant la réponse immunitaire voulue.

Pour chacun des isotypes il existe un gène de région constante : C μ (pour les IgM), C δ (pour les IgD), C γ (pour les IgG), C ϵ (pour les IgE), C α (pour les IgA). Il est important de préciser que tous ces isotypes reconnaissent le même antigène, en effet seules les régions constantes les différencient les uns des autres.

Ces lymphocytes B peuvent ensuite se différencier en plasmocytes produisant et sécrétant des anticorps. Initialement les plasmocytes sécrètent des IgM puis, par un processus de « *maturation d'affinité* » aboutit à la production d'anticorps IgG ou IgA. Cette propriété sera conservée dans les cellules B mémoires. Celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact (vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel), une réponse secondaire plus rapide, plus adaptée et plus efficace, sous forme d'IgG ou d'IgA.

Les lymphocytes T auxiliaires CD4 : (44) (45)

Les lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+) sont des cellules issues des lignées lymphocytaires des cellules souches hématopoïétiques. Elles sont initialement produites au niveau de la moelle osseuse avant d'effectuer leur différenciation et leur maturation dans le thymus.

Les LTCD4+ reconnaissent les peptides antigéniques associés aux molécules du CMH de classe II à la surface des CPA grâce à un récepteur : le récepteur des cellules T (TCR). Les LTCD4+ sont également stimulés par l'interleukine 1 (IL-1) et par une série d'autres molécules produites par les macrophages sensibilisés. Il s'ensuit une production par le lymphocyte T CD4+ de diverses interleukines ayant pour fonction d'activer tous les composants du système immunitaire :

- l'IL-2, facteur de croissance des lymphocytes T, stimule la prolifération des LTCD4+ et LTCD8+ cytotoxiques ;

- L'INF γ contribue notamment à l'activation des fonctions bactéricides des cellules monocytaires, macrophagiques et des fonctions antivirales des LTCD4+ et LTCD8+ effecteurs.
- Les LTCD4+ favorisent également la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et la commutation isotypique des anticorps,

Certains de ces lymphocytes T vont persister et seront le support de la mémoire immunitaire T dépendante.

Ces cellules vont être activées précocement soit par des peptides antigéniques associés à des molécules du CMH de classe II, soit par l'IL1 produite par les macrophages sensibilisés. Puis il y a production autocrine d'interleukines notamment d'IL2 et d'INF γ qui jouent un rôle important dans le développement de la réponse immune.

Les lymphocytes CD8 : (44) (45) (49)

Les lymphocytes T CD8+ (LTCD8+) vont reconnaître les peptides présentés par les molécules du CMH de classe I présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Seules des cellules infectées par des virus ou bien des bactéries intracellulaires peuvent présenter des peptides issus de ces agents infectieux sur leur CMH de classe I. Les LTCD8+ vont être capables de reconnaître, via leur TCR, et de détruire les cellules porteuses de ces fragments antigéniques. Leur réponse aux antigènes et leur potentiel cytolytique sont stimulés par les interleukines et l'INF γ sécrétés par les LTCD4+.

Lors de la première inoculation d'un antigène, les cellules effectrices T apparaissent et leur nombre croît rapidement : ce sont des cellules ayant une durée de vie courte (quelques jours) et dont la population est maximale au bout d'une semaine puis disparaît en deux à six semaines. Elles laissent la place à des cellules T mémoires dont le nombre est maximal deux à six semaines après l'inoculation et se réduit ensuite très lentement. Elles restent généralement détectables pendant plusieurs années. Elles circulent dans l'organisme et colonisent la plupart des organes lymphoïdes, notamment le thymus.

La réponse humorale

La réponse humorale apparaît au bout de deux à plusieurs semaines. Elle est initialement peu protectrice car principalement médiée par des IgM de faible affinité. Le nombre des cellules B mémoires est maximal au bout de dix à quinze semaines puis diminue lentement : certaines sont détectées plus d'un an et demi après l'inoculation. Les cellules B mémoires sont le support de la mémoire de la réponse humorale. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les cellules B sont rapidement réactivées (ainsi que les cellules LTCD4+ mémoires, qui participent également à cette réactivation). Cela permet alors dans un délai de réponse plus court, une augmentation rapide du titre d'anticorps. Ces derniers sont, par-ailleurs, des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur.

La réponse immunitaire implique ainsi, dans tous les cas, une coopération cellulaire très dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Par conséquent, la réponse immunitaire est donc dépendante des caractéristiques génétiques de l'individu : ceci expliquerait la variabilité des réponses obtenues après inoculation d'un même vaccin chez différents sujets.

La vaccination permet ainsi à un individu de mettre en place des moyens de défenses spécifiques plus rapidement (anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées) afin d'empêcher le développement d'une l'infection.

Toutefois, avec l'âge (après 65 ans) et dans diverses situations d'immunodépression touchant l'immunité humorale (déficit immunitaire congénital, syndrome néphrotique) ou cellulaire (greffe d'organe, infection par le VIH), la réactivité aux stimulations antigéniques et notamment aux vaccins s'altère ayant pour conséquence une diminution de leur immunogénicité ainsi qu'une efficacité vaccinale réduite.

c. Les différents types de vaccins

Plusieurs types de vaccins existent :

- Les vaccins inertes protéiques : mettent en jeu la mémoire immunologique thymo-dépendante faisant intervenir les lymphocytes T mémoire. Il faut une deuxième injection pour déclencher l'ascension des IgG protectrices.

- Les vaccins composés d'antigènes polysaccharidiques : induisent une réponse thymo indépendante (que les cellules B interviennent) : moins complète et moins durable avec effet de rappel limité. Chez les moins de deux ans peu de réponse.
- Les vaccins complets : induisent des réactions immunitaire d'une grande diversité dont certaines peuvent être indésirables.
- Les vaccins sous-unités : issu d'une meilleure connaissance de la structure des agents infectieux ainsi que de leurs facteurs de virulences. Le choix d'une sous-unité en particulier permet une activité stimulatrice plus précise mais d'une intensité moindre.

Vaccins vivants atténués	Vaccins inertes	
Agents infectieux vivants donc la virulence est atténuée	Agents infectieux inactivés complets	Composants isolés (protéines ou polysaccharides)
Protection rapide et prolongée.	Immunogénicité plus faible nécessitant l'utilisation d'adjuvants d'immunité (dérivés de l'aluminium, émulsion Huile/eau, dérivés du lipopolysaccharide bactérien).	
Rappel souvent non nécessaire	Rappels nécessaires.	

Tableau 5 : Synthèse des différents vaccins vivants atténués et inertes-Pilly 2018 (19)

Vaccins inactivés ou inertes (50)

Les vaccins inactivés ou inertes sont des vaccins qui ont perdu tout pouvoir infectant via des procédés physico-chimiques, ils sont par conséquent dénués de tout risque infectieux.

De par leur faible pouvoir immunogène, plusieurs injections sont souvent nécessaires pour obtenir une immunisation suffisante. Des rappels seront également nécessaires afin de maintenir cette immunisation dans le temps.

On distingue deux types de vaccins inactivés :

- Les vaccins à germes entiers ou dit vaccins complets : Il s'agit de vaccins contenant les corps bactériens ou les particules virales en intégralité et qui ont subi une inactivation chimique (formol) ou thermique (chaleur).
- Les vaccins sous-unitaires : Il s'agit de vaccins constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice. Ces antigènes peuvent êtres :
 - Des antigènes de surface ou virions fragmentés (ex : grippe saisonnière) ;

- Des toxines « détoxifiées » (ex : anatoxine diphtérique ou tétanique) ;
- Des antigènes capsulaires polysidiques (ex : polysaccharides capsulaires de pneumocoque ou de méningocoque).

En choisissant les « sous-unités vaccinales », cela permet de générer des stimulations plus précises de l'immunité et de diminuer les effets indésirables. Cependant elles sont également moins immunogènes.

Les vaccins conjugués (51) :

Les vaccins polysidiques peuvent être constitués uniquement du polysaccharide capsulaire, comme le vaccin anti-pneumococcique à 23 valences. Cette vaccination induit uniquement une réponse B-dépendante (thymo-indépendante) avec IgM et IgG spécifiques mais pas de réponse mémoire T-dépendante. Par conséquent, la réponse immune sera de courte durée et l'efficacité de ces vaccins sera par ailleurs faible chez les enfants de moins de 2 ans.

Afin d'obtenir une réponse plus intense plus durable et thymo-dépendante, nous avons recours au couplage de l'antigène polysaccharidique capsulaire avec une protéine porteuse fortement immunogène capable de déclencher l'induction par les lymphocytes T d'une réponse B mémoire.

- Par exemple : Pour le vaccin *Haemophilus influenzae b*, le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface est conjugué à la toxine tétanique détoxifiée (« immunogène T universel »).

Ainsi la conjugaison des polysaccharides capsulaires des pneumocoques et des méningocoques a permis le développement de vaccins particulièrement efficaces (vaccin anti-pneumococcique à 13 valences, méningocoque tétravalent A, C, Y, W).

Vaccin inactivés ou inertes			
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Grippe Hépatite A Poliomyélite Rage	Hépatite B HPV	Choléra Leptospirose	Toxine inactivée : <ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie • Tétanos Polysaccharides capsulaires non conjugués : <ul style="list-style-type: none"> • Méningocoques A-C et A-C-Y-W135

			<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocoques 23 valences • Typhoïde Polysaccharides capsulaires conjugués : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> b • Méningocoques C et A-C-Y-W135 • Pneumocoques 13 valences Protéines : <ul style="list-style-type: none"> • Coqueluche acellulaire • Méningocoque B
--	--	--	---

Tableau 6 : Liste des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition. (50)

Vaccins vivants atténués (51)

Les vaccins vivants atténués sont composés d'agents infectieux atténués (virus, bactéries). Cette atténuation est réalisée par passage de l'agent virulent par un hôte non naturel ou un milieu peu favorable de manière à être dénué d'effets pathogènes. Ils créent ainsi, après leur administration, une « infection » à *minima* permettant d'induire une protection immunitaire proche de celle qui aurait fait suite à une infection naturelle. Cette protection est rapide et généralement durable.

Il existe différente façon d'administrer un vaccin vivant atténué.

- Injectable par voie intramusculaire, sous-cutanée (rougeole) ou intradermique (BCG) ;
- Voie orale (rotavirus) et par voie intranasale (vaccin vivant atténué antigrippal). Ce type d'administration présente l'avantage d'induire, via l'administration muqueuse, des taux élevés d'IgA sécrétoires.

Malgré tout, les vaccins vivants atténués comportent tout de même un risque d'induire une maladie infectieuse vaccinale qui peut, dans de rare cas, être sévère (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites disséminées). Cela est particulièrement le cas chez les personnes immunodéprimées, ce qui explique leur contre-indication lors de l'immunodépression. Cette précaution s'applique également aux femmes enceintes.

Vaccins vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccin à cible bactérienne
Dengue Fièvre jaune Rougeole, oreillons, rubéole Rotavirus Vaccin oral contre la poliomyélite Varicelle Zona	BCG

Tableau 7: Liste des vaccins vivants atténués selon leur cible. (51)

2. Couverture vaccinale

Alors que les bénéfices de la vaccination ne sont plus à démontrer en population générale, l'utilité des vaccins doit être évaluée en fonction de la balance bénéfique/risque chez les patients immunodéprimés. L'évaluation du bénéfice individuel est difficile par le caractère préventif de la vaccination, cependant des études épidémiologiques nous permettent d'appréhender le bénéfice collectif. En effet à partir d'un certain taux de vaccination (par exemple 93% pour la vaccination coqueluche, 95% pour la vaccination contre la rougeole) on estime que la protection bénéficie à la collectivité même pour les non vaccinés notamment les enfants trop jeunes pour être vaccinés, les personnes avec des contre-indications et ceux pour qui l'immunisation n'est pas suffisante (52).

Si pendant des années les progrès vaccinaux ont permis d'empêcher un grand nombre d'épidémies, la survenue d'infections en cas de baisse de la couverture vaccinale apparaît plus que probable. En France la défiance envers la vaccination a entraîné une couverture vaccinale insuffisante face à certaines maladies et ainsi la résurgence d'épidémie très grave comme la rougeole.

Selon une étude multicentrique réalisée en 2016 dans 67 pays du monde la France est le pays d'Europe doutant le plus de la sécurité des vaccins (41% de la population déclarant douter de la sécurité contre 13% en moyenne dans le reste du monde). (53)

Chez les personnes immunodéprimés les données sur la couverture vaccinale sont difficiles à appréhender d'une part car ils représentent un groupe hétérogène de patients et d'autre part car ces données ne sont pas collectées de manière spécifique. Si en hématologie la

vaccination est clairement explicitée aux patients, pour le reste de l'oncologie bien souvent les informations sont moins nombreuses et la vaccination est moins encadrée.

a. Rougeole

La recrudescence des cas de rougeole est notamment liée à la baisse de vaccination ROR ces dernières années. En effet, la rougeole touche actuellement plusieurs régions françaises et l'augmentation du nombre de cas sur l'ensemble du territoire français fait craindre une nouvelle épidémie d'ampleur, cette situation étant la conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante chez les nourrissons (79% avec deux doses de vaccins au lieu des 95% nécessaire). La région Nouvelle Aquitaine est la plus touchée avec 1096 cas déclarés entre novembre 2017 et le 27 juin 2018 selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). (54)

Actuellement, entre février 2018 et février 2019 2 652 cas ont été déclarés, 3 décès pendant cette période chez des sujets immunodéprimés. Le statut vaccinal sur les cas recensés en cette période et nés depuis 1980 était:

- 74% non vaccinés
- 15% vaccinés à 1 seule dose
- 10% vaccinés à 2 doses.

Actuellement, aucun département n'a atteint le taux requis de 95% de couverture vaccinale à 2ans pour les deux doses de vaccins permettant de faire une immunité collective et ainsi interrompre la circulation du virus. On note cependant une amélioration par rapport à l'an dernier (peut-être grâce à l'obligation vaccinale des nouveau-nés entrée en vigueur l'année passée). Selon l'InVS seuls 7 départements ont une couverture comprise entre 85 et 90% pour les deux doses, tous les autres ayant une couverture vaccinale inférieure à 85% en 2016. (55)

Tableau 2 : Evolution de la couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* b, pneumocoque, hépatite B et ROR (en %) des enfants de 2 ans, en France, de 2008 à 2016.

Année de recueil	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Année de naissance	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
DTP primovaccination	98,5	98,4	98,5	98,7	98,7	98,5	98,4	98,9	99,0
DTP rappel	91,9	91,7	91,3	91,3	91,7	91,1	-	96,7	96,1
Coqueluche primovaccination	97,9	98,2	98,2	98,4	98,4	98,3	98,0	98,6	98,7
Coqueluche rappel	91,1	91,4	90,8	90,5	90,9	90,3	-	96,3	95,8
Hib primovaccination	96,6	97,3	97,3	97,6	97,5	97,5	97,3	98,0	98,0
Hib rappel	89,3	89,9	89,2	88,6	89,0	88,4	-	95,7	95,1
Hépatite B 3 doses	47,0	51,0	64,6	74,2	78,1	81,5	83,1	88,1	90,0
Pneumocoque 3 doses	-	-	88,6	88,8	88,8	89,2	89,3	91,4	91,8
ROR 1 dose	89,1	ND	89,2	89,4	90,5	90,3	90,6	90,5	90,3
ROR 2 doses	ND	ND	60,9	67,3	72,0	74,5	76,8	78,8	80,1

ND : données non disponibles

Source : Certificats de santé de l'enfant au 24^{ème} mois, Drees - Traitement Santé publique France.

Jusqu'en 2014, la primovaccination DTP Coq Hib correspond à 3 doses de vaccin et le schéma complet à 4 doses au total.

À partir de 2015, la primovaccination DTP Coq Hib correspond à 2 doses de vaccins et le schéma complet à 3 doses au total.

Figure 11 : Évolution de la couverture vaccinale chez l'enfant de 2ans de 2008 à 2016. Source certificat de santé de l'enfant (...) DRESS - Traitement santé publique France. (56)

b. Grippe et pneumocoque

Malgré les politiques de santé publique prônant la vaccination, les recommandations en vigueur, la couverture vaccinale dans les populations à risque reste relativement faible : 25% des adultes âgés de 18 à 64ans sont vaccinés, pourcentage qui augmente avec l'âge.

Seuls les chiffres chez l'enfant montrent une couverture vaccinale pour le pneumocoque à trois doses à 91,8% en 2016 pour les enfants de deux ans selon les données de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Figure 11).

Une étude mono-centrique prospective a été réalisée afin d'évaluer la couverture vaccinale des patients à haut risque et les facteurs limitants. Dans cette population âgée de 18 à 64ans dite à haut risque, la couverture vaccinale antigrippale était de l'ordre de 25%. Un total de 112 patients sous chimiothérapie ont été recruté dont 21% traités pour cancer colorectal. Parmi ces patients sous chimiothérapie, 44% des avaient au moins deux indications à la vaccination (comorbidités associés au cancer). Les patients qui ont été vacciné étaient en moyenne plus âgés, 71% avait reçu un bon de prise en charge par la sécurité sociale. Les

principaux obstacles à cette vaccination étaient le manque d'incitation du médecin traitant (72%), la crainte d'effet indésirable (33%) et les préoccupations liées à l'efficacité (10%). (57)

Une autre étude de plus grande ampleur a été réalisée chez 3653 patients atteint d'un déficit immunitaire dont 294 sous chimiothérapies et a montré qu'uniquement 59 % se disaient vaccinés contre la grippe et 49% pour le pneumocoque et ceci malgré des recommandations spécifiques. (58).

L'enquête AVNIR (Associations VacciNation Immunodéprimées Réalité) a donné la parole aux associations de malade et a mis en avant que 40,8 % des patients immunodéprimés interrogés n'ont jamais été vaccinés contre la grippe, 43% contre le pneumocoque (n=3327). Seuls 41,4% étaient vaccinés systématiquement pour la grippe chaque année et 21% pour le pneumocoque tous les 5ans. (59)

L'évaluation de la couverture vaccinale de la population atteinte de tumeur est difficile à obtenir, cependant une étude de thèse menée au centre Georges François Leclerc de Dijon montrait une couverture vaccinale pour le pneumocoque inférieure à 10% dans cette sous-population et seuls 21% des professionnels interrogés connaissaient les recommandations spécifiques de la vaccination contre les IIP chez les patients atteints de tumeurs solides malgré les sources d'informations à disposition. (60)

Enfin, les résultats de l'étude COVARISQ (Couverture Vaccinale des populations adultes à RISque au niveau national et territorial) portant sur l'estimation de la couverture vaccinale annuelle des vaccins contre les infections à pneumocoque de 2014 à 2018 sont en cours d'analyse et devraient être publiés dans les mois à venir. Ceci permettra d'estimer la couverture vaccinale des patients de plus de 18ans recrutés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018, présentant un état d'immunodépression et/ou porteurs de maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'infection à pneumocoque (dont les patients sous chimiothérapie font partie). (61)

c. dTPCa

Si chez les enfants la couverture vaccinale est bonne du fait de l'obligation vaccinale depuis de nombreuses années, (figure 8 : couverture de 99% pour les primo-vaccination et plus de

96% pour les rappels en 2016) chez l'adulte la fréquence des rappels est peu respectée. D'après l'InVS, une enquête a été menée en 2002 afin d'estimer la protection vaccinale des adultes de plus de 16ans. La couverture vaccinale dTP a été évaluée en fonction d'un questionnaire et a montré que la proportion de gens vaccinés il y a moins de 15ans (donc à jour des rappels) était de 71% pour le tétanos, 42% pour la poliomyélite, 33% pour la diphtérie. La différence entre les différentes maladies présentes pourtant dans un vaccin combiné obligatoire pouvant s'expliquer par le recours au vaccin tétanique seul ces dernières années et le caractère déclaratif des résultats, plus disponible à l'heure actuelle. Ces résultats sont à pondérer car déclaratifs, mais soulignent une couverture vaccinale insuffisante chez l'adulte notamment âgé pour un vaccin qui est pourtant obligatoire depuis de nombreuses années. (62) (63)

Diphtérie :

Pour des raisons inconnues le vaccin a induit une immunité de groupe en s'opposant à la circulation de la bactérie (tandis qu'il n'est pas dirigé contre la bactérie elle-même car constitué de toxines inoffensives induisant une production d'anticorps contre les toxines produites par la bactérie). Il est exceptionnel d'identifier cette bactérie dans un environnement où les enfants sont bien vaccinés, à contrario l'effondrement de la couverture vaccinale en URSS dans les années 1990 a conduit à une épidémie de grande ampleur chez l'adulte.

En France, la généralisation de la vaccination à partir de 1945 avec une couverture très élevée a permis de faire disparaître la maladie avec 21 cas recensés entre 1989 et 2017. Ces cas étaient tous exportés de zones endémiques.

Tétanos :

La couverture vaccinale est très élevée, les cas qui subsistent concernent presque exclusivement des personnes âgées non à jour de leur rappel. De plus il n'existe pas d'immunité de groupe car la toxine peut être transmise par l'environnement.

Poliomyélite :

Cette vaccination avait été introduite en 1958 en France et rendue obligatoire en juillet 1964 elle a permis l'éradication de la maladie en France. Le dernier cas autochtone remonte à 1989 et le dernier cas importé à 1995.

d. Hépatite B

Après que l'OMS ait recommandé la vaccination universelle contre l'hépatite B en 1993, cette dernière a été ajoutée au calendrier vaccinal obligatoire des nourrissons depuis janvier 2018 suite à de nombreuses polémiques relatées par les médias.

S'il est trop tôt pour apprécier les chiffres de 2018, on note une augmentation de la couverture vaccinale des enfants de 24mois avec un passage de 24,7% en 1998 à 91% en 2017 explicable par le démentis des polémiques, le remboursement du vaccin et des politiques de santé publique appuyées sur cette vaccination. (38) (41).

