



Conduite à tenir en cas de vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Vaccins inactivés recommandés pour les patients débutant ou sous méthotrexate

Chez les sujets immunodéprimés, en plus des vaccins habituels du calendrier vaccinal, deux vaccinations sont particulièrement recommandées ⁽¹⁾. Celle contre la grippe saisonnière, tous les ans, et celle contre le pneumocoque dont le schéma vaccinal a été simplifié du fait des nouvelles recommandations du vaccin conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar13[®]) chez l'adulte.

● La vaccination anti-grippale

Les vaccins contre la grippe saisonnière utilisés sont des vaccins trivalents comportant des particules de 3 souches du virus : 2 souches A (H1N1 et H3N2) et 1 souche B. La vaccination anti-grippale doit être effectuée dès que le vaccin est mis à disposition.

L'hydroxychloroquine et la salazopyrine n'interfèrent pas avec l'efficacité des vaccins antigrippaux ^(2,3). Deux études suggèrent une diminution de l'immunogénicité du vaccin contre la grippe A chez des patients traités par léflunomide ^(3,4). Par contre, la majorité des études est en faveur d'une réponse vaccinale peu modifiée par le méthotrexate (MTX) lorsque chacune des souches virales est évaluée ⁽⁵⁾.

● La vaccination anti-pneumococcique

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), le vaccin anti-pneumococcique était réalisé auparavant uniquement avec un vaccin polysaccharidique à 23 valences PPV23 (Pneumo23[®]). De nouveaux vaccins plus immunogènes ont été mis sur le marché. Ce sont des vaccins conjugués avec un couplage des antigènes polysaccharidiques du pneumocoque (thymo-indépendants) à une protéine porteuse permettant de les transformer en antigènes thymo-dépendants. Le schéma vaccinal recommandé chez les immunodéprimés comporte une vaccination par le vaccin PCV13 puis le vaccin polysaccharidique non conjugué PPV23 deux mois plus tard, la seconde injection par le vaccin polysaccharidique non conjugué PPV23 sera réalisée sous traitement. Les résultats des études sur l'influence du MTX sont homogènes et montrent une diminution de la réponse humorale ⁽⁵⁾ contre les sérotypes 6B et 23F du pneumocoque. Cependant, il est aussi clairement démontré l'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique notamment dans la PR nécessitant l'introduction du MTX le plus rapidement possible. **Il serait donc préférable de réaliser la 1^{ère} injection par le vaccin PCV13 avant de débiter le MTX.** Une vaccination le même jour que l'initiation du MTX serait plus facile en pratique. Le PHRC national VACIMRA (NCT01942174) pourrait permettre de valider cette stratégie vaccinale.

Rappel : Pour le vaccin polysaccharidique PPV23, un rappel doit être réalisé tous les 3 à 5 ans. En raison des traitements diminuant la réponse vaccinale, une revaccination tous les 3 ans est plutôt recommandée. Pour le PCV13, la persistance de la protection vaccinale doit encore être évaluée

pour pouvoir définir la meilleure stratégie de revaccination. En effet, si pour le sujet sain, la vaccination par PCV13 ne nécessite pas de rappel, pour les sujets atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) et traités avec des médicaments modulant l'immunité, la nécessité d'un rappel reste encore à préciser. Une étude observationnelle a montré que pour 302 patients atteints de RIC vaccinés avec le PCV7, le pourcentage des patients avec un titre des anticorps dirigés contre les sérotypes 6B et 23F était à 1,5 ans en dessous du seuil de protection et significativement diminué dans le groupe des PR recevant un traitement associant du MTX à un anti-TNF alors que les traitements n'avaient pas été modifiés pendant cette période de suivi⁽⁶⁾. Un rappel serait donc probablement à envisager.

Les vaccinations contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque peuvent être réalisées le même jour en deux points d'injection différents.