3. Recommandations vaccinales du patient sous chimiothérapie

a. Principes généraux

Avant de débiter la chimiothérapie, il est recommandé d'être à jour sur les vaccinations du calendrier général. Si les vaccinations sont réalisées avant le début du traitement, elles devront l'être au minimum deux semaines avant la première chimiothérapie afin de générer une réponse immunitaire suffisante en ce qui concerne les vaccins inactivés et sous-unitaires (64). Pour les vaccins dit vivants atténués, ce délai est augmenté à 1 mois avant le traitement immunosuppresseur afin d'éviter le risque d'induction de maladie vaccinale. (65) La vaccination réduit l'incidence de pathologies virales ou bactériennes intercurrentes pouvant entraîner une suspension ou un retard de la mise en place du traitement anti-cancéreux et ainsi une perte de chance de guérison du patient.

Les vaccinations spécifiques qui sont recommandées en cours de traitement sont les suivantes :

- Vaccination contre la grippe
- Vaccination contre le pneumocoque
- Vaccination contre l'hépatite B pour les sujets à risque.

Comme évoqué précédemment en raison de l'atteinte de l'immunité, après le traitement par chimiothérapies certaines vaccinations doivent être entreprises dans un délai suffisant

pour permettre une réponse immunitaire (pour les vaccins inactivés ou sous-unitaires). Pour les vaccins inactivés et sous-unitaires du calendrier général (notamment dTPCa), une dose de rappel devra être réalisée trois mois après la dernière cure lorsqu'il s'agit de chimiothérapie pour tumeur solide, six mois après pour hémopathie. (Annexe 2 et 3)

Les vaccins vivants atténués seront interdits dans les 6 mois à 1 an après la dernière cure de chimiothérapie selon le vaccin.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de savoir quel est le moment le plus opportun pour obtenir une réponse immune optimale en cours de chimiothérapie. A ce jour trois publications sur le sujet ont été réalisées (25) :

- Une étude en faveur d'une vaccination précoce après la cure de chimiothérapie pour des patientes atteintes de cancer du sein recevant des traitements par FEC ou FEC-docétaxel (n=38). Randomisées dans deux groupes, un pour une vaccination précoce au quatrième jour (J4) ou tardive au seizième jour (J16). Les titres en anticorps spécifiques ont été étudiés avant et trois semaines après la vaccination et comparés à un groupe de patientes saines. Les résultats ont montré que le groupe de patientes avec un cancer avait des réponses significativement plus faibles par rapport au groupe témoin et que les titres en anticorps du groupe à vaccination précoce (J4) étaient supérieurs au groupe à vaccination tardive (J16). (66)
- Une étude en faveur d'une vaccination à distance de la cure pour des patients atteints de différentes tumeurs ainsi que d'hémopathie. Deux groupes étudiés, un dont la vaccination anti-grippale se faisait le jour de la chimiothérapie l'autre entre deux cures. Avec un nombre de participants de 42 personnes, la vaccination entre deux cures montrait une efficacité supérieure via la mesure des taux d'anticorps (93% de séroconversion entre deux cures VS 50% le jour de la chimiothérapie). (67)
- Une dernière étude comprenant 85 patients ne montrait pas de différence entre la vaccination antigrippale le jour de la chimiothérapie ou entre deux cures pour des patients atteints de cancer du côlon et du rectum recevant des chimiothérapies à base d'oxaliplatine, irinotécan ou fluoropyrimidine. Ils étaient vaccinés soit le jour de chimiothérapie soit une semaine après la cure, les titres d'anticorps vaccinaux étaient étudiés avant et trois mois après la vaccination. Aucune différence n'a été observée en fonction du moment de la vaccination et un taux de séroconversion était supérieur à 70% tous groupes confondus. (68) (69)

Ces études ont été réalisées dans des groupes hétérogènes de patients, traités pour des tumeurs différentes avec des protocoles variés, soulignant bien toute la difficulté d'établir des protocoles généralisés.

Et enfin, il n'existe pas de données sur l'évolution des titres en anticorps au cours de la chimiothérapie, cependant en fin de traitement un nombre significatif de patients a des titres d'anticorps vaccinaux en dessous des seuils de protection ou inférieurs à ceux d'adultes en bonne santé (notamment lors de protocoles de chimiothérapies entraînant des aplasies importantes). (42) (70).

b. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

- Vaccins vivants atténués (25) (65)

Ils sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et post-chimiothérapie ils devront être réalisés dans un délai minimal de 6 mois à 1an en fonction du type de vaccin. Par extension des recommandations pour traitements immunosuppresseurs, biothérapies, et corticothérapies à doses immunosuppressives, il convient de respecter un délai minimal de quatre semaines sans administrer de vaccins vivants (à six pour la varicelle) avant le début de chimiothérapie par mesure de précaution.

i. Vaccin contre la tuberculose

En l'absence de données dans cette population, la balance bénéfice risque dans le contexte épidémiologique français n'est pas favorable à la vaccination. En effet, d'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BHE), l'incidence a été de 4741 cas en France en 2016. (65) A l'heure actuelle, en raison de la faible prévalence de la maladie il n'est pas recommandé de vacciner ni revacciner les patients en cours ou même à distance de la chimiothérapie.

ii. Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR)

Pour les patients sous chimiothérapie il y a un risque de forme grave de rougeole avec pneumonies et encéphalites (73).

Au 14 octobre 2018, 2805 cas avait été déclarés depuis novembre 2017, 23% des déclarés ont été hospitalisés et 89% des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés. Trois

décès depuis le début de l'année 2018, chez des sujets jeunes dont deux personnes immunodéprimés. (74).

Une grande vigilance est donc nécessaire et il sera recommandé en cas de contagion au cours du traitement par chimiothérapie d'administrer des immunoglobulines polyvalentes en intraveineux au patient.

Les données concernant les patients, avec une leucémie, vaccinés par le ROR après arrêt de la chimiothérapie, montrent que quel que soit le taux d'anticorps résiduels, la vaccination pratiquée trois à six mois après l'arrêt de la chimiothérapie entraîne une réponse immunitaire identique à celle d'un enfant sain avec une meilleure réponse chez les enfants plus âgés.

Compte tenu de ces données, la vaccination pour le ROR sera effectuée dans les six mois après l'arrêt de la chimiothérapie chez les enfants et adultes nés après 1980 :

- En absence de vaccination antérieure ou une seule dose : deux doses à un mois d'intervalle 6 mois après la dernière chimiothérapie.
- En présence d'une vaccination antérieure complète : 1 dose 6 mois après la dernière chimiothérapie.

iii. Vaccination contre la varicelle et le zona.

Les patients présentant des atteintes de l'immunité cellulaire sont à risque de présenter une forme de varicelle grave. En effet cela concerne les déficits immunitaires congénitaux mais également acquis lors de pathologies cancéreuses ou bien des traitements de chimiothérapies, corticothérapies... Ces patients présentent des risques de formes compliquées ou généralisées de varicelle où l'on peut observer des atteintes bactériennes cutanées et multiviscérales (pneumopathie, hépatite fulminante, syndrome hémorragique, encéphalopathie...) pouvant entraîner une mortalité allant jusqu'à 9% des cas dans certaines études. Le traitement de référence est l'Aciclovir par voie intraveineuse et le recours aux immunoglobulines spécifiques anti-VZV dans les quatre jours suivant le contact avec une personne contagieuse. (75) (76) (77).

Il sera également recommandé au patient d'éviter les contacts avec des sujets malades. Pour l'entourage non vacciné des patients non immuns la vaccination contre la varicelle pourra être entreprise dès le début de la chimiothérapie. En cas de rash post vaccinal l'entourage devra éviter tout contact avec le patient pour limiter le risque de transmission du virus

vaccinal.

La vaccination du patient pourra être effectuée au minimum un an après l'arrêt du traitement par chimiothérapie chez les patients sans immunité préalable contre la varicelle :

- En cas de risque de rechute de la maladie cancéreuse.
- Selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés comme guéris.

En raison des complications fréquentes chez les patients immunodéprimés et dans l'espoir d'améliorer l'efficacité vaccinale, un vaccin inerte, Shingrix®, a été développé par le laboratoire GlaxoSmithKline. Celui-ci contient une glycoprotéine E recombinante du virus et de l'adjuvant AS01B. Il a été autorisé en Europe le 21 mars 2018 chez les personnes âgées de 50 ans et plus dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) et ne devrait pas être disponible en France avant 2020. (78)

iv. Vaccination contre les infections à rotavirus

La vaccination contre les infections à Rotavirus est contre-indiquée pendant la chimiothérapie en raison de la nature du vaccin et non recommandée même à distance du traitement cytotoxique.

v. Vaccination contre la grippe saisonnière vaccin vivant atténué nasal

La vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant atténué est contre-indiquée pendant la chimiothérapie et pour l'entourage du patient dans les six mois qui suivent le traitement.

vi. Vaccination contre la fièvre jaune

La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée pendant la chimiothérapie et dans les six mois qui suivent. Si le vaccin est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire ceci pourra être nuancé selon le degré d'immunosuppression après avis du spécialiste ainsi que du centre de vaccination. Il devra être respecté un délai de minimum quatre semaines avant le début du traitement immunodépresseur. Il sera préférable pour les patients résidents en zone endémique, telle que la Guyane où la vaccination est obligatoire depuis 1967, de vérifier la persistance de l'immunité par un suivi du titre des anticorps neutralisants (anti-

amaril) car dans ces conditions la durée de protection conférée par une seule dose de vaccin est inconnue. (25) (79)

- Vaccins inactivés et sous-unitaires

Ces vaccins ne posent pas de problème de tolérance dans cette population. Pour l'ensemble des vaccinations du calendrier vaccinal et compte tenu de la baisse des taux d'anticorps induite par la chimiothérapie, une injection de rappel sera effectuée systématiquement :

- Trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour les traitements de tumeurs solides
- Six mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour les traitements des hémopathies malignes.
- Puis poursuite des vaccinations avec le calendrier vaccinal en population générale.

i. Vaccination contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite coqueluche (dTPCa)

En cours de chimiothérapie il n'y a pas d'indication à la vaccination dTP sauf cas particulier. À distance de la chimiothérapie il est recommandé de réaliser une injection du dTPCa à trois mois de manière systématique dans le cas d'un traitement pour tumeur solide, six mois pour hémopathie maligne. En fonction de l'histoire vaccinale et l'âge du patient, une ou plusieurs doses pourront être nécessaires pour mettre à jour les vaccinations.

La fréquence des rappels reste à l'appréciation du prescripteur. Si en population âgée en raison de la baisse des défenses immunitaires et de la vie en collectivité il est recommandé de revacciner tous les dix ans les patients sous immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapies traité pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique cette recommandation pourrait s'étendre à d'autre patient présentant des fragilités suite à un traitement anti-cancéreux.

Pour les patients sous chimiothérapie, il n'y a pas de recommandation officielle pour la revaccination tous les 10ans à long terme, cependant dans la mesure où pour certains patients, même en cas de rémission, le risque de rechute de la maladie est présent et que des comorbidités peuvent être associées, cette fréquence de rappel tous les 10ans doit être envisagée au cas par cas. (25) (81)

ii. *Vaccination contre les infections à Haemophilus Influenzae de type b (Hib)*

Les enfants sous chimiothérapies sont à risque d'infection grave à Hib, notamment en cas de splénectomie ou d'irradiation splénique. Des études réalisées chez l'enfant concernant l'immunogénicité de la vaccination sous chimiothérapie montrent une bonne réponse immunitaire après rappel quel que soit le taux d'anticorps au début de la maladie.

Plusieurs délais post-chimiothérapie ont été étudiés pour déterminer le moment optimal pour vacciner, il a été retenu qu'un délai d'au moins trois mois après la chimiothérapie permet d'obtenir une réponse immune satisfaisante.

Chez les adultes, l'incidence de cette infection est faible et différentes études ont montré que des taux protecteurs d'anticorps persistent malgré les traitements cytotoxiques et sont comparables à la population générale. (25) Il a été retenu qu'en cours de chimiothérapie il n'y a pas d'indication à cette vaccination. Si le patient présente une asplénie ou une dysfonction de la rate suite à des traitements type radiothérapie ou chirurgie, avant 5ans les recommandations sont les mêmes qu'en population générale (vaccin combiné à M2, M3 et M4 puis rappel à 11mois), puis une injection de rappel à distance (trois mois).

iii. *Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque*

Actuellement deux types de vaccins pneumococciques sont disponibles en France : le vaccin polysidique non conjugué qui possède 23 valences (VPP23), Pneumovax®, qui est dit thymo-indépendant car génère une réponse immunitaire médiée majoritairement par les lymphocytes B ; et le vaccin conjugué à 13 valences (VPC13), Prevenar13®, qui permet une amplification de la réponse mémoire thymo-dépendante médiée majoritairement par les lymphocytes T. (60)

Les polysides constituant la capsule du pneumocoque sont peu immunogènes, cependant en les couplant à une protéine (procédé appelé « conjugaison ») on observe une meilleure immunogénicité (82). Il est proposé d'associer le vaccin conjugué (plus immunogène) puis le non conjugué (contenant plus de sérotypes du pneumocoque) avec un intervalle de deux mois minimum entre les deux pour une protection optimale. Cette vaccination sera recommandée pour tous les patients atteints de tumeur solide ou bien d'hémopathie maligne sous chimiothérapie.

Actuellement, le haut conseil de santé publique a élaboré de nouvelles recommandations sur les schémas vaccinaux pour les populations à risque et notamment immunodéprimées qui décrivent les schémas suivants (65) (83):

- En absence de vaccination antérieure : une dose de VPC13 puis minimum 8 semaines après une dose VPP23.
- VPP23 il y a plus d'un an : une dose de VPC13 puis 5ans après la dernière injection VPP23 une nouvelle dose VPP23.
- VPC13-VPP23 déjà réalisé il y a plus de 5ans : Une dose VPP23 5ans après la dernière dose de VPP23.

Ces vaccinations doivent être réalisées idéalement au moins dix jours à deux semaines avant le début du traitement immunosuppresseur et sont recommandés également en cours de chimiothérapie afin de protéger les patients (25), (64), (84).

Par la suite, l'immunogénicité du vaccin polysidique non conjugué 23 valent étant limité dans le temps, par analogie avec les autres vaccinations une revaccination tous les cinq ans (VPP23) est recommandée chez les personnes à risque d'IIP. (25), (82)

iv. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Une étude a été réalisée afin d'évaluer la réponse au vaccin du méningocoque C conjugué dans une population d'enfants suivis en oncologie. Après dose de rappel une réponse immunitaire n'était observée que chez 13 des 25 enfants étudiés. Les meilleurs taux de conversion étaient observés quand le rappel était administré à distance de la chimiothérapie.

- En cours de chimiothérapie : il n'y a pas d'indication spécifique
- A distance de la chimiothérapie : trois mois après le dernier cycle, une dose de vaccin conjugué pour tous les sujets entre 1 et 24ans.
- En cas d'hyposplénie, asplénie anatomique ou fonctionnelle, greffe de cellules souches hématopoïétiques, déficit en fraction terminale du complément ou bien traitement par Eculizumab, les vaccins méningocoque B et quadrivalent conjugué A, C, Y, W135 seront utilisés selon les schémas suivant (25) :
 - ACYW135 : 1 dose à 3 mois post-chimiothérapie puis 1 dose à 8 semaines d'intervalle de la dernière dose.

- B : 1 dose à 3mois post-chimiothérapie puis 1 dose 1 mois après. Pas de données sur la fréquence des rappels à effectuer par la suite.

v. *Vaccination contre la grippe saisonnière*

Les patients traités par chimiothérapie sont à risque de gripes sévères et compliquées pouvant être mortelle ou entraîner des hospitalisations (31), de plus l'incidence de la grippe peut retarder l'administration d'une cure de traitement. En terme d'efficacité de la réponse vaccinale, il a été montré que la séroconversion post-vaccinale pendant la période de la chimiothérapie était suffisante pour protéger les patients. En effet une méta-analyse portant sur 16 études incluant un total de 1076 patients a étudié la réponse sérologique de patient sous chimiothérapies (n=425) pour tumeurs majoritairement hématologiques ou solides par rapport à une population sans chimiothérapie (n=376). La séroconversion était étudié en utilisant entre-autres les titres moyens en anticorps anti-hémagglutinine (Ac Anti-H) avant et après vaccination, considérant qu'une séroconversion avait lieu si les anticorps anti-H avait un titre >40. Les résultats montraient que les patients en cours de chimiothérapie avait une réponse plus faible (titre d'Ac anti-H>40 chez 17 à 52% des patients) par rapport à ceux ayant terminé la chimiothérapie (titre d'Ac anti-H>40 pour 50 à 83% des patients) tandis que le groupe contrôle/en bonne santé avait des titre en Ac-Anti-H>40 dans 67 à 100% des cas. (85)

Les thérapies ciblées tels que les inhibiteurs des tyrosines-kinases ou anticorps monoclonaux ne semblent pas impacter la séroconversion (86) ce qui a été observé notamment dans une étude portant sur des patients sous sorafénib ou sunitinib dont les résultats ont été comparés à un groupe témoin sain et ne montraient pas de différence significative en terme de séroconversion. (87)

Il a été démontré que cette vaccination était sûre chez les patients sous chimiothérapie (85), ainsi elle est recommandée à partir de l'âge de six mois que ce soit en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt principalement à l'automne et en période épidémique à partir de 9ans et chez l'adulte une seule injection annuelle suffit.

Il n'y a pas de données disponibles déterminant de manière précise le moment de la vaccination par rapport à la chimiothérapie, quoiqu'il en soit, pour les patients atteint

d'hémopathies il est préférable de vacciner quand le taux de leucocytes est plus élevé c'est-à-dire en dehors du Nadir (66) (88).

En pratique bien souvent la vaccination sera pratiquée en milieu d'inter-cure quand cela est possible. Il sera également recommandé de revacciner à au moins un mois d'intervalle en période d'épidémie si le patient a reçu une vaccination en début de saison et est encore sous traitement par chimiothérapie. Certaines études ont montré une meilleure séroconversion après administration de deux doses de vaccins. (86)

vi. Vaccination contre l'hépatite B

Une étude portant sur une population d'enfant préalablement vaccinés montre que la valence d'hépatite B se relève très affectée par l'immunosuppression avec la perte des titres en anticorps protecteurs contre l'hépatite B chez 52% des patients traités par chimiothérapie (seuil retenu Ac anti-Hbs>10UI/ml) (42). La revaccination entraîne une séroconversion d'autant plus importante qu'elle a lieu à distance de l'arrêt de la chimiothérapie. (89)

Comme nous avons vu précédemment, la chimiothérapie peut entraîner une baisse de l'immunité pouvant aller jusqu'à causer la réactivation du virus latent : ceci a été observé lors de chimiothérapie d'induction pour les lymphomes et l'utilisation de Rituximab mais est à craindre aussi lors de chimiothérapie pour tumeurs solides comme vu précédemment (90) (91).

Le HCSP ainsi que le Center for Disease Control and prevention (CDC) recommande une sérologie complète avant de commencer le traitement afin de déterminer les personnes dites porteurs chroniques qui sont donc à risque de réactivation ou afin d'identifier les sujets non-immuns à risque en dosant les marqueurs suivant : Ag Hbs, Ac anti-Hbs, Ac anti-Hbc, Hbe. (91) (92)

Il sera recommandé pour les personnes à risque de réaliser la vaccination même en cours de chimiothérapie. Un contrôle du titre des anticorps est recommandé quatre semaines après la dernière injection.

En 2018 de nouvelles catégories de personnes à risque ont été ajoutées et sont les suivantes (65) :

- Enfants ou adolescents en service et institutions pour enfance et jeunesse handicapées

- Enfant d'âge préscolaire accueillis en collectivité
- Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène Hbs.
- Enfants et adultes accueillis en institutions
- Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples exposées aux infections sexuellement transmissibles ou ayant une IST en cours ou récente
- Usagers de drogue parentérale
- Usagers de drogue par voie nasale
- Voyageurs ou résidents en pays de moyennes ou forte endémie
- Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisance rénale)
- Personnes candidates à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules.
- Personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus ou porteur chronique de l'Ag HBs.
- Personnes infectées par le VIH
- Personnes porteuses d'une hépatopathie chronique
- Personnes infectées par le virus de l'hépatite C.
- Personnes devant être traitées par certains anticorps monoclonaux.

Selon l'HCSP la vaccination contre l'hépatite B est recommandée en cours de chimiothérapie si non réalisée avant chez les patients à risque avec un contrôle des anticorps quatre semaines après la vaccination. Dans cette même population, il sera recommandé 6 mois après la dernière cure une dose de rappel et une surveillance des taux d'anticorps protecteurs par la suite. (25)

Le schéma vaccinal sera le suivant : Une injection à MO, une un mois plus tard (M1) et une au sixième mois (M6). Puis sérologie annuelle avec surveillance de taux protecteurs en anticorps. (41)

vii. Autres vaccinations

Pour toutes les autres vaccinations en ce qui concerne les vaccins inactivés et sous unitaires (fièvre typhoïde, hépatite A, HPV etc.) les médecins doivent se référer au calendrier en population générale et prendre en compte le délai de trois mois post-chimiothérapie pour obtention d'une réponse immune protectrice optimale.

En ce qui concerne la vaccination à Papillomas virus (HPV), plusieurs études chez les sujets immunodéprimés portant essentiellement sur les patients séropositifs, greffés ou transplantés concluent qu'il y a un sur-risque de développement de lésions à tropisme cutané ou muqueux ainsi qu'à l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses génitales ou anales. Plusieurs auteurs suggèrent une recommandation vaccinale sans limitation d'âge ni de sexe avant tout traitement immunosuppresseur (93), mais d'après les recommandations vaccinales seules la vaccination n'est recommandée que dans certaines sous-population et cette dernière n'en fait pas partie.

4. Quid des patients sous immunothérapie

La mise à disposition des immunothérapies a grandement modifié la prise en charge médicale de nombreux cancers. Les profils d'efficacité et de toxicité de ces traitements sont tout à fait différents des autres traitements anti-cancéreux, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de thérapies ciblées. A contrario des chimiothérapies, la toxicité médullaire semble moindre, les effets secondaires les plus fréquents pour les deux types de médicaments CPI sont des symptômes cutanés, tandis qu'il semblerait que les symptômes gastro-intestinaux apparaissent plus fréquemment avec les anti-CTLA-4 et que les symptômes liés aux poumons ou à la thyroïde apparaissent plus fréquemment avec les anti-PD-1 (94). Parmi les effets secondaires en lien avec le système immunitaire il a été observé des réactivations ou activation de pathologies auto-immunes (MICI, Polyarthrite, sclérose en plaque ...) (12) (95).

A ce jour peu d'études ont été réalisées sur la tolérance des vaccins dans cette sous-population. Aucune recommandation scientifique n'a clairement été établie, cependant en raison de leur action immuno-modulatrice, par précaution toutes vaccinations par vaccins vivants sont formellement contre-indiquées avant, pendant et après le traitement. (25)

En ce qui concerne les vaccins inactivés et sous-unitaires telle que la grippe, les autorités de santé ne la contre-indiquent pas pendant le traitement par CPI, certains auteurs la suggèrent (96), toutefois une étude sur la tolérance vaccinale antigrippale en cours de traitement par Pembrolizumab et Nivolumab pour des patients avec des cancers métastatiques (n=23) a montré une augmentation des effets indésirables liés à la réaction immunitaire (irAEs). Dans 26,1% des cas un évènement indésirable immunitaire dit de grade 3/4 survenait à savoir colite, encéphalite, vascularite, pneumonie, névrite périphérique. Il a également été étudié

la séroconversion contre la grippe qui montrait que la vaccination fonctionnait dans cette population. (97).

En se basant sur d'autres études réalisées avec un plus grand nombre de patients, l'Advisory Committee on Immunization Practice (Comité consultatif des pratiques de vaccinations aux États-Unis) a décidé de recommander cette vaccination même en cours de traitement par CPI. En effet une étude comportant 370 patients vaccinés au bout de 65 jours de traitements traités par nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab a montré 8% d'irAEs de grade 3 ou 4 et aucun de grade 5, ce qui ne constitue pas une différence significative aux résultats en population générale. (98).

En attente de décision par les autorités de santé françaises, les vaccinations inactivées et sous unitaires sont à réaliser selon l'appréciation du prescripteur en tenant compte de l'incidence de chacune des pathologies dans cette population et du bénéfice/risque.

III. Circuit du patient en oncologie digestive au CHU de Toulouse

1. Généralités

En oncologie le parcours de soin du patient peut se diviser en trois grandes parties :

- La phase initiale de prise en charge : qui va de l'apparitions des prodromes jusqu'à la consultation d'annonce ;
- La phase active de traitement : qui correspond au traitement du cancer pendant la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie...
- L'après traitement : qui en cas de rémission entraine un suivi en consultation régulier les premières années.

Dans le parcours de soins vont s'enchaîner les différentes composantes de la prise en charge du patient : la consultation d'annonce, le temps accompagnant soignant, les actes techniques et biologiques, les traitements médicamenteux et non médicamenteux, les consultations de suivis, les soins de support... Tout au long de la prise en charge en oncologie la collaboration entre professionnels de santé est primordiale. Elle a lieu entre différents acteurs dont les médecins spécialistes, généralistes, pharmaciens et infirmières...

Si la coordination au sein du CHU est mise en place à l'aide d'outils informatiques (dossier patient informatisé, messagerie interne entre-autre), le lien ville-hôpital est plus difficile à établir et est un des enjeux de nos politiques de santé.

Tous les cinq ans afin d'obtenir une meilleure prise en charge des patients atteints de pathologie cancéreuse un Plan Cancer est proposé. En 2003 le premier Plan Cancer a permis, entre autres, la généralisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la mise en place du dispositif d'annonce. En 2009 le deuxième Plan Cancer cherchait à améliorer la qualité de la prise en charge avec trois axes principaux :

1. Mieux prendre en compte les inégalités de santé pour plus d'équité.
2. Stimuler la prise en compte de facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser la prise en charge tout au long et après la maladie.
3. Renforcer le rôle du médecin traitant à tous les moments de la prise en charge.

C'est également en 2009 que le programme personnalisé de soins (PPS) a été promu afin de formaliser la proposition stratégique thérapeutique (annexe 5) et que le temps accompagnant soignant a été introduit permettant au patient de mieux comprendre sa prise en charge.

Enfin, le Plan Cancer 2014-2019, dernier à ce jour, a pour but de réduire les inégalités et pertes de chance face à la maladie via quatre points (99) :

1. Guérir plus de personnes malades en favorisant les diagnostics précoces et garantissant l'accès de tous à une médecine de qualité et innovante.
2. Préserver la continuité et la qualité de vie des patients en proposant une prise en charge globale pendant et après la maladie et en tenant compte de l'ensemble de ses besoins.
3. Investir dans la prévention et la recherche pour réduire l'incidence des cancers et préparer les progrès à venir.
4. Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers pour une meilleure efficacité, en y associant pleinement les personnes malades et les usagers du système de santé.

Ce dernier accorde une importance toute particulière à la coordination entre les différents acteurs de santé et le lien ville hôpital. On note également la mise en place du dossier communicant de cancérologie (DCC) qui commence à être opérationnel et que nous développerons plus loin. (100) (101).

2. Le parcours de soin du patient

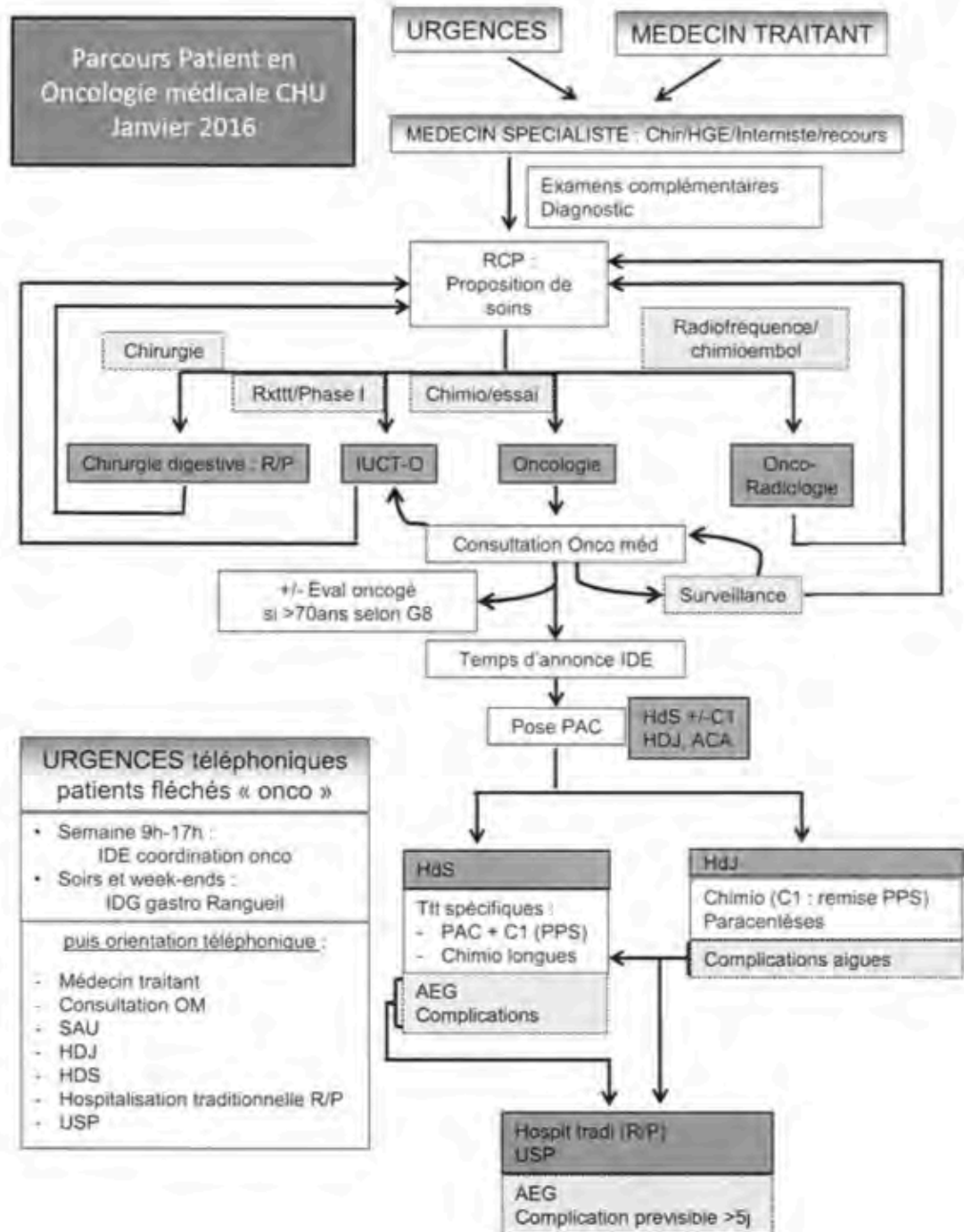


Figure 12 : Circuit du patient en oncologie médicale au CHU- 01/16- Toulouse AP.Laurenty.

a. La phase initiale

1. Le diagnostic :

Le diagnostic de la pathologie cancéreuse se fait au décours d'une exploration de l'état de santé du patient. Il peut découler d'une symptomatologie aiguë entraînant le passage du patient par les urgences, être initié par le médecin traitant qui, lors d'une consultation, détecte des symptômes nécessitant des examens complémentaires, ou bien être établi lors de campagne de prévention.

Le rôle du médecin traitant dans la phase initiale est très important, en effet selon une étude du CREDES (Centre de Recherche, d'Études et de Documentation en Économie de la Santé-devenu IRDES) en 100 séances les généralistes et les spécialistes examinent 2,2 tumeurs. 71% des tumeurs sont observées chez les généralistes et 29% chez les spécialistes. Chez les seuls généralistes on comptabilise 3,1 tumeurs pour 100 visites (dont 2/3 sont malignes) et 1,8 pour 100 consultations. Il peut s'agir d'un même patient pour plusieurs visites ou consultations (102).

De plus le médecin traitant reste le médecin référent du patient et a une place primordiale dans la prise en charge en oncologie permettant la surveillance en ville lors de la phase active du traitement et également dans la surveillance après rémission.

Examens complémentaires :

Le patient sera ensuite pris en charge par un médecin spécialiste qui lors d'examens complémentaires pourra mettre en évidence la pathologie tumorale et le stade d'avancement. En plus d'examens diagnostiques, des examens afin de caractériser la pathologie pour déterminer le traitement le plus adapté pourront être entrepris tels que la recherche de marqueurs pour thérapie ciblée, de mutations de gènes pour évaluer la tolérance de chimiothérapie... (exemple de la mutation Ras marqueur d'une inefficacité des anti-EGFR, facteurs de mauvais pronostic des CCR métastatique BRaf muté ...) (103)

S'en suit la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui, en se basant sur les référentiels de bonnes pratiques et l'avis de plusieurs spécialistes (tels que le chirurgien, radiothérapeute, oncologue), valide le projet thérapeutique personnalisé du patient. Ce compte-rendu sera par la suite transmis au médecin traitant.

2. Le dispositif d'annonce :

L'annonce d'un cancer nécessite un enchaînement d'étapes longues et spécifiques qui respectent un ordre établi. Ce protocole a été mis en place lors du premier Plan Cancer (2003-2007) suite à la demande de patients formulée lors des premiers Etats Généraux des malades organisés par la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC) afin d'offrir de meilleurs conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie. Il a pour but d'apporter une information claire et adaptée sur la maladie, les traitements et les soins annexes qui s'offrent au patient et ceci de manière généralisée dans tout le territoire. Elle se déroule en plusieurs temps : le temps médical, le temps d'accompagnement patient, l'accès à une équipe spécialisée dans les soins de support, ainsi qu'un temps d'articulation avec la médecine de ville. (104)

L'annonce médicale :

L'annonce médicale, ou bien appelée temps médical correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic du cancer.

Le patient est convoqué au pôle consultation de l'établissement. Dans un premier temps il est évoqué l'anamnèse de la maladie, la recherche d'antécédent familiaux de pathologie cancéreuse, l'énumération des antécédents médicaux personnels du patient et des traitements. L'oncologue explique les résultats des examens mis en œuvre et fait part des choix thérapeutiques possibles et retenus lors de la RCP. Le patient pourra alors être acteur et décider si le plan de traitement choisi selon les recommandations en vigueur lui convient. Cette décision thérapeutique lui est remise sous forme de Programme Personnalisé de Soins qui formalise les éléments de la prise en charge du patient d'oncologie. Il est établi au moment du début de la prise en charge et est susceptible d'être modifié ou complété. Ce document est donné au patient et comporte : le plan théorique de traitement (choix thérapeutique, fréquence et durée des hospitalisations), les bilans prévus, les coordonnées du médecin référent de l'équipe soignante, le médecin traitant ainsi que la personne de confiance, les coordonnées d'associations de patient. (Annexe 4)

Si la prise en charge comporte une chimiothérapie, l'oncologue réalise alors une première explication de la marche à suivre pour se rendre aux séances, du plan de prise en charge (à savoir le nombre de cure et le moment de réévaluation du traitement), des possibles effets

indésirables des traitements et les mesures de précaution à prendre, de la planification du temps accompagnant soignant, de la pose du dispositif de chambre implantable...

Puis, si nécessaire, le patient pourra être hospitalisé en service de soins continus d'oncologie afin de faire une évaluation de son état général s'il présente des comorbidités ou une altération importante de son état physique afin de mieux encadrer son début de traitement.

Temps accompagnant soignant

Le temps accompagnant soignant est inclus dans le dispositif d'annonce du cancer. Il est un temps d'écoute, de soutien, d'apport d'informations et d'orientation du patient dans son parcours de soin. Instauré par le deuxième Plan Cancer, il est proposé le plus souvent quelques jours après le temps médical et consiste en une consultation paramédicale d'une trentaine de minutes. Il est utilisé pour évaluer les besoins sociaux des patients, s'assurer de la bonne compréhension du traitement en reformulant ce qui a été dit durant la consultation médicale, présenter l'organisation du service (Fiche d'annonce paramédicale : Annexe 6). Il peut comporter une visite du service et permet de répondre aux interrogations du patient.

A la suite de ce temps, l'infirmier de coordination pourra orienter le malade vers un autre professionnel en fonction du besoin : le service social, le psychologue et/ou psychiatre, informer de la présence d'associations de malades... (105). Au CHU de Toulouse dans le service d'oncologie digestive il est également remis un classeur personnel comprenant plusieurs volets pour les documents informatifs adaptés à la prise en charge de chacun :

- La partie « contact » (coordonnées de : laboratoire d'analyse, ambulancier, infirmière de coordination, médecins référents, pharmacie, infirmière à domicile et prestataire de service).
- Fiche patient « ONCOMIP » sur leur chimiothérapie, expliquant les effets indésirables majeurs pouvant survenir. (Annexe 7)
- Volet biologie où le patient range ses analyses sanguines.
- Fiche de liaison infirmière.
- Fiche P.A.C : explication du système de chambre implantable.
- Calendrier des rendez-vous de chimiothérapie, et le PPS. (Annexe 4)

b. La phase active

Elle consiste à la mise en place du traitement. En cas d'administration de chimiothérapie, celle-ci commence en général une semaine minimum après la pose du dispositif de chambre implantable afin de permettre la cicatrisation du site de pose. Puis le patient est convoqué en hôpital de jour le plus souvent et un point sur son état général est fait. Après la première cure, chaque veille de séance il est contacté afin de savoir comment s'est passée la cure précédente. Le relevé des effets secondaires du traitement par l'équipe soignante ainsi que la lecture de ses analyses sanguines permettent au médecin d'anticiper son passage dans le service du lendemain. Lors de la présentation du patient dans le service, en fonction de ces observations, l'oncologue prendra la décision de poursuivre ou non le protocole de chimiothérapie tel qu'il était prévu ou de réaliser des concessions de doses. Il devra alors prescrire la chimiothérapie qui sera préparée par les équipes de la pharmacie de l'hôpital avant d'être administrée au patient dans le service.

Consultations

Pendant le traitement par chimiothérapie, en plus des hospitalisations de jour pour l'administration des chimiothérapies, des consultations sont organisées afin de réévaluer régulièrement la stratégie thérapeutique. Au cours de la prise en charge, le prescripteur va se référer aux examens cliniques du patient, bilans biologiques et imagerie afin de faire le point sur le traitement conformément aux référentiels (par exemple après la sixième séance de FOLFOX pour les cancers du côlon traité par ce protocole). Le dossier du patient est alors réétudié en RCP afin de décider du maintien ou de la modification de la stratégie thérapeutique. Bien souvent ces consultations sont planifiées à l'avance et mentionnées dans le PPS, mais il arrive que pour certains protocoles, en fonction de la tolérance ou de l'état général du patient, une réévaluation supplémentaire soit nécessaire et requiert une consultation en dehors des dates anticipées.

Hospitalisation traditionnelle

Lors de la phase active il peut arriver que le patient rencontre une altération de son état général, ou nécessite de faire un bilan sur plusieurs jours. Dans ce cas il peut lui être proposé une hospitalisation dans le service d'oncologie traditionnelle. Ce type d'hospitalisation peut

aussi être mis en place lors de la première cure de chimiothérapie, le patient se rend la veille ou le jour où est prévue la chimiothérapie en hospitalisation traditionnelle.

c. L'après cancer

La phase dite « d'après-cancer » fait évoquer une rémission complète de la maladie. Cependant, nous parlerons également d'après-cancer pour caractériser la phase après le traitement actif lorsque l'avancée de la maladie est maîtrisée. Il s'agit alors d'une forme de chronicité dans la pathologie cancéreuse, on parle alors de durée de survie sans progression qui peut durer plusieurs années. La prise en charge dans cette phase consistera principalement à revoir régulièrement le patient et de surveiller l'évolution de sa maladie grâce au suivi clinique, biologique, et via l'imagerie médicale.

Il arrive que pendant cette phase des difficultés physiques soient à prendre en charge tels que des effets indésirables retardés, des séquelles, la dégradation de fonctions vitales et ceci peut nécessiter l'intervention de différents acteurs dans la prise en charge ou dans les soins de supports qui seront mis en place par l'oncologue en lien avec le médecin traitant.

Consultation de suivi

La fréquence des consultations de suivi dans la phase « d'après cancer » va dépendre de la rémission totale ou partielle du patient et des centres de soin. De manière générale, il est commun de voir un suivi par l'oncologue dans les 5ans suivant la maladie minimum, ce délai peut varier selon l'appréciation des équipes médicales (106).

Dans un premier temps ces consultations vont être régulières (au moins deux fois par an) et vont cibler le risque de récurrence, détecter l'apparition de masses suspectes, prévenir et traiter des effets indésirables retardés et ainsi assurer la qualité de vie optimale pour le patient. Souvent les besoins psychosociaux et la nécessité d'autres spécialistes pour des dysfonctions ciblées font se poser la question de la place de l'oncologue médical dans le suivi à long terme.

Il est intéressant de voir que bien souvent le suivi peut être réalisé en ville avec le médecin traitant comme ce qui est fait par exemple à l'IUTC-O à Toulouse avec le dispositif AMA AC (Assistance des malades ambulatoires après cancer). Ce dispositif a été mis en place afin d'identifier les événements physiques et désordres psychosociaux qui impactent la qualité de vie des patients après un lymphome. Le suivi est effectué par le médecin généraliste qui

utilise une grille d'évaluation élaborée par le médecin oncologue. Les informations sont par la suite envoyées à l'infirmière de coordination qui complète en appelant le patient. Cette coordination permet au médecin généraliste d'assurer le suivi des patients en lien avec l'équipe d'oncologie. L'idée de ce projet était de constituer une base épidémiologique afin de recenser les paramètres de l'après cancer. Ainsi sur 115 patients traités pour un lymphome agressif par chimiothérapie R-CHOP (protocole de chimiothérapie associant Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone) les principaux événements retranscrits lors du suivi étaient la persistance de séquelles liées au traitement, les maladies associées, la fatigue chronique et dans 8% des cas la survenue de rechute. (80)

3. Les outils de communication ville-hôpital

a. Le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) :

Le DCC est issu du Plan Cancer 2003-2007 et a été lancé en 2004 lors d'expérimentation régionales puis généralisé les années suivantes. En 2017, 81% des patients traités pour cancers disposaient d'un DCC. Il s'agit d'une plateforme informatique permettant le recueil et la transmission, entre professionnels de santé, de données médicales relatives à la prise en charge oncologique. Il a pour objectif de faire le lien entre la ville et l'hôpital spécifiquement dans le cadre de la prise en charge des pathologies cancéreuses.