Les vaccins vivants atténués

De manière générale, il est conseillé de mettre à jour les vaccinations par vaccins vivants atténués **avant le début de tout traitement immunosuppresseur**. Les vaccins concernés sont le BCG, le ROR, ceux dirigés contre la fièvre jaune, la poliomyélite par voie buccale et la varicelle et le zona. La vaccination par un vaccin vivant doit toujours être précédée d'une évaluation de la balance bénéfiques (protection vaccinale) / risques (infection vaccinale ou risques liés à une possible réactivation de la maladie en cas d'arrêt des traitements).

● La vaccination ROR et le BCG

La vaccination ROR est recommandée chez toutes les personnes nées depuis 1980, les femmes en âge de procréer n'ayant pas déjà reçu deux doses du vaccin et lors de cas groupés de rougeole pour tous les sujets non à jour dans leur vaccination. La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire dans la population générale. Elle est **contre-indiquée en cas d'initiation d'un traitement biologique**.

● La vaccination contre le zona et la varicelle

Dans la PR, l'incidence des zonas est particulièrement élevée, entre 0,55 et 12,1 cas/1000 patient-années selon les études. Le risque de zona dans la PR comparé à des sujets sains est multiplié par 1,65 à 1,91. Une méta-analyse réalisée à partir de 7 registres a montré que le risque était augmenté sous anti-TNF avec un HR de 1,61 (1,16-2,23). Les zonas sévères ont été plus fréquents sous anti-TNF (4,9-20,9 %) que sous traitements de fond conventionnel (2-5,5 %)⁽⁷⁾. Les corticoïdes seuls ou associés aux traitements de fond conventionnels ou biologiques, exposent également à un risque élevé d'infections à VZV⁽⁸⁾. Dans le lupus systémique, l'incidence des zonas est encore plus élevée entre 12 et 95 cas/1000 patient-années. Ces infections à VZV sont plus fréquentes sous immunosuppresseurs en particulier le cyclophosphamide ou le rituximab, et les inhibiteurs de JAK (Tofacitinib®)."

- La vaccination contre la varicelle n'est pas recommandée en routine. Elle est indiquée aux adultes en bonne santé ou chez les sujets exposés, dans les 3 jours suivant l'exposition, ou chez les femmes en âge de procréer, en particulier celles qui ont un projet de grossesse.

- La vaccination contre le virus du zona est indiquée en Amérique du Nord (Etats-Unis) et Canada pour les adultes âgés de 50 et plus atteints de RIC traités par traitement de fond classique ou

biologique ou corticothérapie prolongée. **Ce vaccin vivant (Zostavax®)** vient d'obtenir un remboursement en France pour les populations âgées de plus de 65 ans et les immunodéprimés, et d'être inscrit dans le nouveau calendrier vaccinal. Ce vaccin s'administre en une seule injection intra-musculaire. Eviter une vaccination avec le vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique qui diminue la réponse au vaccin. La durée de protection vaccinale n'est pas bien déterminée mais un rappel semble cependant nécessaire à 5 ans.

- Un nouveau vaccin anti-VZV, qui a l'avantage d'être inerte et donc de pouvoir être administré sans arrêter les médicaments immuno-suppresseurs, est en développement. Ce vaccin a démontré son efficacité sur la survenue de zona dans une large étude randomisée contrôlée versus placebo. La protection observée dans le groupe de sujets vaccinés est proche de 100 % et cela même avec une seule injection et une bonne tolérance.