Alimenté par les équipes d'oncologie, il y figure les documents tels que le compte rendu d'anatomie et cytologie pathologiques (CRAP), les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaires, les compte-rendu opératoires s'il y a, le Programme Personnalité de Soins, les résultats de biologie, les comptes rendus d'hospitalisation, l'accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques etc. Il est accessible aux patients ainsi qu'aux professionnels de santé tels que les médecins spécialistes, généralistes ou autres acteurs de santé après accord du patient. (108)

À Toulouse, l'accès au DCC se fait via une connexion au site d'Onco-Occitanie, depuis avril 2016 un accès au pharmacien d'officine est possible lui permettant d'être acteur de la prise en charge (intérêt tout particulier pour les chimiothérapies par voie orale délivrée à l'officine tels que le regorafénib, sorafénib...). À terme ceci pourrait lui permettre de remonter des informations sur la tolérance et l'observance des traitements. (109)

b. Dossier Médical Partagé (DMP)

Le Dossier Médical Partagé est une structure sécurisée d'hébergement des données de santé partagées mis en place dans un premier temps en 2004 sous le nom de Dossier Médical Personnel. Il s'agit d'une forme de carnet de santé en ligne comportant les traitements, résultats d'examens, personne de confiance, historique de soin des 24 derniers mois alimenté automatiquement par l'assurance maladie, pathologie et allergie éventuelles, directives anticipées, et tout ce que le patient souhaite faire figurer. Il permet de collecter les informations et de les partager avec les professionnels de santé choisis. Il est également alimenté par les médecins et par le patient lui-même. (110)

À la différence du DCC le DMP regroupe toutes les données de santé.

c. Messagerie Sécurisée

En Midi-Pyrénées la messagerie sécurisée utilisée est Medimail. Créée en 2009, elle est destinée à faciliter les échanges entre les professionnels de ville et de l'hôpital. Il s'agit de messages cryptés automatiquement. En utilisant une messagerie sécurisée les professionnels de santé peuvent communiquer de manière simple rapide et sécurisée. En 2012, l'Agence Régionale de Santé de Midi-Pyrénées a décidé d'étendre cette messagerie à l'ensemble des professionnels et établissements de la région. Un annuaire national des professionnels de santé est à disposition de l'utilisateur. Il existe un système de traçage qui respecte les contraintes réglementaires de sécurité et d'hébergement des données de santé. Ce système ne nécessite pas d'installation ni de changement d'adresse. L'utilisation est gratuite pour les destinataires. Medimail s'inscrit dans un référentiel national de l'ASIP (Agence des systèmes d'informations partagés de santé) pour être « MSSanté compatible » : c'est-à-dire compatible avec d'autres messageries sécurisées de santé ce qui permet l'envoi de mail à des médecins en dehors de la région équipés d'autres logiciels de messagerie. (111)

d. Document de sortie d'hospitalisation supérieure à 24h

Le médecin traitant doit avoir accès à ces éléments et à tous les documents utiles à la coordination et au suivi de la prise en charge de son patient rapidement. À ce titre, la

réception rapide d'une lettre de sortie hospitalière comprenant les éléments utiles au retour à domicile constitue une attente forte des médecins généraliste (notamment les effets indésirables fréquents et la prise en charge de ville). (108) Il s'agit d'un compte rendu d'hospitalisation dont les informations obligatoires sont formalisées à savoir : le motif d'hospitalisation, la synthèse médicale du séjour, les actes techniques examens complémentaires et biologie réalisés, les traitements médicamenteux, la suite à donner, les événements indésirables survenus. Il peut y figurer d'autres éléments pertinents à communiquer au médecin traitant. (112)

IV. Pratiques en oncologie

1. Perception de la vaccination par le patient

En septembre 2013, onze associations de patients se sont concertées afin de créer un sondage portant sur la vaccination des personnes immunodéprimées en France qu'elles ont diffusé à l'ensemble de leurs adhérents. L'objectif était d'évaluer la couverture vaccinale contre la grippe, le pneumocoque, les connaissances et la perception de ces vaccinations chez des patients atteints de déficit immunitaires secondaires. Pour cela, le groupe de réflexion AVNIR (Association VacciNation Immunodéprimées Réalité) comportant plusieurs associations de patients, a mis en place un questionnaire en ligne.

Ils ont récolté 3653 réponses. Les résultats des répondants ont été comparés en fonction de la cause de leur immunodépression, sept groupes ont été analysés et comparés entre eux et/ou aux résultats globaux. Les patients comportant une maladie auto-immune représentaient 78,87% des réponses, les greffés ou en attente de greffe 13,09% et enfin les patients atteints de leucémie et tumeurs solides 8,05%.

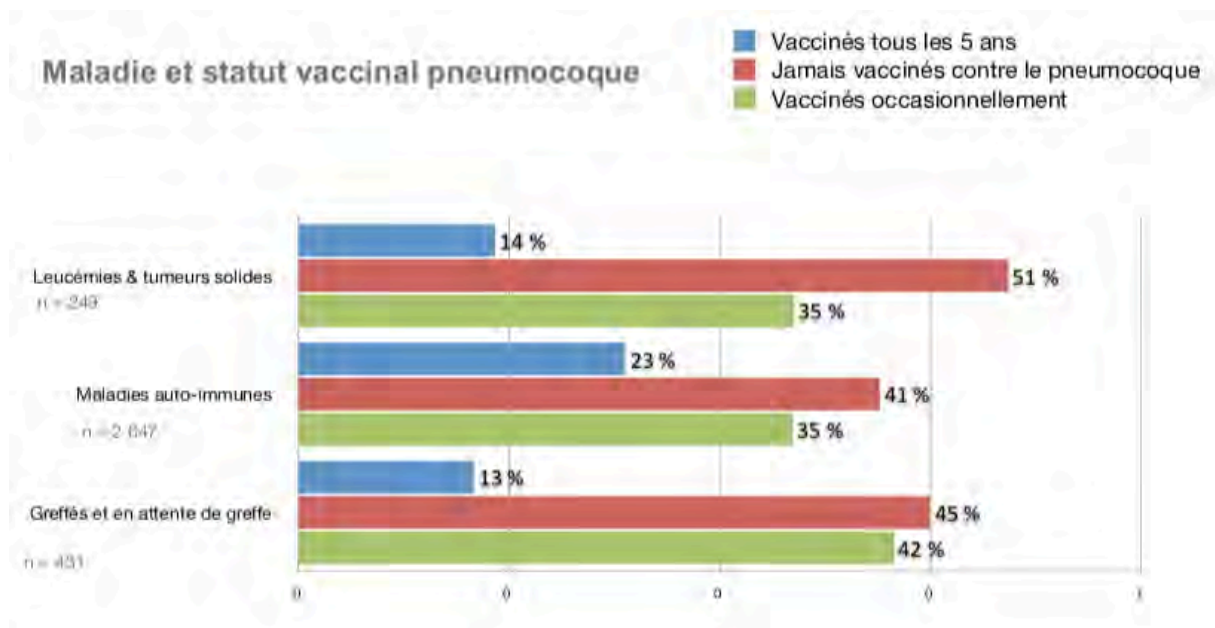


Figure 13 : Réponses sur la fréquence de la vaccination contre le pneumocoque pour les patients immunodéprimés en fonction de la cause d'immunodépression. (59)

On note que seulement 14% des patients interrogés atteint de cancers déclaraient être vaccinés contre le pneumocoque tous les cinq ans, malgré le fait que la vaccination soit préconisée par des recommandations clairement établies.

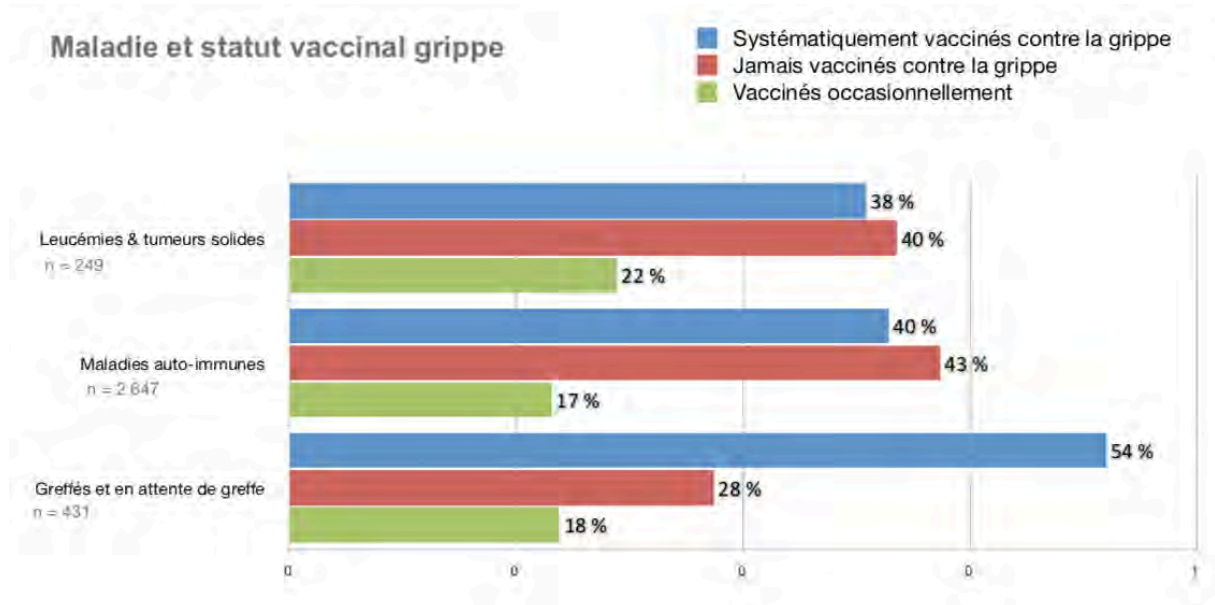


Figure 14 : Réponses sur la fréquence des vaccinations pour la grippe des patients immunodéprimés en fonction de la cause d'immunodépression. (59)

En ce qui concerne la grippe, pour la population atteinte de cancers, seulement 38% sont vaccinés annuellement, ce qui reste relativement faible par rapport à la couverture vaccinale de la population générale.

43% des patients atteints de tumeurs considèrent que la vaccination ne fait pas partie de la prise en charge globale de leur maladie et 77% reconnaissent n'avoir aucune connaissance sur les vaccins qui sont recommandés ou contre-indiqués pendant leur traitement.

De manière générale, pour les trois groupes de patients, les recommandations vaccinales sont très peu diffusées et 91% des patients interrogés souhaiteraient être davantage informés notamment par leurs médecins (spécialiste ou généraliste). (113)

2. L'avis des médecins généralistes

Une étude prospective, observationnelle, transversale a été menée en 2016 portant sur les pratiques vaccinales des patients en oncologie par les médecins généralistes (MG). (114)

Les médecins étaient sélectionnés via leur inscription au Conseil National de l'Ordre des Médecins en 2016 en tant que médecin généraliste avec une activité libérale mixte ou exclusive en tant que médecin traitant actif dans le sud-ouest de la France. Les données ont été recueillies entre mars et juillet 2017 via l'envoi d'un questionnaire par fax, courrier ou mail.

Au total, sur 1683 médecins généralistes, 1610 questionnaires ont été envoyés, 298 ont été retournés et seulement 287 étaient interprétables.

Selon cette étude les MG déclarant vacciner tous leurs patients ayant reçu une chimiothérapie selon les recommandations représentaient 37,3% (n=107 avec un IC95 [33-41%]) de l'échantillon, ceux déclarant vacciner certains patients représentaient 58,2% (n=167 avec un IC95 [54-62 %]) et ceux ne vaccinant pas du tout leur patient sous chimiothérapie représentaient 4,5% (n= 13 avec un IC95 [3-7 %]).

Dans l'étude, 32,4% (n=93) des MG déclaraient avoir fait une prescription de vaccin pour au moins la moitié de leur patientèle sous chimiothérapie et 67,6% (n=194) pour moins de la moitié de leurs patients. Parmi tous les MG, 19,2% (n=55) pensaient que leurs patients recevaient une prescription par le médecin oncologue ou hématologue.

Il était également demandé aux médecins répondants qui ne vaccinaient que certains patients ou bien aucun (n=180 soit 62,7%), quels étaient les freins à cette vaccination :

- Le manque de formation à 45,6% (n=82)

- La difficulté d'obtention de l'information de manière facile dans 35% (n=63) était donnée comme explication par les médecins.

Parallèlement 39,4% (n=71) d'entre eux avaient des difficultés à convaincre leurs patients, et le refus de ces derniers était un frein pour 23,9% (n=43). Les consultations de médecine générale trop courtes constituaient également un facteur limitant la vaccination pour 14,4% (n=26) des MG. Enfin, 6,7% (n=12) évoquaient une absence d'efficacité des vaccins pendant la période où le patient est sous chimiothérapie. Une part négligeable oubliait la question de la vaccination lors de la consultation (3,3% ; n=6).

Le souhait de formation par les médecins généralistes à la vaccination dans cette sous-population était exprimé par 73,9% (n=212).

Les solutions proposées par les médecins généralistes étaient les suivantes :

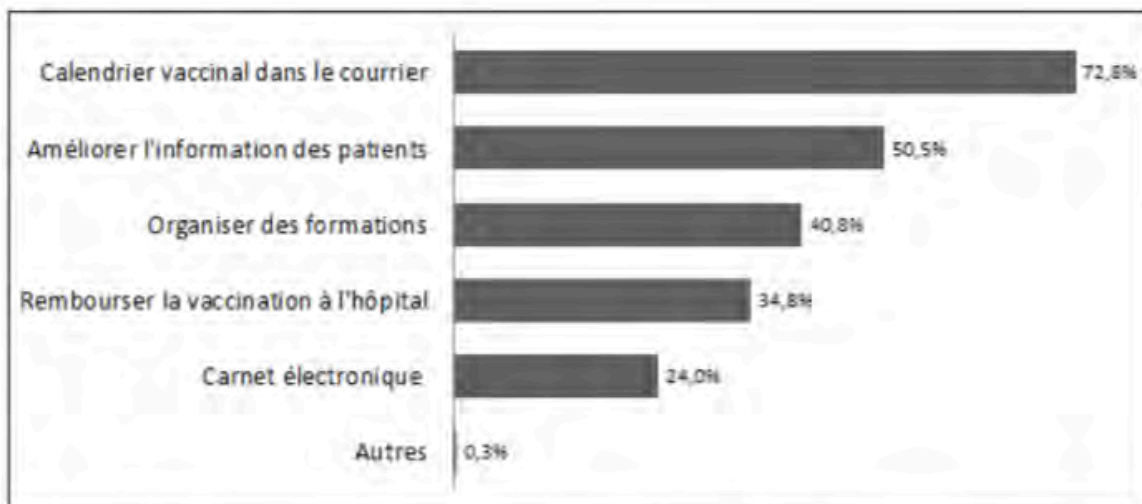


Figure 3. Solutions proposées par 287 médecins généralistes (MG) français pour améliorer la couverture vaccinale des patients sous chimiothérapie

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

Figure 15 : Solution proposées par les médecins généralistes interrogés pour améliorer la vaccination des patients sous chimiothérapie - thèse M. Glavier (114)

Il est intéressant de noter que parmi les propositions des médecins généralistes interrogés dans cette étude, l'addition du calendrier vaccinal dans le courrier du patient (72,8%) est la

plus largement envisagée, ainsi que l'amélioration des informations délivrés aux patients (50,5%).

La tendance globale montre une inquiétude des médecins généralistes à porter seul la vaccination du patient sous chimiothérapie en dépit de la volonté de vacciner, mais en absence de maîtrise de l'information et sans appui du médecin oncologue la couverture vaccinale dans cette population n'est guère satisfaisante. (115)

D'autres établissements ont décidé de joindre au courrier de sortie destiné au médecin traitant un courrier informatif de la vaccination (annexe 12).

3. Questionnaire ONCOMIP – Enquête auprès des médecins oncologues de la région Midi-Pyrénées

Il nous a semblé pertinent de s'intéresser au point de vue des oncologues.

Entre août et octobre 2017, nous avons diffusé le questionnaire annexé (annexe 8) par mail via un listing d'oncologues appartenant au réseau ONCOMIP. Quatre relances ont été effectuées. Sur 112 participants, 24 réponses recevables ont été obtenues, relevant un taux de participation de 21%.

D'après les médecins spécialistes, 70,8% estimaient que la vaccination faisait partie de la prise en charge du patient en oncologie. Seulement 8% répondait qu'en pratique il n'avait aucune influence sur les vaccinations de leur patient, plus de la moitié étant occasionnellement à l'origine de la vaccination et 29% de manière régulière.

Pourtant le risque infectieux lié à la chimiothérapie (non uniquement lié à l'aplasie aigüe post-chimiothérapie) était évoqué dans la quasi-totalité des consultations d'annonce de cancer (environ 83% des médecins ont répondu l'évoquer) et la vaccination fait souvent l'objet de question en consultation. La majorité des questions formulées par les patients selon les oncologues interrogés concerne la vaccination anti-grippale. Certains ont évoqué des demandes de patients sur les risques d'incompatibilités de certains vaccins avec la chimiothérapie.

Nous avons cherché à évaluer l'opinion des médecins interrogés en ce qui concerne la nécessité des vaccinations suivantes :

Importance Vaccin	Indispensable	Important	Souhaitable	Facultatif
Anti-grippal	16,6%	50%	25%	8,4%
Anti-pneumocoque	12,5%	33,3%	20,8%	33,3%
Anti-hépatite B	8,4%	20,8%	41,6%	29,2%
Anti-Varicelle/zona	0%	20,8%	29,2%	50%
Vaccins obligatoires (dTP)	37,5%	20,8%	29,2%	12,5%

Tableau 8 : Résumé des réponses à la question « considérez-vous comme indispensable, important, souhaitable ou facultative la vaccination suivante ? »

Si pour 75% des médecins interrogés il paraît évident que les vaccinations doivent être effectuées avant la première cure de chimiothérapie, plus de la moitié (54%) ne sont pas d'accord avec le fait d'amener le sujet de la vaccination en consultation d'annonce avec leur patient. Le délai entre la consultation d'annonce et la première cure étant généralement le plus court possible, il rend difficile la mise en place d'une vaccination deux semaines avant le début du traitement dans de nombreux cas. En effet, comme vu précédemment, en l'absence de contre-indication, celle-ci ne doit pas être réalisée à moins de deux semaines du début de l'immunosuppression et en pratique, seule une semaine est généralement nécessaire entre la pose du P.A.C et le début du traitement (le temps de cicatrisation).

D'après les médecins interrogés, l'information doit être délivrée de manière orale et sous forme de livret à destination du patient (58,3% favorable), mentionnée dans le PPS pour 42% des médecins, et dans 25% doit être mentionnée dans la lettre de liaison ville-hôpital (option pourtant plébiscitée à 72,8% par les médecins généralistes de la thèse citée précédemment) . Les obstacles à la vaccination ont été évalués par les médecins oncologues selon une échelle de Likert (outil fréquent permettant d'apprécier l'accord ou le désaccord à une idée en utilisant généralement 5 degrés d'adhésion) :

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	En désaccord	Tout à fait en désaccord
Le manque de temps durant les consultations ?	50%	20,8%	12,5%	4,2%	12,5%
Le manque de connaissance des recommandations chez l'immunodéprimé ?	37,5%	16,7%	37,5%	8,3%	0%
Non convaincu de l'efficacité dans cette population ?	8,3%	12,5%	25%	12,5%	41,7%
Non convaincu de l'intérêt dans cette population ?	8,3%	8,3%	20,8%	16,7%	45,8%
La crainte d'effets indésirables des vaccins ?	8,3%	4,2%	4,2%	12,5%	70,8%
La crainte des réticences des patients ?	4,2%	8,3%	16,7%	20,8%	50%
Le « trop-plein » d'informations données au patient ?	50%	16,6%	25%	4,2%	4,2%

Tableau 9 : Résumé des réponses à la questions « quels sont pour vous les freins à la vaccination de votre patient ? » Réponses proposées et évaluées sur une échelle de Likert.

Dans un premier temps, lors de la mise en place de ce questionnaire nous souhaitons en recueillant les informations avoir un avis sur l'intérêt d'une mise en place d'ordonnance type dans le service. Parmi les médecins interrogés, 91,6% étaient favorables à la mise en place d'ordonnance type dans le service permettant de prescrire les vaccins adéquats au patient et 75% étaient intéressés pour savoir si elle avait été réalisée.

En pratique il a été difficile de proposer une expérimentation d'ordonnance type sans recueil de l'historique vaccinal des patients.

Si d'après les études vues précédemment l'incitation à la vaccination par l'oncologue est un argument important pour la réalisation des vaccins par le médecin généraliste, 29,2% des médecins interrogés dans notre questionnaire n'ont pas eu à ce jour de contact avec les généralistes à ce propos.

Ces quelques éléments de réponse permettent d'apprécier quelques actions à mettre en place pour optimiser la vaccination des patients traités par chimiothérapie en oncologie digestive.

Premièrement, il en ressort qu'il est difficile de diffuser des informations par courriel, malgré plusieurs relances, les résultats de notre questionnaires sont peu nombreux, peut-être par manque d'intérêt du sujet ou manque de temps des médecins.

Deuxièmement, si les médecins spécialistes semblent être intéressés par la démarche d'initier cette vaccination, le moment le plus opportun pour la mettre en place ne fait pas l'unanimité et doit être fait au cas par cas en fonction du service ce qui fait varier les schémas vaccinaux. Enfin, les médecins spécialistes interrogés semblent souhaiter participer à cette vaccination, en donnant une information orale et/ou écrite aux patients et en faisant le lien avec les médecins traitants.

4. Expérimentation dans le service d'oncologie digestive du CHU de Toulouse

Afin d'optimiser la vaccination des patients du service d'oncologie digestive du CHU de Rangueil, nous avons créé un flyer en collaboration avec l'équipe d'oncologie et du Professeur Guillaume Martin-Blondel du service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) (Annexe 9). Nous avons également remis aux services un document plus complet permettant de répondre aux questions des médecins traitants sur les autres vaccinations (Annexe 10).

Actuellement, l'équipe pharmaceutique du pôle Digestif en collaboration avec les équipes d'oncologie médicale réfléchissent au meilleur canal de communication pour diffuser cette information auprès des médecins traitants : flyer remis par le patient à leur destination, envoi avec le courrier d'hospitalisation, mail sécurisé... afin que la vaccination puisse être

réalisée par les médecins traitants qui sont ceux qui assureront le suivi à long terme des patients et ainsi les rappels vaccinaux...

Une évaluation de l'efficacité du mode de transmission choisi sera essentielle pour garantir une optimisation de la couverture vaccinale de ces patients immunodéprimés.

Conclusion

Les patients atteints de tumeurs solides digestives ont un risque infectieux plus élevé que la population générale de par leur pathologie cancéreuse et leur traitements cytotoxiques. La vaccination est un des moyens de prévention dont disposent les médecins à l'heure actuelle. Bien que des recommandations spécifiques existent et qu'elles soient facilement accessibles, elles ne sont pas toujours suffisantes pour permettre une mise en œuvre systématique de cette vaccination.

Les patients sous chimiothérapie présentent des profils différents et bien souvent le médecin doit évaluer la situation au cas par cas. Le médecin spécialiste, en connaissance de l'histoire de la maladie de son patient et des risques, est en mesure de donner au médecin traitant le bon protocole vaccinal pour son patient.

En effet, si le médecin oncologue semble considérer que cette vaccination fait partie de la prise en charge globale de son patient en oncologie, il doit agir en coopération avec le médecin généraliste qui est le pivot des mesures de prévention telle que la vaccination.