● **La vaccination contre la fièvre jaune**

La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane et pour les voyageurs en zone d'endémie avec réalisation de l'injection au moins 10 jours avant le départ. **Elle est contre-indiquée chez les patients traités par traitements de fond classiques ou biologiques.** Les destinations nécessitant la vaccination anti-amarile doivent être déconseillées aux patients sous traitement de fond ou corticothérapie à 10 mg/j depuis plus de 15 jours. En cas de force majeure nécessitant de se rendre très rapidement en zone d'endémie, un certificat de contre-indication à la vaccination peut être délivré dans les centres agréés, après avoir informé le patient des risques encourus⁽⁹⁾. **Le vaccin anti-amarile doit être renouvelé 10 ans après la vaccination, mais les contrôles sérologiques montrent en pratique que la protection qu'il confère est bien plus longue. Si une revaccination est envisagée, le dosage des anticorps anti-virus amaril peut permettre d'éviter son renouvellement si le titre des anticorps est encore protecteur.**

● **Schématiquement, un arrêt des traitements immunosuppresseurs est nécessaire avant l'administration d'un vaccin vivant. Les modalités d'arrêt sont les suivantes selon le type de traitement⁽¹⁰⁾ :**

- **Pour les traitements de fond conventionnels** : Le délai recommandé d'arrêt du MTX avant un vaccin vivant n'est pas consensuel : pas d'arrêt selon les recommandations américaines, 3 mois pour le HCSP. Lorsqu'il a été arrêté, la reprise du méthotrexate peut être envisagée au plus tôt deux semaines après le vaccin, au mieux dans un délai de 3 à 4 semaines. Il n'existe pas de données cliniques sur l'efficacité et la sécurité des vaccins vivants lors d'un traitement par léflunomide et ils sont donc en général déconseillés.
- **Pour les corticoïdes** : Jusqu'à la dose de 10 mg/j de prednisone depuis moins de 15 jours, un vaccin vivant atténué peut être administré sans restriction. Pour des « bolus » intraveineux de corticoïdes, cette vaccination est contre-indiquée pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie. Pour des assauts cortisoniques par voie intraveineuse de faible durée et pour des posologies de prednisone dépassant 10 mg/j durant plus de 15 jours, les vaccins vivants contre la fièvre jaune, la varicelle et le ROR peuvent être envisagés 1 mois après l'arrêt. Un traitement par hydrocortisone, une corticothérapie locale (intra-articulaire notamment) ou inhalée ne sont pas des contre-indications à la vaccination par vaccins vivants.
- **Pour les biomédicaments** : Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement par biomédicament et ne peuvent être envisagés qu'après un arrêt du traitement. Le délai nécessaire est variable selon les recommandations. Un arrêt du biomédicament

3 mois (6 mois pour le rituximab) avant la vaccination avec un vaccin vivant est recommandé par l'HCSP tandis que le CRI propose un délai supérieur ou égal à 5 demi-vies (6 mois au minimum pour le rituximab). La reprise du traitement peut être envisagée au plus tôt deux semaines après le vaccin au mieux dans un délai de 3 à 4 semaines.

Il faut donc, lorsqu'un biomédicament est envisagé, faire le point sur les vaccinations et prévoir si nécessaire une mise à jour au moins 2 semaines, et au mieux 1 mois, avant le début du traitement.

Situations particulières

● La vaccination contre l'hépatite A

Lors du départ en voyage des patients sous immunosuppresseurs, les conseils sanitaires élémentaires doivent être rappelés. La vaccination contre l'hépatite A est recommandée à tous les voyageurs devant séjourner dans un pays avec une hygiène précaire. La première injection doit être faite au moins 15 jours avant le départ. Un rappel est indiqué 6 à 12 mois plus tard. Dans une étude ouverte, deux doses de vaccin contre l'hépatite A ont été administrées à des patients atteints de PR et traités par anti-TNF en monothérapie (n=15), MTX seul (n=17) ou l'association MTX/anti-TNF (n=21). Au final, il n'a pas été observé de différences d'efficacité entre les groupes de traitement. Cependant, après le premier vaccin, 73 % des patients sous anti-TNF seul (adalimumab, étanercept, infliximab) avaient un titre d'anticorps protecteurs, défini par une concentration ≥ 20 mUI/L, contre respectivement 15 % et 6 % pour les groupes MTX+anti-TNF et MTX seul⁽¹¹⁾.

● La vaccination contre l'hépatite B

Cette vaccination n'est recommandée à l'âge adulte que pour une certaine catégorie de sujets à risque élevé d'exposition, en particulier chez les professionnels de santé. La Société Européenne d'Hépatologie propose ce vaccin systématiquement aux patients sous immunosuppresseurs, et il est logique de le proposer aux patients ayant un RIC⁽¹²⁾. La vaccination contre l'hépatite B a fait l'objet de nombreuses controverses. Ce vaccin a été incriminé dans le développement de maladies auto-immunes telles que le lupus systémique, la PR sans que cela soit formellement prouvé. La réponse vaccinale est diminuée sous anti-TNF α alors qu'elle est peu influencée par le méthotrexate (MTX)^(13,14).

● La vaccination contre les infections à Haemophilus influenzae de type b (Hib)

La vaccination contre les infections à Haemophilus influenzae de type b utilise un vaccin inerte. Dans la population générale, cette vaccination est recommandée pour tous les enfants non immunodéprimés de moins de 5 ans en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélique, coquelucheux acellulaire et hépatite B.

Chez les enfants de moins de 5 ans immunodéprimés ou traités par immunosuppresseurs, un schéma renforcé avec trois doses de vaccin combiné à M2, M3 et M4 et un rappel à 11 mois est recommandé. Chez l'adulte, la vaccination est recommandée pour les sujets aspléniques (splénectomie, hypersplénisme, irradiation de la rate). Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et chez les adultes non vaccinés, une seule dose est administrée (recommandation hors AMM).

Une étude réalisée chez l'adulte⁽¹⁵⁾ montre une bonne réponse en IgG après une vaccination Hib, avec toutefois une réponse en IgM diminuée chez les splénectomisés par rapport à un groupe contrôle.

Il n'existe pas de données sur la réponse vaccinale sous méthotrexate chez l'adulte atteint de maladies auto-immunes ou de rhumatismes inflammatoires.

Le livre « Les Vaccinations - 100 questions pour mieux gérer la maladie » en vente en librairie, aux Editions MAXIMA, est à paraître.

Références

1. HCSP Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 2012 février.
2. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2144-7.
3. Gabay C, Bel M, Combes C et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1486-96.
4. Elkayam O, Amir S, Mendelson E et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1062-7.
5. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1016-26.
6. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R1.
7. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:215-21.
8. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:135-45.
9. Pham T, Claudepierre P, Deprez X et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Societe Francaise de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine*. 2005;72 Suppl 1:S1-58.
10. Morel J, Czitrom SG, Mallick A et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine*. 2016;83:135-41.
11. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:134-42.
12. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis. *Brit J Hepatol*. 2009;50:227-42.
13. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2006;13:349-51.
14. Gisbert JP, Villagrana JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1460-6.
15. Molrine D, Siber GR, Samra Y et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis*. 1999;179:513-7.

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2016 calendrier simplifié des vaccinations

| Âge approprié | Naissance | 2 mois | 4 mois | 11 mois | 12 mois | 16-18 mois | 6 ans | 11-13 ans | 14 ans | 25 ans | 45 ans | 65 ans et + |
|--|-----------|--------|--------|---------|---------|------------|-------|-----------|--------|--------|--------|-----------------|
| BCG | ■ | | | | | | | | | | | |
| Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite | | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | | ■ | ■ | Tous les 10 ans |
| Coqueluche | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Haemophilus Influenzae de type b (HIB) | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Hépatite B | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Pneumocoque | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Méningocoque C | | | | | ■ | | | | | | | |
| Rougeole-Oreillons-Rubéole | | | | | ■ | ■ | | | | | | |
| Papillomavirus humain (HPV) | | | | | | | | ■ | ■ | | | |
| Grippe | | | | | | | | | | | | Tous les ans |
| Zona | | | | | | | | | | | | ■ |