Cette liaison avec la ville doit se mettre en place rapidement, car certaines de ces vaccinations pourront être réalisées avant le début de la chimiothérapie, et d'autres, en cours de traitement. Enfin l'altération du système immunitaire après le traitement doit également être pris en compte pour réaliser les rappels nécessaires.

Un manque de communication à ce sujet semble être un frein à la prescription des vaccins par les médecins généralistes, d'autant plus que ce dernier devra parfois convaincre le patient de l'utilité de ces mesures dans un contexte de forte défiance envers la vaccination. Il faut donc veiller à introduire cette vaccination dans le parcours de soin du patient traité par chimiothérapie en délivrant une information systématique et claire dans le cadre de la coopération entre ville et hôpital.

Annexe 1 : Synthèse des résultats issus de « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim »

Localisation	Survie à un an	Survie à 5ans	Tendance ces dernières années
Oesophage	EUROCARE-4 Sur 51 499 cas diagnostiqués entre 1995 et 1999 la survie à 1ans était de 33,4% .	EUROCARE-4 Sur 51 499 cas diagnostiqués entre 1995 et 1999 la survie à 5ans était de 9,8% .	Amélioration de la survie car amélioration de la détection et des techniques de prise en charge.
Estomac	Survie nette à 1an entre 2005 et 2010 : 53%	EUROCARE-4 Survie à 5ans 30% en Europe du Sud. En France 22 à 25% .	Peu d'amélioration survie à 5ans mais baisse de l'incidence (lié à la détection H.P, prévention tabac alcool).
Intestin grêle	Survie nette à 1an sur la période 2005 à 2010 était de 76% .	Survie nette observée sur la période 2005-2010 à 5ans était de 52% .	Amélioration de la survie à 1an (+6% en 2005-2010, et +11% à 5ans)
Côlon	Survie nette à un an à 80%	Survie nette observée 5ans après le diagnostic entre 2005 à 2010 était de 60% . d'après EUROCARE 5 le taux de survie à 5ans en Europe était de 57%.	On observe ces dernières années une tendance à l'amélioration de la survie nette à 1an, 5ans, et 10ans grâce à l'amélioration de la prise en charge de ce cancer et son dépistage.
Rectum	Survie à un an de 83% pour les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010.	La survie nette observée à 5ans après le diagnostic était de 59% entre 2005 et	On observe une amélioration de cette survie au

		2010. EUROCARE 5 : en Europe en moyenne 56% sur période de 2000 à 2007.	cours du temps démontrant les progrès dans la prise en charge de cette pathologie.
Foie	Survie nette à 1an 46% entre 2005 et 2010.	La survie nette à 5ans était de 15% entre 2005 et 2010. La survie relative en Europe à 5ans de 12%.	Amélioration de la survie à 1an (30% en 1989-93 à 46% à 2005-2010) en raison d'une amélioration du dépistage accessible à des traitements.
Voie biliaire	Survie nette à 1an de 44% entre 2005-2010	La survie nette 5ans après diagnostic entre 2005 et 2010 était de 17% .	-
Pancréas	Survie nette à 1an 32% entre 2005 et 2010.	La survie nette à 5ans était de 8% entre 2005 et 2010. Pas de différence de survie en France par rapport au reste de l'Europe.	Amélioration du pronostic car meilleure prise en charge opératoire, identification facteur de risque etc.

Annexe 2 : (80)

Tableau 4 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG 	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rougeole-oreillons-rubéole 	<p>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après l'arrêt en cas de tumeur solide ou 6 mois en cas d'hémopathie maligne.</p> <p>Après un délai de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, chez l'enfant et l'adulte nés après 1980 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant reçu une vaccination complète avant traitement : 1 dose supplémentaire ; - non préalablement vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose : schéma général à 2 doses séparées d'au moins un mois.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Varicelle 	<p>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.</p> <p>Après un délai de 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immuns, la vaccination est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - systématiquement chez les patients à risque de rechute ; - selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés guéris.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rotavirus 	<p>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie. Non recommandé à distance de la chimiothérapie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grippe saisonnière (vaccin vivant nasal atténué) 	<p>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent et pour son entourage.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fièvre jaune 	<p>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent. Pourra être réalisé après un délai minimal de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.</p>

VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
<p>➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPCa)</p>	<p>Chez le nourrisson Vaccination par un schéma renforcé 3+1 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p>Chez l'enfant et chez l'adulte 1 dose supplémentaire devra être administrée 3 mois (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie.</p>
<p>➤ Haemophilus influenzae de type b</p>	<p>En cours de chimiothérapie Pas d'indication spécifique.</p> <p>A distance de la chimiothérapie Une injection de rappel chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes à risque (asplénie).</p>
<p>➤ Hépatite B</p>	<p>En cours de chimiothérapie Vaccination des patients à risque d'exposition au VHB avec un contrôle du titre des anticorps 4 semaines après la dernière injection.</p> <p>A distance de la chimiothérapie 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, une injection de rappel chez les personnes à risque (voir recommandations générales).</p>
<p>➤ Méningocoque conjugué</p>	<p>En cours de chimiothérapie Pas d'indication spécifique.</p>
<p>- Méningocoque C</p>	<p>A distance de la chimiothérapie 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, tous les patients âgés de 2 à 24 ans, vaccinés ou non, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué méningocoque C.</p>
<p>- Méningocoque B</p>	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnes des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque ; - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment par éculizumab (Soliris®) ; - les personnes porteuses d'un déficit en properdine ; - les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; - les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

<p>- Méningocoque A,C,Y,W</p>	<p>A partir de l'âge de 1 an en fonction de l'AMM des vaccins, si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; - voyageur en zone à risque. <p>Schéma : 2 doses administrées à au moins 8 semaines d'intervalle.</p>
<p>➤ Pneumocoque</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>En cours de chimiothérapie</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans .</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. - 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)</p> <p>Vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés</p> <p>1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.</p> <p>A distance de la chimiothérapie : 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie</p> <p>Chez les enfants âgés de moins de 5 ans ayant une vaccination complète avant la chimiothérapie :</p> <p>1 dose de vaccin conjugué.</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 5 ans non vacciné antérieurement</p> <p>Vaccination selon le schéma vaccinal normal.</p> <p>Les sujets âgés de plus de 2 ans et présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent dans un délai minimum de 2 mois.</p>

<p>➤ Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</p>	<p>En cours de chimiothérapie et dans les six mois suivant son arrêt Vaccin grippal inactivé recommandé à l'automne et en période épidémique chez les patients âgés de plus de 6 mois avec un schéma vaccinal adapté à l'âge.</p> <p>Chez l'enfant - 2 doses à 1 mois d'intervalle en cas de primo-vaccination jusqu'à l'âge de 8 ans (demi-dose jusqu'à 36 mois); - 1 injection annuelle à partir de l'âge de 9 ans et pour les rappels.</p> <p>Chez l'adulte 1 injection annuelle.</p> <p>Avis d'expert : une revaccination réalisée à au moins 1 mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore en traitement par chimiothérapie.</p>
<p>➤ Hépatite A</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>
<p>➤ Papillomavirus humains</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>

Annexe 3 : Recommandations Calendrier Général 2019 (65)

<p>ROR</p>	<p>Personnes vivant avec le VIH</p> <p>Ci si : CD4<25% (nourrison de moins de 12 mois) CD4<20% (nourrison et enfant entre 12 et 35 mois) CD4<15% (enfant entre 36 et 59 mois) CD4<200/mm3 (Au-delà de 5 ans)</p> <p>Lorsque les taux de CD4 autorisent la vaccination : - Nourrison entre 12 et 24 mois : 1ère dose à 12 mois, 2ème dose entre 16 et 18 mois. - Adulte et enfant de plus de 2 ans : vaccination des sujets non immunisés (étiologie systémique), 2 doses de ROR à au moins un mois d'intervalle. - Femme en âge de procréer : vaccination des femmes non immunisées contre la rubéole (étiologie préalable)</p> <ul style="list-style-type: none"> • si immunisée contre la rougeole : 1 dose de ROR • non immunisée contre la rougeole : 2 doses de ROR <p>Précautions : vérifier l'absence de grossesse et contraception pendant 2 mois après vaccination.</p>	<p>Personnes traitées par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne</p> <p>Ci au cours de la chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après l'arrêt (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie maligne)</p> <p>Au-delà d'un délai de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie chez l'enfant et l'adulte né après 1980 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préalablement vacciné avec 2 doses de ROR : 1 dose supplémentaire de ROR. - Non préalablement ou incomplètement (1 seule dose de ROR) vacciné : 2 doses avec un délai d'au moins 1 mois entre les 2 doses. 	<p>Personnes traitées par corticoïdes</p> <p>Ci dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adulte recevant > 10 mg d'équivalent-prédisone par jour, depuis plus de 2 semaines. - Enfant (moins de 10 kg) recevant > 2 mg/kg d'équivalent-prédisone par jour - et l'au-delà d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent. - Enfants de plus de 10 kg recevant > 20 mg par jour depuis plus de 2 semaines. <p>- Toutefois la vaccination reste possible dans ces situations si la corticothérapie est prescrite depuis moins de 2 semaines (sauf pour les bulles de corticoïdes qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent.)</p> <p>La vaccination sera donc, si possible, réalisée avant la mise en route du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination possible avec une corticothérapie sur prolongés inférieurs aux doses ci-dessus.
<p>Varicelle</p>	<p>Ci si : CD4<25% (nourrison de moins de 12 mois) CD4<20% (nourrison et enfant entre 12 et 35 mois) CD4<15% (enfant entre 36 et 59 mois) CD4<200/mm3 (Au-delà de 5 ans)</p> <p>Lorsque les taux de CD4 autorisent la vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adolescent et adulte (étiologie systémique) : 2 doses espacées de 4 à 8 semaines - Femmes en âge de procréer : la grossesse doit être évitée dans les 2 mois suivant la vaccination. 	<p>Ci en cours de chimiothérapie et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.</p> <p>Après un délai de 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immunisés, la vaccination est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systématiquement chez le sujet à risque de rechute - Conformément aux recommandations du calendrier des vaccinations pour les sujets considérés guéris. 	<p>Ci dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adulte recevant > 10 mg d'équivalent-prédisone par jour, depuis plus de 2 semaines. - Enfant (moins de 10 kg) recevant > 2 mg/kg d'équivalent-prédisone par jour - et l'au-delà d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent. - Enfants de plus de 10 kg recevant > 20 mg par jour depuis plus de 2 semaines. <p>- Toutefois la vaccination reste possible dans ces situations si la corticothérapie est prescrite depuis moins de 2 semaines (sauf pour les bulles de corticoïdes qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent.)</p> <p>La vaccination sera donc, si possible, réalisée avant la mise en route du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination possible avec une corticothérapie sur prolongés inférieurs aux doses ci-dessus.



Ci : contre-indiqué

4.5.2 Vaccination des catégories de personnes immunodéprimées suivantes : patients infectés par le VIH, personnes traitées par chimiothérapie, personnes recevant une corticothérapie

	Personnes vivant avec le VIH	Personnes traitées par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	Personnes traitées par corticoïdes
BCG	CI	CI	CI
DTCP	Schéma renforcé chez le nourrisson : Primo-vaccination à 3 doses (M2, M3, M4) et rappel à 11 mois . Rappel à 6 ans (DTCaP), 11-13 ans (DTCaP), 25 ans (DTCaP) puis tous les 10 ans (DTCP) .	- En cours de chimiothérapie , il n'y a pas d'indication à la vaccination sauf cas particuliers. - A distance de la chimiothérapie , une injection d'un vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire sera administrée systématiquement trois mois (tumeur solide) ou six mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie. En fonction de l'histoire vaccinale et de l'âge du patient, une ou plusieurs doses supplémentaires pourront être nécessaires pour mettre à jour les vaccinations.	Schéma renforcé chez le nourrisson : Primo-vaccination à 3 doses (M2, M3, M4) et rappel à 11 mois . Rappel à 6 ans (DTCaP), 11-13 ans (DTCaP), 25 ans (DTCaP) puis tous les 10 ans (DTCP) .
Fèvre jaune	CI si : CD4 < 25% (nourrisson de moins de 12 mois) CD4 < 20% (nourrisson et enfant entre 12 et 35 mois) CD4 < 15% (enfant entre 36 et 59 mois) CD4 < 200/mm3 (Au-delà de 5 ans) Obligatoire pour les résidents du département de Guyane en l'absence de CI : 1 injection.	CI au cours de la chimiothérapie et dans les 6 mois suivants.	CI Vaccination à réaliser si possible avant mise en route du traitement.
Grippe injectable	Recommandé lors de la campagne de vaccination : 1 dose annuelle chez l'adulte, 2 doses chez l'enfant de 6 mois à 6 mois à 9 ans selon l'AMM (voir chapitre 2.4).	Recommandé lors de la campagne de vaccination : 1 dose annuelle chez l'adulte, 2 doses chez l'enfant de 6 mois à 9 ans selon l'AMM (voir chapitre 2.4) Sujet en cours de traitement : re-vaccination, 1 dose à 1 mois si vaccination en début de saison.	Recommandé lors de la campagne de vaccination : 1 dose annuelle chez l'adulte, 2 doses chez l'enfant de 6 mois à 9 ans selon l'AMM (voir chapitre 2.4)
Hépatite A	Indiqué chez le patient non immunisé (facteurs de risque infection VHB ou VHC, maladie chronique du foie, HSH, voyageurs en zone d'endémie). Réaliser un contrôle d'anticorps anti-WHA (IgG) 1 à 2 mois après la 2 ^{ème} injection.	Idem population générale.	Idem population générale.
Hépatite B	Recommandé pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB : - Enfant non antérieurement vacciné : 2 injections espacées d'un mois, rappel 6 à 12 mois plus tard . - Adulte non antérieurement vacciné : 3 injections à 40 µg d'antigènes (double dose d'Engerix B20) espacées d'un mois, 4 ^{ème} dose, 6 mois après la première dose. Réaliser un contrôle d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois/an, injection de rappel si AC anti-HBs < 10 UI/mL.	En cours de chimiothérapie : - Vaccination des sujets à risque d'exposition au VHB avec contrôle du titre des anticorps 4 semaines après la dernière injection. A distance de la chimiothérapie : 1 injection de rappel chez les personnes à risque (voir chapitre 2.7), 6 mois après la chimiothérapie.	Idem population générale.

	Personnes vivant avec le VIH	Personnes traitées par chimiothérapie pour tumeur solide ou hématopathie maligne	Personnes traitées par corticoïdes
Haemophilus influenzae b	<p>Schéma renforcé chez la nourrisson : Primovaccination à 3 doses (M2, M3, M4) et rappel à 11 mois.</p>	<p>Une injection de rappel chez l'enfant de moins de 5 ans à distance de la chimiothérapie.</p> <p>Pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie.</p>	<p>Schéma renforcé chez le nourrisson : Primovaccination à 3 doses (M2, M3, M4) et rappel à 11 mois.</p>
Infection invasive à méningocoque	<p>- Vaccination contre le méningocoque de séro-groupe C</p> <ul style="list-style-type: none"> nourrisson : recommandée : 1 dose à 5 mois, rappel à 12 mois. Au-delà de 12 mois et jusqu'à 24 ans: 2 injections espacées de 6 mois. <p>- Autres sérogroupes selon les recommandations (2.18).</p>	<p>méningocoque de séro-groupe C :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie -1 dose de vaccin 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour les patients de 1 à 24 ans quels que soient les antécédents vaccinaux vis-à-vis de cette vaccination. -Autres sérogroupes selon les recommandations (2.18). 	<ul style="list-style-type: none"> Méningocoque C (selon population générale) -Autres sérogroupes selon les recommandations (2.18).
Pneumo coque	<p>Schéma renforcé chez la nourrisson :</p> <ul style="list-style-type: none"> Primovaccination à 3 doses avec le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Enfants à partir de 2 ans et adultes : le schéma de vaccination ultérieure est détaillé au chapitre 2.11 	<p>En cours de chimiothérapie</p> <p>Avant 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> Primovaccination à 3 doses avec le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Entre 2 et 5 ans: 2 doses de VPC13 à 2 mois d'intervalle suivi après 2 mois d'une dose de VPP23 <p>Après 5 ans (y compris adultes): 1 dose de VPC13 suivie après 2 mois d'une dose de VPP23</p> <p>3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfants de moins de 5 ans complètement vaccinés avant la chimiothérapie : 1 dose de VPC13 non vaccinés : Vaccination selon le schéma normal (2 doses de VPC13 puis après au moins 2 mois une dose de VPP23) 	<p>Schéma renforcé chez le nourrisson :</p> <ul style="list-style-type: none"> Primovaccination à 3 doses avec le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Enfants à partir de 2 ans et adultes : le schéma de vaccination ultérieure est détaillé au chapitre 2.11
Papillomavirus	<p>Recommandations chez les garçons et filles de 11 à 19 ans révolus avec un schéma à 3 doses.</p>	<p>Recommandations chez les garçons et filles de 11 à 19 ans révolus avec un schéma à 3 doses.</p>	<p>Recommandations chez les garçons et filles de 11 à 19 ans révolus avec un schéma à 3 doses.</p>

Annexe 4 : Fiche d'annonce médicale

 Comité de Coordination en Cancérologie	FICHE DE CONSULTATION D'ANNONCE Temps médical	 Hôpitaux de Toulouse
NOM DU MEDECIN : DATE :		
INFORMATIONS SUR LE PATIENT :		
Nom du patient : Taille : Poids :		
Prénom : Date de naissance :/...../.....		
Téléphone : Mobile :		
ATCD :		
Allergie(s) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Préciser :		
Traitement habituel :		
Localisation néoplasique :		
CHIRURGIE : chirurgien : Dr. oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, indiquer le type de chirurgie		
Pose de PAC à prévoir : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Anticoagulant : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
ANATOMO-PATHOLOGIE :		Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
RADIOTHERAPIE : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> , quand :		
CHIMIOOTHERAPIE : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> , si oui quel type Néo-adjuvant <input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> Palliatif <input type="checkbox"/> 1 ^{ère} ligne <input type="checkbox"/> 2 ^{ème} ligne <input type="checkbox"/> Préciser la chimiothérapie		
Périodicité : toutes les semaines <input type="checkbox"/> tous les 15 j <input type="checkbox"/> toutes les 3 sem (21j) <input type="checkbox"/> Nbre total de cures :		
Fiche de Consultation d'Annonce Médicale – Version Mai-2011		

BILAN D'ÉVALUATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE: oui non , à partir de cures de chimiothérapie
TDM ECHO ABDO RX THORAX MARQUEURS TUMORAUX
AUTRE : préciser.....

ESSAI CLINIQUE : oui non , si oui
lequel.....

patient informé : oui non / consentement remis : oui non / signé: oui non

MOTS UTILISES	Médecin	Patient	Accompagnant(s)
Cancer (diagnostic établi)			
Possibilité de cancer			
Tumeur			
Néoplasie			
Maladie grave			
Lésion			
Kyste			
Nodule			
Grosseur			
Inflammation			
Oncologue / cancérologue			
Discussion en RCP			
Stade d'évolution			
Métastase			
Pronostic			
Guérison			
Echappement thérapeutique			
Récidive			
Mort / fin de vie			
Handicap			
Douleur / souffrance			
Angoisse			
Peur			
Dépression			
Fatigue			
Biopsie			
Exérèse / chirurgie			
Chirurgie			
Chimiothérapie			
Radiothérapie			
Palliatif / traitement symptomatique seul			
Proposition d'un second avis			
Port-à-cath			
Aplasia			
Fièvre			
Alopécie			
Diarrhée			
Brûlure			
Nausées/vomissements			
Infection			
Conséquences sexuelles			
Conséquence sur la fertilité			
Incontinence			

LE PATIENT		
Connaît le diagnostic de la maladie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Connaît le pronostic de la maladie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

LA FAMILLE (ou la personne de confiance)		
Connaît le diagnostic	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Connaît le pronostic	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
En a-t-elle parlé avec le patient	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
En a-t-elle parlé à l'équipe	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

IDENTIFICATION DES BESOINS		
EVALUATION DE LA DOULEUR		
Douleur physique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Proposition d'un traitement antalgique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, lequel ? :		
Nécessité de consultation algologie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
PROPOSITION DE CONSULTATION AVEC UNE DIETETICIENNE		
Oui	<input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
PROPOSITION DE CONSULTATION AVEC UN KINESITHEPEUTE		
Oui	<input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

EXAMENS A PROGRAMMER ou CONSULTATION A PREVOIR	RDV le	Patient prévenu
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Consultation d'annonce paramédicale - proposée : oui non **- acceptée :** oui non
 - Prévues le : - Patient prévenu : oui non

Annexe 5 : PPS



Hôpital de Toulouse

PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SOINS



Madame, née le 08/09/1946, âgée de 70 ans

8693 ONCO MEDICALE (09/06/17 10:53 - 09/06/17 21:35)

Passage EM

Médecin traitant

Médecin Référent

IDE d'annonce

Equipe soignante référente

Date RCP

Organe atteint

Psychologue

Assistante Sociale

Equipe Mobile Soins Support - Douleur 05 61 77 66 30

Type pathologie

Début du traitement

Programme de soins

Traitement(s)/Surveillance

Semaines

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nature

Lieu

Dates

Médecin

Précisions

Téléphone

Remis au patient le :

Par le Docteur :

Assisté de :

IDE :

Patient accompagné par

Ce programme est un plan général établi à un moment précis de votre prise en charge. Il pourra être modifié, adapté ou remplacé en fonction des résultats de vos bilans et de votre tolérance aux traitements.


10

Documents remis

<input type="checkbox"/> Programme personnalisé de soins (PPS)	<input type="checkbox"/> Fiche patient - effets secondaires	<input type="checkbox"/> Fiche chambre implantable
<input type="checkbox"/> Plaquette d'information spécifique	<input type="checkbox"/> Note information Photoprotection externe	<input type="checkbox"/> Compte Rendu RCP
<input type="checkbox"/> Lettre au médecin traitant	<input type="checkbox"/> Cahier de liaison du patient	<input type="checkbox"/> Contacts utiles
<input type="checkbox"/> Documents informations examens complémentaires	<input type="checkbox"/> Livret d'accueil CHU	<input type="checkbox"/> Livret d'information dispositif d'annonce Pôle Voies Respiratoires
<input type="checkbox"/> Fiche d'information Epilepsie/Conduite auto		<input checked="" type="checkbox"/>

Associations de patients

Annexe 6 : Fiche de consultation d'annonce Paramédical

FICHE DE CONSULTATION D'ANNONCE Temps paramédical	 Hôpitaux de Toulouse															
ETIQUETTE DU PATIENT 020720004 B S S: T:	INFIRMIERE Date consultation 20/04/2017 Heure début Heure fin															
ENTOURAGE <input checked="" type="radio"/> Présent <input type="radio"/> Absent <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> ami(e)</td> <td><input type="checkbox"/> concubin</td> <td><input type="checkbox"/> concubine</td> <td><input type="checkbox"/> enfant(s)</td> <td><input type="checkbox"/> frère</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> mère</td> <td><input type="checkbox"/> parents</td> <td><input type="checkbox"/> père</td> <td><input type="checkbox"/> soeur</td> <td><input type="checkbox"/> sous tutelle</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> épouse</td> <td><input type="checkbox"/> époux</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Précisions		<input type="checkbox"/> ami(e)	<input type="checkbox"/> concubin	<input type="checkbox"/> concubine	<input type="checkbox"/> enfant(s)	<input type="checkbox"/> frère	<input type="checkbox"/> mère	<input type="checkbox"/> parents	<input type="checkbox"/> père	<input type="checkbox"/> soeur	<input type="checkbox"/> sous tutelle	<input type="checkbox"/> épouse	<input type="checkbox"/> époux			
<input type="checkbox"/> ami(e)	<input type="checkbox"/> concubin	<input type="checkbox"/> concubine	<input type="checkbox"/> enfant(s)	<input type="checkbox"/> frère												
<input type="checkbox"/> mère	<input type="checkbox"/> parents	<input type="checkbox"/> père	<input type="checkbox"/> soeur	<input type="checkbox"/> sous tutelle												
<input type="checkbox"/> épouse	<input type="checkbox"/> époux															
MEDECIN REFERENT MOTIF DE LA CONSULTATION <input type="checkbox"/> 1ère prise en charge <input type="checkbox"/> Récidive <input type="checkbox"/> Modification thérapeutique <input type="checkbox"/> Post-opératoire <input type="checkbox"/> Essai clinique																
Médecin Traitant lors de la consultation Dr _____ IDÉ Domicile (Coordonnées - Téléphone) Laboratoire (Coordonnées - Téléphone)																
VIE SOCIO-PROFESSIONNELLE Situation professionnelle Activité <input type="checkbox"/> Arrêt de travail pendant le traitement <input type="checkbox"/> Mi-temps thérapeutique <input type="checkbox"/> Couverture sociale <input type="checkbox"/> Sans couverture sociale <input type="checkbox"/> Mutuelle <input type="checkbox"/> CMU <input type="checkbox"/> Aide Médicale Précisions AGE DU PATIENT AGE <input type="radio"/> > 75 ans <input type="radio"/> <75 ans																

VIE SOCIALE

Environnement familial/social

Enfants

Petits-enfants Amis Voisins Animaux

Autres personnes à charge (personnes âgées, handicapées...)

Contact amicaux/activités culturelles/sportives au cours 12 derniers mois

Habitat

Urbain Rural Maison Appartement Etage

Hébergement familial amical sans Autre

ACCUEIL DU PATIENT

Etat émotionnel

abattement acceptation / adhésion au traitement anxiété colère combativité

culpabilité déni dérision euphorie mutisme

négation peur pleurs sidération

Précisions

Le patient parle de son histoire personnelle

De l'histoire de sa maladie

Expression d'un ressenti

communication adaptée communique peu difficultés liées à la langue logorrhée

Souhaits exprimés par le patient

Comportement de l'entourage si significatif

Le patient exprime ses craintes par rapport

à la maladie aux traitements aux effets secondaires les plus courant du traitement

à son travail à son environnement familial à l'annonce à la famille/enfants

à la sexualité/fertilité à ses loisirs, ses activités à son image corporelle

Précisions craintes

Reformulation et Evaluation des connaissances du patient par rapport à la maladie

Le patient a retenu et compris les termes utilisés par le médecin Oui Non

Le patient a besoin de compléments Oui Non

Le patient doit être réorienté vers le médecin Oui Non

Information sur le traitement	Compréhension patient	Nécessité d'explications IDE	Documents explicatifs remis
Durée/Rythme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mode d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chambre implantable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diffuseur/cadd1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prémédication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Effets secondaires principal	Compréhension patient	Nécessité d'explications IDE	Documents explicatifs remis
Asthénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausées/Vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mucite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhée/Constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutropénie/thrombopénie/anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aphonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome infectieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Effets secondaires plus spécifiques	Compréhension patient	Nécessité d'explications IDE	Documents explicatifs remis
Syndrome mains / pieds	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paresthésies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alopécie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensibilité au froid (paresthésies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome grippal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acné / lésions cutanées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Problème cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxicité unguéale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Majoration de la toux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rusch cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres effets secondaires

IDENTIFICATION DES BESOINS

Douleur Oui Non

Prise en charge diététique

Taille cm Poids de base kg Poids actuel kg Dénutrition Surpoids

Régime spécial Oui Non Appétit Diminué Augmenté Inchangé Nbre de repas/j

Symptômes

aphtes constipation diarrhée dysphagie
 dégoût inappétence nausées vomissements

Activités quotidiennes Habituelles Diminuées Repos au fauteuil alitement

Information du soutien psychologique

Souhait de rencontrer une psychologue Oui Non

Information sur consultation psycho-oncologie Oui Non

Information du rôle de la psychologue

Offre d'un temps de parole avec le respect de la confidentialité

- Pour évoquer la maladie, les traitements, et les répercussions
- Pour être aidé sur la manière de parler de la maladie à ses proches (enfants, parents, ...)
- Pour exprimer son ressenti, ses difficultés, ses angoisses...
- Pour aborder des questions existentielles soulevées par la maladie

Proposition de consultation psychologue Oui Non

Acceptation du patient **Refus du patient**

Consultation prévue le

Commentaire (soutien psychologique)

Prise en charge sophrologie Angoisse/anxiété Trouble du sommeil Nausées

Prise en charge sociale

Garde des enfants Ménage Repas Courses

Convalescence

- Retour à domicile possible Aide possible de l'entourage Maison de repos à prévoir :
- Aide à domicile à prévoir

Prise en charge socio-esthétique

Sécheresse cutanée Acne, lésion cutanée

ORIENTE VERS

Assistante Sociale Psychologue Equipe douleur Sophrologue
 Diététicienne Socio-esthéticienne Stomathérapeute Autre Orientation

MOTS PRONONCES	Médecin	IDE	Patient	Accompagnant(s)
Cancer (diagnostic établi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Néoplasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 stades : rassurant, intermédiaire et....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ganglion sentinelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Curage ganglionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lambeaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cicatrisation dirigée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 temps opératoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oncologue / cancérologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discussion en RCP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade d'évolution	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métastase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pronostic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guérison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echappement thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Récidive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mort / fin de vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handicap	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur physique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur morale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angoisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dépression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exérèse / chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chimiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chimiothérapie adjuvante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PDT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palliatif / traitement symptomatique seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Port-à-cath	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aplasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alopécie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausées/vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conséquences sexuelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conséquence sur la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Concomitant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Règles de radio-protection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proposition d'un second avis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soins Intensifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Drains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thoracotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thoracoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vidéoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumectomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilobectomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lobectomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOCUMENTS REMIS AU PATIENT

PPS

Fiches chambres implantables

Document d'information et cahier de suivi

Coordonnées des référents (médecin, IDE, Sec)

Autres documents

REMARQUES

Folfox®

Troubles et effets indésirables

Voici quelques informations complémentaires susceptibles de diminuer votre inquiétude en cas d'apparition d'effets indésirables dus au **Folfox®**. Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des personnes. Ils vous sont décrits par ordre chronologique de leur survenue possible.

Vous allez rentrer à votre domicile avec un dispositif de type diffuseur ou pompe électronique.
Vous devrez faire appel à votre infirmière libérale pour retirer l'appareil. À votre sortie une ordonnance et un kit nécessaire à l'ablation de l'aiguille et au rinçage de votre site d'injection vous seront remis pour votre infirmière.

✓ REACTION AU FROID

■ Hypersensibilité

- au niveau des mains et des pieds, majorée au contact du froid.
- au niveau de la gorge lors de l'absorption de liquide froid.

Nos conseils

- portez des gants
- évitez le contact direct avec le froid.
- évitez l'absorption d'aliments et boissons trop froids pendant environ 48h

✓ NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Ils peuvent persister durant 72h. Ils sont considérablement réduits avec les traitements anti-nauséeux administrés le jour de la chimiothérapie et prescrits pour le retour à domicile. Certains anti-nauséeux peuvent provoquer un ralentissement du transit et quelques maux de tête.

- ▶ **Si les troubles persistent :**
→ **appelez votre médecin traitant**

Nos conseils

◆ Fractionnez vos repas

Les nausées sont parfois plus importantes lorsque vous avez l'estomac vide et manger peut les faire disparaître. Vous pouvez prendre de petits repas tout au long de la journée, ceci est parfois mieux toléré que de consommer trois repas traditionnels.

Exemples :

- prenez un petit déjeuner selon votre appétit (c'est souvent le repas le plus apprécié)
- à la collation de 10 heures : prenez un entremets ou un fruit ou un morceau de fromage avec du pain
- à midi : prenez un repas composé de deux ou trois aliments en petite quantité
- dans l'après-midi : prenez un laitage ou une barre de céréales, des biscuits, un fruit, une compote...
- au dîner : prenez un repas composé de deux ou trois aliments en petite quantité
- dans la soirée : buvez une tisane avec des biscuits

◆ Fractionnez également vos prises de boissons

La prise d'eau gazeuse ou de sodas en cas de nausées peut parfois en diminuer l'intensité. Essayez de boire 1,5 l de liquide sur la journée.

◆ Ecoutez vos envies

Des aliments que vous aimiez sont susceptibles de vous écœurer. Ainsi, vos prises alimentaires peuvent s'orienter vers des plats sucrés ou inversement vers des plats salés.

◆ Préférez les plats froids ou tièdes aux plats chauds

Ils sont moins odorants et peuvent représenter pour vous un confort. L'industrie agroalimentaire propose aujourd'hui de nombreux plats prêts à l'emploi qui peuvent vous dépanner, par exemple des salades à base de crudités, de pommes de terre, de riz ou de pâtes, du poulet froid, du rôti froid, etc....

◆ En cas de nausées

Eviter la position allongée

✓ DIARRHÉE

Ce symptôme se caractérise par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, de plus de 3 épisodes par jour. Il peut s'accompagner de douleurs abdominales de type coliques.



Pensez à noter les différents effets secondaires rencontrés pour en parler à votre oncologue lors de votre prochaine consultation

→ Vous serez peut-être amené à adapter votre régime alimentaire en fonction du transit intestinal.

→ **Si le symptôme persiste :**
→ **appelez votre médecin traitant**

Nos conseils

- Privilégiez les aliments pauvres en fibres
- Buvez fréquemment des boissons non gazeuses (2 l d'eau/jour)
- Multipliez les petits repas dans la journée

- Évitez :
- les excitants (café)
 - les aliments épicés
 - les sauces et les fritures
 - les légumes crus
 - les fruits crus et jus de fruits avec pulpe
 - les légumes à fibres (poireaux, chou, oignons, salais, oïleri)
 - les graines (lentilles, haricots secs, pois cassés, fèves)
 - le pain complet
 - les boissons gazeuses
 - le lait et les laitages (yaourts, petits suisses, fromage blanc...)
 - les fromages fermentés (camembert, brie, roquefort...)

→ Introduisez dans votre alimentation progressivement des aliments pauvres en fibres :

- riz
- pommes de terre
- pâtes
- semoule
- carottes
- bananes
- gelée de coing
- pain blanc et biscottes

✓ ATTEINTE DE MUQUEUSE : MUCITE

Elle correspond surtout à une agression de la muqueuse buccale, voire de tout le tube digestif (jusqu'à l'anus) et se présente sous forme d'aphtes ou d'irritation des muqueuses.

Elle est responsable de douleurs et peut gêner l'alimentation.

Elle atteint rarement la sphère génitale.

Nos conseils

- Évitez :
- les plats trop chauds
 - les plats trop froids
 - les plats trop salés
 - les plats trop sucrés
 - les plats acides et épicés
 - les aliments favorisant les aphtes (noix, gruyère, peau des fruits...)

Les soins sont locaux : les bains de bouche prescrits sont essentiels, et doivent être répétés plusieurs fois par jour à distance des repas.

→ **Si ces aphtes vous empêchent de vous alimenter :**
→ **appelez votre médecin traitant**

✓ ATTEINTE DES CELLULES SANGUINES

→ **Diminution des globules blancs** servant à la lutte contre les infections

Ne prenez pas tous les jours votre température. Prenez-la uniquement si vous sentez fiévreux, au niveau de l'aisselle et/ou de l'oreille (l'anus est à éviter en raison d'un risque de plaies et d'infections).

- **réjouir 0,5°C au résultat obtenu**
- **Si votre température...** est supérieure ou égale à 38,5° durant 2h et que cette fièvre est isolée ou associée :
 - à des signes généraux (frissons, sueurs)
 - à des signes récemment apparus (brûlures urinaires, douleurs abdominales, plaies, abcès dentaire)

→ **appelez SANS DÉLAI votre médecin traitant**

→ **Diminution des plaquettes** favorisant les saignements

Exemples :
→ les saignements de nez sont fréquents mais non alarmants
→ les saignements des gencives sont aussi fréquents

Nos conseils

- Utilisez une brosse à dents à poils souples
- **Si vous constatez...** l'apparition de façon spontanée :
 - de bleus
 - de petits points rouges essentiellement au niveau des jambes.
- **appelez votre sans délai méde cin traitant**

⚠ Si vous devez bénéficier de soins dentaires, informez votre praticien. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire sans avis médical. Les injections intra musculaires sont fortement déconseillées.

→ **Anémie :** diminution des globules rouges transportant l'oxygène aux tissus

- Cela peut se manifester par :
- un essoufflement à l'effort et/ou au repos
 - une majoration de la fatigue
 - des bourdonnements d'oreilles
- **Si ces symptômes apparaissent :**
→ **appelez votre médecin traitant**

✓ FATIGUE

Il est normal qu'à la suite de ce traitement, vous éprouviez une sensation de fatigue plus ou moins importante. Cela peut varier entre deux cycles et s'accumuler au fil des traitements.

- Il peut y avoir plusieurs causes :
- la maladie
 - la conséquence du traitement et ses effets secondaires
 - l'infection
 - la douleur
 - l'état psychologique dans lequel vous vous trouvez

La fatigue se définit comme une sensation désagréable accompagnée :
→ de difficultés à effectuer des efforts intellectuels ou physiques
→ de difficultés à effectuer de simples activités (préparer des repas, monter les escaliers, faire le ménage)
→ de changements d'humeur
→ de périodes d'irritabilité

Nos conseils

- donnez-vous des priorités
 - faites-vous plaisir
 - prévoyez des temps de repos
 - sachez déléguer certaines tâches à l'entourage ou aux professionnels d'aide à domicile
 - si vous pratiquez une activité physique, essayez de la maintenir
- **Si toutefois, cette fatigue devient trop invalidante :**
→ **informez-en votre médecin traitant**

✓ ATTEINTE DE LA SENSIBILITE DES EXTREMITES

Cette chimiothérapie peut entraîner des sensations au niveau des mains et/ou des pieds :

- des fourmillements
 - une diminution de la sensibilité
- Exemples :
- sensation de marcher sur du coton
 - diminution de la capacité à effectuer des gestes fins
 - difficulté à boutonner les vêtements

→ **Si ces symptômes apparaissent :**
→ **pensez à le signaler à votre oncologue lors de votre prochain rendez-vous**

✓ AUTRES EFFETS SECONDAIRES

L'exposition au soleil est fortement déconseillée

- Notre conseil
- écran total indice 50 indispensable
 - **Si d'autres réactions apparaissent :**
→ **appelez votre médecin traitant**

Venez à noter les différents effets secondaires rencontrés pour en parler à votre oncologue lors de votre prochaine consultation

Questionnaire vaccination

Dans le cadre d'une thèse d'exercice de Pharmacie dont le thème est « Vaccination et chimiothérapie pour les patients atteints de tumeurs solides en oncologie digestive » le Pr Rosine Guimbaud et moi-même souhaitons recueillir votre avis sur la pratique globale de la vaccination en oncologie et sa place dans la prise en charge du patient.

Ce questionnaire comporte 15 questions, le temps de réalisation est estimé à 10 minutes maximum.

Nous vous remercions d'avance pour votre collaboration.
Manon Goldzak étudiante en pharmacie

*Obligatoire

Vous êtes : *

- Interne
- Assistant/Chef de clinique
- PH
- PUPH/MCUPH
- Oncologue libéral
- Autre : _____

Lieu d'exercice : *

Votre réponse _____

Spécialité du service *

Votre réponse _____

5. Quelles sont les questions, relatives à la vaccination, les plus fréquemment formulées par vos patients au cours de leur prise en charge ?

Votre réponse _____

6. Lors de la prise en charge de vos patients, en prenant en compte les recommandations, pensez-vous les vaccins ci-dessous : *

	Indispensable	Important	Souhaitable	Facultatif
Antigrippal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antipneumococcique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anti-hépatite B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Varicelle/zona (si non immun)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vérification des vaccins obligatoires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autres :

Votre réponse _____

Annexe 8 : Questionnaire de vaccination

1. Considérez-vous que la vaccination fait partie de la prise en charge du patient par le médecin oncologue? *

- Oui
- Non

2. Dans votre pratique, êtes-vous à l'origine de la vaccination de vos patients ? *

- Systématiquement
- Régulièrement
- Occasionnellement
- Jamais

3. Parlez-vous spontanément du risque infectieux, hors risque d'aplasie chimo-induite, en consultation d'annonce ? *

	1	2	3	4	5	
Jamais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Systématiquement

4. Les patients vous posent-ils des questions sur leur vaccination ? *

	1	2	3	4	5	
Jamais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Systématiquement

7. A votre avis, quel moment pensez-vous être le plus opportun pour évoquer la vaccination avec vos patients : *

	Tout à fait en désaccord (1)	2	Neutre (3)	4	Tout à fait d'accord (5)
En consultation d'annonce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pendant le temps d'accompagnement soignant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pendant les premières cures de chimiothérapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En consultation de suivi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. A quel moment pensez-vous qu'il serait préférable de vacciner ou faire vacciner vos patients ? *

	Tout à fait en désaccord (1)	2	Neutre (3)	4	Tout à fait d'accord (5)
Avant la première cure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entre les cures	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En fin de cycle thérapeutique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre :

Votre réponse _____

9. De quelle(s) manière(s) pensez-vous que l'information sur les recommandations vaccinales doit être donnée au patient (plusieurs réponses possibles) : *

- Livret d'information
- Affiches
- Fiche informative
- Mention dans le Programme Personnalisé de Soins
- Mention dans la lettre de liaison à la sortie d'hospitalisation
- Information orale
- Autre : _____

10. Pensez-vous utile une mise à disposition d'un document informatif pour le patient comprenant : *

- Une mention des vaccins qu'il peut faire/ne peut pas faire,
- Une explication des vaccins à mettre à jour et leur utilité
- Des mesures de prévention de risque infectieux
- Autre : _____

12. Seriez-vous intéressé(e) par la mise en place « d'ordonnance type » dans le service vous permettant, selon les recommandations, de prescrire certains vaccins adaptés au risque de votre patient : *

- Oui
- Non

13. Seriez-vous intéressé(e) par la mise en place d'un outil vous permettant de savoir si le vaccin prescrit a été administré au patient : *

- Oui
- Non

14. Les médecins traitants vous questionnent-ils sur la vaccination de vos patients ? *

- Systématiquement
- Régulièrement
- Ponctuellement
- Jamais
- Autre : _____

Si oui, précisez le motif :

 Votre réponse

11. Lesquels de ces paramètres peuvent limiter la vaccination de vos patients : *

	Tout à fait en désaccord (1)	2	Neutre (3)	4	Tout à fait d'accord (5)
Le manque de temps durant les consultations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le manque de connaissance des recommandations chez l'immunodéprimé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non convaincu de l'efficacité de la vaccination dans cette situation (immunogénicité)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non convaincu de l'intérêt de vacciner dans cette situation (peu de bénéfice pour le patient)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La crainte d'effets indésirables des vaccins	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La crainte des réticences des patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le « trop-plein » d'informations données au patient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autres :

 Votre réponse

15. Dans votre service, comment estimeriez-vous sur une échelle de 1 à 5 la couverture vaccinale de vos patients :

1 2 3 4 5

Faible Optimale

Page 1 sur 1 **ENVOYER**

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Annexe 9 : Flyer distribué dans le service d'oncologie de Toulouse élaboré pour la thèse

Contacts utiles

- **Si vous avez des questions, contactez-nous :**

Service d'oncologie médicale digestive- IUCT Rangueil :

- Dr C. COUPEAU
- Dr M. DESLANDRES
- Dr N. FARES
- Pr R. GUIMBAUD
- Dr P. RIVERA
- Dr I. ROUQUE

Pharmacie :

- Véronique DUHALDE, *Praticien hospitalier*
- ☎ 05 67 77 10 71
- ✉ duhalde.v@chu-toulouse.fr

Infirmières de coordination Oncologie

- ☎ 05 61 32 21 55
- ✉ oncomedrg.idecoord@chu-toulouse.fr

Secrétariat d'Oncologie Médicale Digestive

- ☎ 05 61 32 21 42
- ✉ oncomedrg.sec@chu-toulouse.fr

Hospitalisation de Jour

- ☎ 05 61 32 21 39

Ligue contre le Cancer :

- ☎ 05 61 54 17 17

Oncophone :

- ☎ 05 61 32 24 24



Secrétariat :
Tél. 05 31 15 57 46

Projet de voyage

En cas de projet de voyage hors Union Européenne, le centre de vaccinations internationales du CHU de Toulouse est à votre disposition pour vous rencontrer et mettre en place avec vous un projet personnalisé de prévention des différents risques liés au voyage :

- prendre rendez-vous : ☎ 05 61 77 21 62

Accès

Oncologie Médicale Digestive - IUCT Rangueil

Hôpital Rangueil
1, avenue Jean Poulhès
TSA 50032
31059 Toulouse cedex 9

► S'y rendre, Métro/Bus :

- Ligne de Métro B (direction Ramonville) :**
→ descendre à la station : *Université Paul Sabatier*,
- Puis prendre le bus 88 (direction hôpital Larrey) :**
→ descendre au terminus « *hôpital Rangueil* ».



Conception : Véronique Duhalde (Pharmacien Hospitalier), Manon Goldzak (Pharmacienne) - Centre de Coordination en Cancérologie.
Collaboration : Pr G. Martin-Bonnel Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHU Toulouse
Création graphique Rivier 2019 | Direction de la Communication
Impression : Centre de Reprographie du CHU de Toulouse
© 2019, CHU Toulouse - 2, rue Viguerie - TSA 80035 - 31059 Toulouse Cedex 9

Etre soigné, c'est aussi être informé

Pôle Digestif
Service d'oncologie médicale digestive

INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Rangueil - Larrey

Hôpitaux de Toulouse

Vaccination et chimiothérapie

Votre patient va recevoir une chimiothérapie dans le service d'oncologie digestive du CHU de Toulouse

Nous l'avons informé du **risque infectieux** lié à la baisse de son immunité et nous lui avons conseillé de faire le point avec vous **au plus tôt** en ce qui concerne ses vaccinations :

- Les vaccinations doivent être **mises à jour** le plus tôt possible, de préférence au moins deux semaines avant le début du traitement¹.
- Les **vaccins vivants sont contre-indiqués** pendant le traitement et durant 6 mois à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Les vaccins contre la **grippe et le pneumocoque sont fortement recommandés** et pourront être effectués pendant le traitement pour protéger au mieux votre patient.
- Vous trouverez une synthèse des recommandations élaborées à partir du calendrier vaccinal 2018.

Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Code : 407197

Avant la chimiothérapie (≥ 2 SEMAINES avant)¹

- **Vaccination anti-pneumocoque**, en fonction des antécédents vaccinaux² :

- **Si jamais réalisée** : 1 dose Prevenar13[®] puis 1 dose Pneumovax[®] dans un délai minimum de 2 mois (mais maximal de 12 mois).
- **Si Pneumo23[®] (VPP23) seul il y a plus d'un an** : 1 dose de Prevenar13[®] puis 1 dose Pneumovax[®] 5 ans après l'injection précédente de VPP23.
- **Si Pneumo23[®] (VPP23) et Prevenar13[®] déjà réalisés** : 1 dose de Pneumovax[®] 5 ans après la dernière injection de VPP23.

- **Vaccination contre la grippe** à réaliser idéalement 15 jours avant le début de la chimiothérapie si période comprise entre **octobre et début février**.

- **Vaccination hépatite B : une sérologie** complète (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) sera réalisée **chez tous les patients**. Si patient à risque, la vaccination devra être réalisée au plus tôt selon le schéma suivant : **1 dose avant** le début de la chimiothérapie, **1 dose à 1 mois, 1 à 6 mois puis contrôle Ac à 4 semaines**.

Attention certaines vaccinations avec des vaccins dit « vivants atténués » **tels que le ROR, Varicelle, Zona, Fièvre jaune ne doivent pas être réalisées à moins d'un mois du début du traitement** par chimiothérapie car ils peuvent induire une maladie vaccinale dans ces conditions.



Secrétariat :
Tél. 05 31 15 57 46

Pendant la chimiothérapie

Il sera possible de réaliser les vaccinations contre la **grippe** (entre 2 cures de chimiothérapie), le **pneumocoque** et l'**hépatite B** selon les schémas développés ci-dessus si non effectuées avant le traitement.

Pour la grippe, une revaccination réalisée à un mois d'intervalle est recommandée en période d'épidémie chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous chimiothérapie. Celle-ci peut se faire pendant les inter-cures.

Attention, les vaccins dits « vivants atténués » **tels que le ROR, Varicelle, Zona, Fièvre jaune sont strictement contre-indiqués en cours de chimiothérapie car ils peuvent induire une maladie vaccinale**.

Après la chimiothérapie

- **Vaccination diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche dTPCa** : 1 dose 3 mois après l'arrêt de chimiothérapie quel que soit la date du dernier rappel vaccinal puis une injection tous les 10 ans.

- Si patient né après 1980, **vaccination Rougeole Oreillons Rubéole (ROR)**, selon les antécédents vaccinaux et **sauf contre-indication** :

- **Vaccination antérieure à 2 doses** : 1 dose à 6 mois de l'arrêt de la chimiothérapie.
- **Vaccination antérieure avec une seule dose ou non vaccinée** : 1 dose à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie puis un rappel 1 mois après.

- **Vaccination anti-pneumocoque** selon les mêmes schémas déjà évoqués si non réalisée avant ou pendant le traitement.

- **Vaccination hépatite B** : 1 injection 6 mois après la chimiothérapie dans les **populations à risque préalablement vaccinées** si leurs taux d'Ac ne sont pas protecteurs, avec sérologie de contrôle de maintien de l'immunité tous les ans.

Délais à respecter :

- **Vaccin contre la Fièvre Jaune** : contre-indiqué dans les 6 mois suivants la chimiothérapie.
- **Vaccin contre la Varicelle-Zona** : contre-indiqué jusqu'à 1an après l'arrêt de la chimiothérapie.
- **Vaccin contre le ROR** : contre-indiqué dans les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Et l'entourage ?

Il est conseillé, afin de minimiser le risque de transmission de certaines maladies, pour l'entourage de :

- S'assurer que leurs vaccinations soient à jour.
- Se faire vacciner chaque année contre la grippe (vaccin inactivé)
- Se faire vacciner contre la varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas de sérologie négative (sauf contre-indication). En cas d'éruption cutanée secondaire à la vaccination éviter tout contact avec le patient sous chimiothérapie pendant au moins 10 jours (il en va de même en cas de Zona).
- Eviter la vaccination contre le Rotavirus pour les enfants de l'entourage.



1 INPES document destinés aux professionnels de santé – Actualisation des connaissances de juin 2015 « Vaccination des adultes immunodéprimés » - <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf> Consulté le 01/12/17.
2 Avis du Haut Conseil de santé publique relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes du 10/03/17 mis à jour 27/11/17.

Annexe 10 : Résumé des recommandations vaccinales élaborées pour le service

Vaccination et chimiothérapie pour tumeurs solides.

Principes généraux : Ce tableau synthétique a été réalisé à partir du [calendrier de vaccinations et recommandations vaccinales 2017](#). La vaccination par un vaccin inactivé et sous-unitaire peut être réalisée **avant la chimiothérapie**, idéalement au moins 2 semaines avant de débiter¹ afin d'obtenir une réponse adaptée et une protection pendant la chimiothérapie. Si elle ne peut être réalisée avant le début de la chimiothérapie, elle pourra également l'être **en cours de chimiothérapie** pour les **vaccins inactivés et sous-unitaires** qui ne présentent pas de problème de tolérance dans cette population mais dont la réponse immunitaire induite pourra être diminuée. Il sera nécessaire pour certains vaccins de réaliser des **rappels après la chimiothérapie** en prévision d'une baisse d'immunité dans les délais évoqués ci-dessous, et de respecter des délais pour l'administration de **vaccins vivants atténués** qui sont à risque de survenue de maladie vaccinale chez le patient immunodéprimé. En cas de projet de voyage hors UE, il paraît raisonnable de proposer au patient une consultation auprès du centre de vaccination international du CHU pour adapter le projet vaccinal et appliquer les autres mesures préventives adéquates.

AVANT LA CHIMIOTHÉRAPIE (idéalement \geq 2 semaines avant)	Fait	Non Fait
POUR TOUS LES PATIENTS		
<ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour des vaccins du calendrier général <i>Calendrier dTP : 2mois, 4mois, 11mois, 6ans, 11-13ans, 25ans, 45 ans, 65ans puis tous les 10ans.</i> - Vaccin anti-grippal si période comprise entre octobre et début février - Hépatite B : une sérologie complète (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) sera réalisée chez tous les patients afin de dépister les porteurs chroniques à risque de réactivation sous chimiothérapie mais aussi les patients non immuns à risque pour lesquels la vaccination devra être réalisée au plus tôt (y compris au cours de la chimiothérapie). - Vaccin anti-pneumocoque² <ul style="list-style-type: none"> → Jamais réalisé : 1 dose Prevenar13® avant la chimiothérapie puis 1 dose Pneumovax® dans un délai minimal de 2mois (mais maximal de 12 mois). → Pneumo23 (VPP23) seul il y a plus d'un an : 1 dose de Prevenar13 avant la chimiothérapie puis 1 dose Pneumovax® 5ans après l'injection précédente de VPP23. → Pneumo23 (VPP23) et Prevenar13 déjà réalisé : 1 dose de Pneumovax® 5ans après la dernière injection de VPP23. 		
SITUATIONS PARTICULIERES		
<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin hépatite B pour patient à risque d'exposition (<i>patients nécessitant l'utilisation de produits sanguins, résident ou voyage en zone à risque, contact possible avec des personnes porteuses, utilisation drogues IV</i>) : 1 dose avant le début de la chimiothérapie, 1 dose à 1 mois et 1 dose 6 mois après puis contrôle des titres d'anticorps 4 semaines après. - Vaccin hépatite A : même recommandations population générale : <i>patient atteint de mucoviscidose et/ou pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (VHB, VHC, consommation excessive OH), homme ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), entourage d'un cas d'hépatite A.</i> Schéma vaccinal : 1 dose avant la chimiothérapie puis rappels six à douze mois plus tard. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à trente-six mois ou cinq ans, selon la spécialité, après la première injection. Avant l'instauration du traitement, si la situation le permet : <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination fièvre jaune : à envisager au centre de vaccination international chez les patients susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie, non vacciné ou préalablement vaccinés au cours des dix dernières années après dosage des Ac anti-amaril³. A réaliser dans un délai de sécurité de 4 semaines minimum avant le début de la chimiothérapie. (<i>Délai de précaution utilisé avant l'instauration d'immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticoïdes</i>) 		
CONTRE-INDICATION : les vaccins vivants à moins de 4 semaines du début de la chimiothérapie (dont ROR, Fièvre jaune, Varicelle-zona, Rotavirus) car risque d'induction de « maladie vaccinale »)		

ENTRE LES CURES DE CHIMIOTHERAPIE	
POUR TOUS LES PATIENTS	
<p>- Vaccin contre la grippe d'octobre à début février, si non réalisé avant le début de la chimiothérapie : 1 dose en milieu d'inter-cure, idéalement 7 jours après la dernière cure.⁴ Avis d'expert : la revaccination réalisée à au moins un mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous chimiothérapie.</p> <p>- Vaccin anti-pneumocoque² :</p> <p>→ Jamais réalisé : 1 dose Prevenar13® entre les cures puis 1 dose Pneumovax® dans un délai minimum de 2 mois.</p> <p>→ Pneumo23 seul il y a plus d'un an : 1 dose de Prevenar13 puis 1 dose Pneumovax® Sans après l'injection précédente de VPP23</p> <p>→ Pneumo23 et Prevenar13 déjà réalisé : 1 dose de Pneumovax® 5 ans après la dernière injection de VPP23.</p>	
SITUATIONS PARTICULIERES	
<p>- Vaccin hépatite B pour patient à risque d'exposition (<i>patients nécessitant l'utilisation de produits sanguins, résident ou voyageant en zone à risque, contact possible avec des personnes porteuses VHB, utilisation drogues IV³</i>) : 1 dose pendant la chimiothérapie si non réalisée avant puis 1 dose à 1 mois et 1 dose à 6 mois avec contrôle des taux d'anticorps 4 semaines après la dernière injection.</p> <p>- Contage avec un cas de varicelle ou de rougeole chez un patient non immun : contacter le SMIT pour discussion d'une prophylaxie par l'administration d'Ig spécifiques</p>	
<p>CONTRE INDICATION : vaccins vivants (ROR, Fièvre jaune, Varicelle-Zona, Rotavirus) car risque d'induction de « maladie vaccinale ».</p>	

EN POST-CHIMIOThERAPIE	
POUR TOUS LES PATIENTS	
<ul style="list-style-type: none"> - Rappel dTPCa 1 dose de rappel à 3 mois post-chimiothérapie. Puis tous les 10ans dTP. - Vaccin ROR patient né après 1980 : <ul style="list-style-type: none"> → Vaccination antérieure complète : 1 dose à 6 mois. → Non vacciné ou avec 1 seule dose antérieurement : 1 dose à 6 mois puis rappel 1 mois après. 	
SITUATIONS PARTICULIERES	
<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin Hib : <u>si</u> patient splénectomisé ou irradiation splénique : 1 dose à 3 mois. - Vaccin méningocoque C : <u>si</u> âge entre 1 et 24 ans : 1 dose à 3 mois. - Vaccin méningocoque A,C,Y,W135 ET méningocoque B : <u>si</u> asplénie anatomique ou fonctionnelle, greffe de cellule souche hématopoïétiques, déficit fraction terminale du complément, traitement par Eculizumab . <ul style="list-style-type: none"> o ACYW135 : 1 dose à 3 mois post-chimiothérapie puis 1 dose à 8 semaines d'intervalle de la dernière dose. o B : Schéma : 1 dose à 3 mois post-chimiothérapie puis 1 dose 1 mois après. Pas de données sur la fréquence des rappels - Vaccination varicelle : peut être effectuée après un délai minimal d'un an après la fin de la chimiothérapie chez les sujets non immuns : <ul style="list-style-type: none"> → Systématiquement si sujet à risque de rechute du cancer et pas d'immunité au préalable (naturelle ou vaccinale). → Selon les recommandations générales chez les sujets considérés comme guéris. - Vaccin hépatite A : même recommandations population générale : patient atteint de mucoviscidose et/ou pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (VHB, VHC, consommation excessive DH), homme ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), entourage d'un cas d'hépatite A. Schéma vaccinal si non réalisé antérieurement : 1 dose 3 mois après la chimiothérapie puis rappels six à douze mois plus tard. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à trente-six mois ou cinq ans, selon la spécialité, après la première injection. - Vaccin fièvre jaune : si patient voyageant ou résident dans des zones à risque, recommandation de réaliser une sérologie anti-amarille pour contrôler l'immunité vaccinale. Si plus d'immunité, revaccination probable au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie, dans le cadre du centre de vaccination international.¹ - Vaccin hépatite B : 1 injection 6 mois après la chimiothérapie systématique dans les populations à risque préalablement vaccinées selon les recommandations générales avec sérologie de contrôle de maintien de l'immunité tous les ans. - Vaccin Papillomas Virus Humain : Recommandation identique qu'en population générale selon les schémas vaccinaux, 3 mois après la chimiothérapie pour une réponse immune efficace : <ul style="list-style-type: none"> → Garçons et filles immunodéprimées entre 11 et 14 ans avec rattrapage possible jusqu'à 19ans selon les schémas recommandés. → Homme ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), Gardasil® ou Gardasil 9® recommandé jusqu'à 26 ans. 	
CONTRE INDICATION vaccin vivant : Fièvre jaune (Jusqu'à 6 mois après minimum), Varicelle-Zona (Jusqu'à 1an après minimum), ROR (Jusqu'à 6 mois après minimum), Rotavirus (non recommandé même à distance).	

CONCERNANT L'ENTOURAGE IMMEDIAT DU PATIENT ¹

- **Vaccin anti-gripal** à réaliser par vaccin inactivé et sous-unitaire.
- **Varicelle** : La vaccination contre la varicelle est recommandée pour les personnes âgées sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse et dont la sérologie est négative, sauf contre-indication. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle **EVITER** tout contact avec le patient immunodéprimé pendant 10 jours (contact par ailleurs à éviter en cas de zona dans l'entourage).
- **Vaccination rotavirus**, à éviter chez le nourrisson de l'entourage (car excrétion dans les selles)
- **Vaccin méningocoque A, C, Y, W et B** à réaliser pour l'entourage familial si patient traité par **Soliris[®]**, ou si déficit en properdine ou fraction terminale complémet.
- **Il faudra que les patients soient à jour sur leurs vaccinations de manière générale.**

1 INPES document destinés aux professionnels de santé – Actualisation des connaissances de juin 2015 « Vaccination des adultes immunodéprimés » - <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf> Consulté le 01/12/17.

2 Avis du Haut Conseil de santé publique relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes du 10/03/17 mis à jour 27/11/17.

3 Avis du Haut Conseil de Santé Publique relatif aux rappels de vaccinations contre la fièvre jaune en Guyane du 23 octobre 2015.

4 Ministère de la santé et des sports, « quel vaccin utiliser contre le virus A(H1N1) 2009 »

Annexe 11 : Lettre d'actualités MedQual N°184 - Avril 2019



En France, on estime actuellement que 1,5% de la population sont des personnes immunodéprimées. Les personnes immunodéprimées ou aspléniques sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prévention de ces infections représente un enjeu important pour ces patients et repose selon les cas sur les mesures d'hygiène, l'antibio-prophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination^[1], celle-ci restant largement sous utilisée :

- couverture vaccinale pour le pneumocoque : 5 - 20%
- couverture vaccinale pour la grippe : 25 - 40%

Cette faible couverture vaccinale est principalement due à un manque d'informations du patient^[2]. Ainsi, en tant que professionnel de santé, **chaque entretien avec une personne immunodéprimée doit être l'occasion de s'interroger et d'informer sur la vaccination.**

Spécificité immunologique vis-à-vis de la vaccination^{[1][3]}
L'immunodépression est responsable d'une diminution de l'immunogénicité des vaccins et de la diminution de la durabilité de la réponse.

Comment vacciner un patient immunodéprimé : principes généraux^{[1][3]}

<p>Contre-indication des vaccins vivants atténués (tant que le patient est immunodéprimé)^[4]</p> <p>Risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale après administration d'un vaccin vivant atténué :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Rougeole, Oreillons, Rubéole ◆ Varicelle et Zona ◆ Rotavirus ◆ Fièvre jaune ◆ Dengue ◆ Vaccin nasal contre la grippe ◆ BCG (tuberculose) toujours contre-indiqué 	<p>Risque accru de complications associées à certaines infections</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Vacciner contre la grippe tous les ans ◆ Vacciner contre le pneumocoque ◆ Vacciner contre le VZV ◆ Administration d'immunoglobuline en cas de contagion VZV ou rougeole chez un patient non vacciné et non immunisé. 	<p>Diminution de l'immunogénicité des vaccins</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Vacciner avant le début de l'immunodépression idéalement ◆ Rappel dTP tous les 10 ans dans la plupart des cas ◆ Contrôle sérologique de certains vaccins +/- dose de rappel
---	--	--

D'où l'importance de la vaccination de l'entourage et des soignants prenant en charge le patient immunodéprimé^{[3][4]}

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- la **rougeole** et par extension contre les oreillons et la rubéole en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales. Une dose pour les soignants nés avant 1980 sans antécédent de rougeole et non vaccinés.
- la **grippe saisonnière** en contre-indiquant la vaccination par le vaccin vivant atténué.
- la **varicelle** en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

Mise à jour des vaccinations du calendrier vaccinal en particulier coqueluche, méningocoque C et *Haemophilus influenzae b* dans l'entourage proche des nourrissons immunodéprimés.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Ces patients sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux et doivent donc être vaccinés avec des **schémas de primovaccination**. L'utilisation des vaccins penta ou hexavalents pédiatriques est recommandée (hors AMM).

J0 = greffe

M3	Pneumo 13-valent	(1) Tous les patients jusqu'à 16 ans, et les patients >16 ans à risque d'exposition. Contrôle des anticorps 1 à 2 mois après la 4ème dose
M4	Pneumo 13-valent	(2) Garçons et filles jusqu'à 19 ans révolus
M5	Pneumo 13-valent	(3) Contre indiqués si immunosuppresseurs ou réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
M6	DTPCa, Haemophilus, VHB (1), HPV (2)	(4) 2 doses espacées d'un mois
M7	DTPCa, Haemophilus, VHB (1)	(5) Si sérologie négative. 2 doses espacées de 2 mois
M8	DTPCa, Haemophilus, VHB (1), HPV (2)	
M12	Pneumo 23-valent (13-valent si GVH), HPV (2), Méningo ACWY, Méningo B	
M13	Méningo B	
M14	Méningo B	
M18	DTPCa, Haemophilus, VHB (1), Méningo ACWY	
M24	Méningo B, ROR (3,4), VZV (3,5), Fièvre jaune (3)	

ASPLÉNIE ET HYPOSPLÉNIE

Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les sujets aspléniques. En cas de splénectomie, vaccination au moins 2 semaines avant si geste programmé, au moins 2 semaines après si splénectomie en urgence.

Méningo A, C, Y, W 2 doses espacées de 6 mois. Rappel tous les 5 ans.	Vaccination pneumocoque pour tous les patients. 1 rappel de vaccin 23-valent à 5 ans
Méningo B 2 doses espacées d'un mois (>11 ans) à 2 mois (<11 ans).	<i>Haemophilus influenzae b</i> 1 dose si pas de vaccination antérieure
Grippe annuelle	

Légende

VVA	dTP	Pneumocoque	Haemophilus
Méningo	Hépatites	HPV	Grippe

VVA : vaccin vivant atténué
HSH : homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

CHIMIOTHÉRAPIE		PATIENT SOUS BIOTHÉRAPIE OU CORTICOTHÉRAPIE	
Mettre à jour le calendrier vaccinal au maximum avant la chimio		Mettre à jour le calendrier vaccinal au maximum avant le début du traitement	
VVA contre indiqués pendant la chimio. A nouveau possibles 6 mois après l'arrêt de la chimio (12 mois pour VZV). Refaire 1 dose de ROR chez les patients nés après 1980.	Vaccination pneumocoque avant ou pendant la chimio pour tous les patients. 1 rappel vaccin 23-valent 3 mois après l'arrêt et à 5 ans si FdR (cf ci-dessous)	VVA à mettre à jour au moins 4 semaines avant le début du traitement (ROR, fièvre jaune), voire 6 semaines (VZV). VVA contre indiqués pendant le traitement A nouveau possibles 3 à 12 mois après la fin du traitement (demander conseil au centre de vaccination)	Vaccination pneumocoque avant ou pendant le traitement pour tous les patients 1 rappel vaccin 23-valent à 5 ans si patient toujours sous traitement
Refaire 1 dose de dTP - 3 mois après l'arrêt de la chimio si cancer solide - 6 mois après si hémopathie	Refaire 1 dose MéningoC 3 mois après l'arrêt si patient entre 1 et 25 ans		dTP tous les 10 ans tant que le patient est sous traitement
Refaire 1 dose VHB 6 mois après l'arrêt si patient à risque	Grippe annuelle 2 ^{ème} injection à 1 mois si période épidémique et chimio toujours en cours		Grippe annuelle
		En cas de corticothérapie, les VVA sont contre indiqués au-delà de 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de 2 semaines (2mg/kg/j chez l'enfant) . Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un VVA durant les 3 mois qui suivent . La corticothérapie inhalée n'est pas une contre indication.	

TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE		PERSONNE VIVANT AVEC LE VIH	
Mettre à jour le calendrier vaccinal au maximum avant la transplantation / à défaut à partir de 6 mois post greffe		Mettre à jour le calendrier vaccinal au mieux lorsque la charge virale est indétectable et quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm ³	
A mettre à jour au moins 4 semaines avant la transplantation. VVA contre indiqués définitivement après la transplantation. ROR pour tous les patients non immunisés	VHB chez tous les patients non immunisés ⁽¹⁾ VHA si hépatopathie, HSH, toxicomanie, voyages Dans les 2 cas, sérologies 1 à 2 mois après la fin du schéma vaccinal puis sérologie annuelle.	VVA contre indiqués si CD4 < 200/mm ³ .	Vaccination pneumocoque pour tous les patients. 1 rappel de vaccin 23-valent à 5 ans
Vaccination pneumocoque pour tous les patients. 1 rappel vaccin 23-valent à 5 ans	dTP tous les 10 ans	dTP tous les 10 ans	VHB chez tous les patients non immunisés schéma à 4 doubles doses (à M0, M1, M2 et M6). VHA si hépatopathie, HSH, toxicomanie, voyages. Dans les 2 cas, sérologies 1 mois après la fin du schéma vaccinal puis sérologie annuelle
Grippe annuelle	HPV pour les garçons et les filles jusqu'à 19 ans révolus (schéma 3 doses)	Méningo C jusqu'à 24 ans 2 doses espacées de 6 mois	
		HPV pour les garçons et les filles jusqu'à 19 ans (schéma 3 doses), 25 ans si HSH.	
		Grippe annuelle	
(1) schéma habituel SAUF : - patient cirrhotique ou insuffisant rénal en pré transplantation - tout patient en rattrapage post greffe → schéma à 4 doubles doses IM administrées à M0, M1, M2 et M6 (schéma accéléré possible J0, J7, J21 et rappel à 1 an)		VACCINATION ANTI PNEUMOCOCCIQUE	
		Au-delà de l'immunodépression, la vaccination anti pneumococcique concerne de nombreux patients	
		FdR d'infection invasive à pneumocoque : Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, BPCO, emphyseme, asthmes sévères sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathies chroniques, diabète non équilibré par le simple régime, brèche ostéo-méningé, candidats aux implants cochléaires.	
		Schéma classique : Une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent puis une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent 2 mois plus tard.	

Légende

VVA	dTP	Pneumocoque	Haemophilus
Méningo	Hépatites	HPV	Grippe

VVA : vaccin vivant atténué
HSH : homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

Mot de l'expert - Lise Jacques Natali - Médecin coordonnateur CFPD 53

La vaccination est un des piliers de la prévention des maladies infectieuses, dont nul n'ignore le poids en termes de morbi mortalité chez les personnes immunodéprimées, tant de manière directe qu'indirecte, de par l'impact sur la maladie sous-jacente, en retardant une chimiothérapie par exemple.

De manière inhérente à l'immunodépression, non seulement le risque infectieux est accru mais l'immunogénicité vaccinale est moindre : deux bonnes raisons de vacciner mieux et plus !

Paradoxalement, cette population, pourtant très médicalisée, est peu vaccinée, bien souvent non pas par choix libre et éclairé, mais tout simplement parce que, nous, médecins, ne l'avons pas évoqué...

Sous le prisme des enjeux, il semble justifié de s'interroger sur le parcours de nos patients immunodéprimés pour y intégrer, avec égard, la vaccination du patient comme de son entourage, que ce soit dans le cadre d'une consultation dédiée ou à l'occasion de toute consultation.

Entre autres, nous ne devrions plus commencer un traitement immunosuppresseur, s'il n'y a pas d'urgence à traiter, sans une mise à jour vaccinale préalable, plus efficace et moins restrictive. Quid de la vaccination contre la fièvre jaune, qui ne pourra plus être réalisée une fois sous traitement... ?

Et vous, êtes-vous à jour ?

Sources :

- [1] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques : recommandations - Haut Conseil de la Santé Publique - 2014
- [2] Vacciner...Les Immunodéprimés - Dr Lise Jacques-Natali CFPD 53 - 2019
- [3] La vaccination chez le patient immunodéprimé - Odile Launay - 2017
- [4] professionnels.vaccination-info-service.fr

Où trouver des réponses ?

professionnels.vaccination-info-service.fr



ANNEXE 12 : Modèle lettre type envoyé par l'oncologue au médecin traitant à la Polyclinique Saint André.



Docteurs – K. Prulhière, D. Coeffic,
C. Hemery, M. Dray, F. Mallet,
P. Lucas, P. Colin, B. Cutuli
38 rue de Courlancy – 51100 REIMS
03.26.84.02.84

Cabinet d'Infectiologie
Polyclinique Saint André
Pr C. Strady
Dr S. Baumard

**A Montrer impérativement à votre
médecin traitant :**

Remis le : 10/09/2015

A : Madame [REDACTED]

Date de naissance [REDACTED] 1934

Votre médecin oncologue vous propose une chimiothérapie.

Nous vous conseillons de consulter votre médecin de famille muni de votre carnet de vaccination en vue de la mise à jour suivant le calendrier vaccinal* et les nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique** dans le cadre de votre maladie.

L'objectif de cette consultation sera :

- De réaliser un point sur les vaccins du calendrier vaccinal général (Diphtérie / Tétanos / Polio) : tous les dix ans pour les patients qui ont eu une chimiothérapie ou sont en traitement.
- Deux vaccins sont spécifiquement recommandés :
 - ⇒ Vaccination anti grippe annuelle : à effectuer au cours de l'automne.
 - ⇒ Vaccination contre le pneumocoque responsable notamment d'infections pulmonaires graves sur terrain fragilisé comprenant deux injections :
 - Un vaccin Prevenar13 idéalement au moins 10 jours avant le début de la chimiothérapie sauf si vaccination antérieure par *Pneumo23* datant de moins de 3 ans.
 - Un vaccin *Pneumo23* au moins huit semaines après Prevenar13.

Les vaccins qui n'ont pas pu être réalisés avant la première cure de chimiothérapie sont à réaliser entre deux cures dans les 10 jours avant la prochaine cure.

*BEH Calendrier vaccinal 2014

**Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques : recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique.

1. L'activité hospitalière en cancérologie - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Activite-hospitaliere>
2. L'Institut publie L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) - Actualités [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
3. Situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-rapport-2013-2014-V3.pdf.
4. Fréquence cancer digestif [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/169.pdf>
5. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique. févr 2003;51(1 Pt 1):3-30.
6. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
7. Chery L, Lalevee MR, Steckmeyer C. L'INFORMATION SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE : LES BESOINS DU PATIENT ET LA PLACE DU PHARMACIEN - Clément POIROT. 2014.
8. Curiethérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>
9. Déroulement - Radiothérapie [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Deroulement>
10. Mongis A. Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale. :223.
11. e-cancer. Immunothérapie : mode d'action - Consulté le 06/05/19. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>. 13 mars 2017;
12. Immunothérapie dans les cancers digestifs – FMC-HGE [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/immunotherapie-dans-les-cancers-digestifs/>
13. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
14. Thèse : prise en charge dermatologique à l'officine des patients sous thérapie ciblée anticancéreuse [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1904/1/2017TOU32052.pdf>
15. Amram M.L, Benamran D.L, Roth A. D. Thérapies ciblées en oncologie digestive [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2011 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-296/Therapies-ciblees-en-oncologie-digestive>
16. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
17. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>

18. FFCD - FEDERATION FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ffcd.fr/index.php/chimiotheque>
19. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : Fièvre chez l'immunodéprimé. 2017.
20. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells*. 2000;18(1):10-8.
21. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *The Lancet Oncology*. 1 oct 2003;4(10):595-604.
22. Chakravarti A, Allaey I, Poubelle PE. Neutrophile et immunité: Est-ce inné ou acquis ? *médecine/sciences*. oct 2007;23(10):862-7.
23. Snapshot [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html/#9896>
24. InfoCancer : Neutropénie et lymphopénie [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html/>
25. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
26. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, et al. Distinctions Between CD8+ and CD4+ T-Cell Regenerative Pathways Result in Prolonged T-Cell Subset Imbalance After Intensive Chemotherapy. *Blood*. 15 mai 1997;89(10):3700-7.
27. Ek T, al. Immune reconstitution after childhood lymphoblastic leukemia is more severely affected in high risk group. *Pediatric Blood Cancer* 2005, 44(5): 461-68.
28. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 / 2013 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>
29. Grippe [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/grippe>
30. Données de surveillance / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance>
31. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer*. 1 août 2005;104(3):618-28.
32. Point sur les connaissances / Infections à pneumocoque / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Point-sur-les-connaissances>
33. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of

- chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 1 août 2005;192(3):377-86.
34. Relevé épidémiologique hebdomadaire- WHO [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf>
 35. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect.* déc 2010;138(12):1804-10.
 36. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* juill 2006;19(3):571-82.
 37. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis.* mai 2006;6(5):303-12.
 38. Autres données épidémiologiques / Hépatite B / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-B/Autres-donnees-epidemiologiques>
 39. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716860/>
 40. HBV Reactivation in Solid Tumors | *Annals of Internal Medicine* | American College of Physicians [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://annals.org/aim/article-abstract/2471598/hepatitis-b-virus-reactivation-prophylaxis-during-solid-tumor-chemotherapy-systematic?doi=10.7326%2fM15-1121>
 41. Hépatite B - MesVaccins.net [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/diseases/6-hepatite-b#maladie_le-schema-vaccinal
 42. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer.* 1 août 2004;101(3):635-41.
 43. OMS | Vaccination [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/immunization/fr/>
 44. Massip P. VACCINATIONS : BASES IMMUNOLOGIQUES, INDICATIONS, EFFICACITE, COMPLICATIONS. :14.
 45. Principes immunologiques de la vaccination [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
 46. Kolopp-Sarda M-N. Les immunoglobulines et leurs fonctions. :39.
 47. Vaccins et vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
 48. Les lymphocytes B - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html>
 49. Les lymphocytes T - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>
 50. Vaccins inactivés ou inertes [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactives>
 51. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>
 52. Santé Publique France. Vaccination la protection collective. 2017.
 53. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The

State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.

54. Santé publique France - Epidémie de rougeole : le nombre de cas hebdomadaire continue de baisser [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Epidemie-de-rougeole-le-nombre-de-cas-hebdomadaire-continue-de-baisser>
55. Rougeole, rubéole, oreillons / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
56. Données de couverture vaccinale [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale>
57. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol*. 1 sept 2008;19(9):1658-1658.
58. Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 17 juill 2015;33(31):3703-8.
59. Sondage-AVNIR-Resultats-graphiques.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.avnirvaccination.fr/documents/Sondage-AVNIR-Resultats-graphiques.pdf>
60. Thèse : Vaccination pneumocoque patient atteint de tumeur solide-Mr PEQUIGNOT Xavier [Internet]. [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: <https://nuxeo.u-bourgogne.fr/nuxeo/site/esupversions/34eafb80-cc3a-4da8-a8c4-171cb3f2b9b0>
61. Pfizer. COVARISQ -Analyse de la COuverture VAccinale des populations adultes à RISQue au niveau national et territorial.
62. Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>
63. Guthmann J-P. La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002. :5.
64. AFSOS. Vaccins et chimiothérapies chez l'adulte. 20 déc 2013;34.
65. Calendrier vaccinal mars 2019 - [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
66. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, Los M, van der Velden AWG, Stouthard JML, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. sept 2011;22(9):2031-5.
67. Ortvals DW, Liebhaber H, Presant CA, Van Amburg AL, Lee JY. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med*. nov 1977;87(5):552-7.
68. Puthillath A, Trump DL, Andrews C, Bir A, Romano K, Wisniewski M, et al. Serological immune responses to influenza vaccine in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2011;67(1):111-5.
69. Wumkes ML, van der Velden AMT, Los M, Leys MBL, Beeker A, Nijziel MR, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine*. 16 déc 2013;31(52):6177-84.
70. Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current

- chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. juin 2002;109(6):e91.
71. Guthmann J-P. Journée mondiale de lutte contre la tuberculose, 24 mars 2018 / World Tuberculosis Day, 24 March 2018. 2018;32.
 72. Hughes I, Jenney ME, Newton RW, Morris DJ, Klapper PE. Measles encephalitis during immunosuppressive treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. juin 1993;68(6):775-8.
 73. Bulletin épidémiologique rougeole Oct 2018. 2018.
 74. HCSP. Vaccination contre la varicelle [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2007 juill [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=5>
 75. VIDAL - Varicelle - Prise en charge [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1474/varicelle/prise_en_charge/
 76. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother*. août 2002;36(7-8):1219-29.
 77. SHINGRIX - MesVaccins.net [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/567-shingrix>
 78. HCSP. Vaccination de rappel contre la fièvre jaune pour la Guyane [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 janv [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=406>
 79. HCSP 2014.
 80. John Libbey Eurotext - Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement - Pratique de la vaccination chez les personnes âgées [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/gpn/e-docs/pratique_de_la_vaccination_chez_les_personnes_agees_289639/article.phtml
 81. Deux vaccins complémentaires et un seul schéma vac... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/10661-deux-vaccins-complementaires-et-un-seul-schema-vaccinal-pour-mieux-lutter-contre-les-infections-a-pneumocoque-des-adultes-a-risque>
 82. HCSP. Infections à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les adultes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 mars [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=636>
 83. Vaccination des adultes immunodéprimés - Santé Publique France [Internet]. [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf>
 84. Shehata MA, Karim NA. Influenza Vaccination in Cancer Patients Undergoing Systemic Therapy. *Clin Med Insights Oncol*. 1 mai 2014;8:57-64.
 85. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, Krivine A, Kotti S, Viel E, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol*. 1 févr 2012;23(2):450-7.
 86. Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712444>
 87. Mackay HJ, McGee J, Villa D, Gubbay JB, Tinker LM, Shi L, et al. Evaluation of pandemic H1N1 (2009) influenza vaccine in adults with solid tumor and hematological malignancies on active systemic treatment. *J Clin Virol*. mars 2011;50(3):212-6.
 88. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881007>

89. Netgen. Réactivation de l'hépatite B au cours de l'immunosuppression [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-396/Reactivation-de-l-hepatite-B-au-cours-de-l-immunosuppression>
90. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract.* mai 2011;7(3):141-7.
91. Hepatitis B Questions and Answers for Health Professionals | CDC [Internet]. 2019 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>
92. Denis F, Ardaens K. Papillomavirus et immunodépression. :2.
93. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881921>
94. FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/file/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
95. BC Cancer Provincial Systemic Therapy Committee-Dr. Kerry Savage-BC Cancer Melanoma Group Developed: 15 Nov 2016 Revised: 11 October 2018 [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/BC_Cancer_Provincial_Systemic_Therapy_Committee-Flu_Vaccine_Guidelines.pdf
96. Laubli HP, Balmelli C, Kaufmann L, Stanczak M, Syedbasha M, Vogt D, et al. Immune response and adverse events to influenza vaccine in cancer patients undergoing PD-1 blockade. *JCO.* 20 mai 2017;35(15_suppl):e14523-e14523.
97. Flu vaccine not contraindicated for checkpoint inhibitor-treated cancer patients [Internet]. *oncology.medicinematters.com.* 2019 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://oncology.medicinematters.com/immunotherapy/vaccines/flu-vaccine-not-contraindicated-for-checkpoint-inhibitor-treated/16584136>
98. Les Plans cancer de 2003 à 2013 - Plan cancer [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013>
99. Des ambitions fortes - Plan cancer 2014-2019, où en est-on ? [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-ou-en-est-on/Des-ambitions-fortes>
100. Thèse : Evaluation de la procédure d'Assistance des Malades Ambulatoires (AMA) chez 610 patients atteints de lymphome traités par R-CHOP : confrontation des expériences toulousaines et lyonnaises - Anne DUMONT [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1951/1/2017TOU31590.pdf>
101. COMMISSION D'ORIENTATION SUR LE CANCER [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/034000017.pdf>
102. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique – FMC-HGE [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/biomarqueurs-des-cancers-colorectaux-utiles-en-pratique-clinique/
103. Un temps fort du parcours de soins - Dispositif d'annonce [Internet]. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce/Un-temps-fort-du-parcours-de-soins>
104. RECOMMANDATIONS NATIONALES POUR LA MISE EN ŒUVRE DU DISPOSITIF D'ANNONCE DU CANCER DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ - Novembre 2005 - Institut National du Cancer.

105. Suivi - Cancer du côlon [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Suivi>
106. La « vraie vie » après cancer avec l'équipe AMA AC - Presse | IUCT Oncopole - Institut Universitaire du Cancer de Toulouse [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: https://www.iuct-oncopole.fr/presse/-/asset_publisher/HUBJthqTo5L8/content/la-vraie-vie-apres-cancer-avec-l-equipe-ama-ac
107. ASIP santé. Dossier communicant de cancérologie (DCC) et dossier médical personnel (DMP). 2010.
108. Dossier Communicant de Cancérologie [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.urpspharmaciens-occitanie.fr/actions/dossier-communicant-de-cancerologie>
109. Tout savoir sur le Dossier Médical Partagé (DMP) | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/dossier-medical-partage/tout-savoir-sur-dossier-medical-partage>
110. La messagerie sécurisée Médimail se fait une place à l'hôpital en Midi-Pyrénées | Actualité Medimail [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://medimail.mipih.fr/infomedimail/index.php/Actualite-Medimail/la-messagerie-securisee-medimail-se-fait-une-place-a-l-hopital-en-midi-pyrenees.html>
111. Document de sortie d'hospitalisation >24H -HAS DAQSS - alidation par le Collège de la HAS : 15 octobre 2014 [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/document_de_sortie_contenu_metier_23102014.pdf
112. Vaccination des personnes immunodéprimées en France : la parole aux associations de malades-18/10/13 [Internet]. [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: https://www.acs-france.org/wp-content/uploads/2014/02/2014.03.05-cr-colloque_vaccination-avnir.pdf
113. Thèse : Vaccination des patients atteints de cancer sous chimiothérapie : enquête de pratiques auprès des médecins généralistes [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/a44c89ea-0ce0-414e-bb21-a81a4f34cc6e>
114. Alkan A, Karıcı E, Yaşar A, Tuncay G, Köksoy EB, Ürün M, et al. Vaccination in oncology practice and predictors. *Supportive Care in Cancer*. sept 2017;25(9):2677-82.

**ORGANISATION DE LA VACCINATION DU PATIENT TRAITÉ PAR CHIMIOTHÉRAPIE
POUR TUMEURS SOLIDES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE
AU CHU DE TOULOUSE**

La vaccination des patients sous chimiothérapie fait l'objet de recommandations officielles. Tandis que la baisse d'immunité dans le cadre des traitements de cancers hématologiques est bien documentée, les patients atteints de tumeurs solides et sous chimiothérapie représentent un groupe plus hétérogène de patients. Pour autant des recommandations sont élaborées par le Haut Conseil de Santé Publique et reprises depuis 2018 dans le calendrier général. Tout l'enjeu est de les faire appliquer et pour cela le patient doit s'appuyer sur la collaboration entre les différents acteurs de santé et notamment le lien entre médecin oncologue et médecin généraliste. La collaboration entre l'équipe pharmaceutique du pôle Digestif et les équipes d'oncologie médicale du CHU de Toulouse a permis la mise en place d'un flyer informatif à destination du patient traité par chimiothérapie et de son médecin traitant afin d'augmenter la couverture vaccinale de ces patients immunodéprimés.

Organization of vaccination for patients treated by chemotherapy for solid digestive cancers in Toulouse university hospital

Vaccination for patients receiving chemotherapy is subject to official recommendations. While the decreasing of patient's immunity treated for hematologic cancers is well-known and documented, patients having solid tumors and receiving chemotherapy represent a more heterogeneous group. However recommendations has been developed by the French high council of public health and included in the 2018 general vaccination schedules. The challenge is to enforce them and therefore the patient must rely on the collaboration between all the healthcare stakeholders and especially the link between the oncologist and the general practitioner. The collaboration between the digestive pharmaceutical team and the medical oncology team both from the Toulouse university hospital allowed the introduction of an informational flyer intended for patients receiving chemotherapy and their general practitioner to increase immunization coverage of these immunodeficient patients.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie d'officine

MOTS-CLES : Vaccinations, chimiothérapie, immunodéprimé, oncologie, recommandations vaccinales.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, 35 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse cedex 9, France.

Directeur de thèse : Dr Véronique Duhalde