



Conduite à tenir en cas de vaccination ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En cas de maladie chronique auto-immune ou auto-inflammatoire traitée par des biothérapies, les vaccinations soulèvent des questions différentes selon que les vaccins sont inactivés ou vivants atténués.

Les vaccins inactivés

Il n'existe que 2 études vaccinales sous inhibiteurs de l'IL1, l'une chez des sujets sains, l'autre chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique de forme systémique. L'étude menée chez les adultes sains était une étude ouverte randomisée contre placebo, où les sujets ont été soumis ou non à une injection unique d'anti-IL1 (canakinumab 300 mg) puis tous ont reçu une vaccination contre le méningocoque C et contre la grippe saisonnière. Cette étude a montré dans ces conditions l'induction et la persistance d'une réponse anticorps de bonne qualité (1). L'étude menée chez les enfants atteints de maladie de Still fut réalisée dans le cadre d'un essai thérapeutique (ANAJIS) visant à objectiver l'effet bénéfique d'anakinra dans cette maladie. Au cours de cette étude en double aveugle, randomisée contre placebo, les auteurs ont également testé la qualité de la réponse immune au vaccin anti-pneumococcique (Pneumo23®) avant anakinra, à M1 puis M12 dans les groupes de patient sous anakinra et sous placebo. Ce travail a montré que la réponse anticorps était de bonne qualité à M1 sous anakinra et comparable aux sujets soumis au placebo. De plus, la réponse persistait à un bon niveau de protection à M12 (2).

Dans ANAJIS comme dans notre expérience des maladies auto-inflammatoires sous inhibiteurs de l'IL1, il n'a pas été observé d'effets indésirables induits par les vaccins inactivés, ni poussée de la maladie sous-jacente.

Les vaccins inactivés sont :

- Grippe
- Hépatites A et B
- Pentacoq : diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche/*Haemophilus influenza b* (associés)
- Méningocoque C
- Pneumocoque
- Fièvre typhoïde
- Polio par voie injectable
- Papilloma virus (cancer du col utérin)

Concernant la vaccination contre l'hépatite B, aucune étude n'a pu démontrer clairement un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le déclenchement ou la poussée d'une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire rhumatologique. Ce vaccin reste donc indiqué au moins chez les patients à risque.

Les vaccins vivants atténués

La prudence reste de mise avec tous les vaccins vivants atténués car il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'infections par les vaccins vivants atténués sous anti-IL1. Ces vaccins sont **actuellement contre-indiqués** chez les patients en cours de traitement par inhibiteurs de l'IL1 selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du riloncept et du canakinumab, « *sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques* ».

Ces vaccins «vivants» sont :

- BCG
- Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)
- Varicelle
- Fièvre jaune
- Polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations épidémiques)

En pratique

Recommandations générales sur les vaccinations des patients traités par biothérapie, immunosuppresseur ou corticothérapie (3)

- Intégrer systématiquement une rubrique « gestion des vaccinations » dans les dossiers des patients traités par immunosuppresseur, biothérapie ou corticothérapie orale à dose immunosuppressive :
 - vérifier systématiquement le carnet de vaccination et effectuer les mises à jour obligatoires (tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte en respectant le calendrier vaccinal en vigueur,
 - ne pas hésiter à vacciner le plus tôt possible dans la prise en charge.
- Avant de vacciner, vérifier la tolérance des vaccins antérieurement reçus, informer le patient et obtenir son consentement.
- Après la vaccination, maintenir le suivi habituel de la maladie et déclarer à la pharmacovigilance toute suspicion d'effet indésirable grave ou inattendu.
- Certaines vaccinations sont particulièrement indiquées pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie ou corticothérapie orale à dose immunosuppressive :
 - la vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé,
 - la vaccination contre le pneumocoque selon les schémas vaccinaux suivants :
 - chez les nourrissons de moins de 2 ans non vaccinés préalablement : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) après l'âge de 2 ans,
 - chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et non préalablement vaccinés : vaccination par 2 doses de Prevenar13[®] administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'une dose de Pneumo23[®] au moins 2 mois après la 2ème dose de Prevenar13[®].

- chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes :
 - non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par Pneumo23[®] : une dose de Prevenar13[®] puis une dose de Pneumo23[®] au moins 2 mois après.
 - vaccinés depuis moins de 3 ans par Pneumo23[®] : attendre un délai de 3 ans après la vaccination Pneumo23[®] pour vacciner avec une dose de Prevenar13[®] puis une dose de Pneumo23[®] au moins 2 mois après (4),
- il est à noter que le vaccin Prevenar13[®] dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge, mais n'est à ce jour remboursé que chez les patients d'âge ≤ 5 ans ou ≥ 50 ans (5).
- il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures (4),
- dans tous les cas, la vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée en même temps que celle contre la grippe saisonnière, mais pas au même point d'injection.

- Il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires sont à jour.

Avant le traitement par anti-IL1

- Il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires sont à jour avant de débuter le traitement par anti-IL1.
- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients pour lesquels l'indication d'une biothérapie a été finalement retenue, plus encore s'ils sont à risque d'infection pneumococcique (enfants de moins de 2 ans, drépanocytaires, splénectomisés, bronchopathes chroniques, diabétiques, sujets âgés institutionnalisés...). De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biothérapie sont disponibles depuis février 2012 (3). En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23[®]) permettant une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité de rappel dans cette indication (4).
Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque peuvent être faites en même temps en deux points d'injection différents (*Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, voir fiche « Vaccination »*).
- Le ROR (vaccin vivant atténué) sera mis à jour chez les enfants si nécessaire, au minimum 3 semaines avant le début du traitement anti-IL1.
- Le vaccin contre la varicelle sera proposé en l'absence d'antécédent patent de varicelle, si la sérologie VZV est négative. Un délai minimal de 3 semaines après le vaccin vivant atténué doit être respecté avant le début du traitement anti-IL1. Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux.
- Si l'IDR à la tuberculine est négative, il ne faut surtout pas faire ou refaire le BCG avant de débuter la biothérapie (risque de bécégite).
- Il est souhaitable de vérifier si le patient est susceptible de se rendre à court ou moyen

terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire. Si tel est le cas, la vaccination, efficace pendant 10 ans, doit être effectuée dans un centre agréé au moins 3 semaines avant de débiter la biothérapie. Il faut cependant noter qu'aucune étude spécifique n'a été consacrée à ce sujet.

Pendant le traitement par anti-IL1

- Nous ne disposons pas à ce jour de données suffisantes pour déconseiller la vaccination annuelle contre la **grippe** sous anti-IL1. Au contraire, il nous paraît important de la recommander, eu égard au risque de surinfection grave à pneumocoque chez les patients traités par inhibiteurs de l'IL1 et en accord avec les recommandations EULAR pour les patients atteints de rhumatismes chroniques inflammatoires (6).
- Les vaccins vivants atténués posent tous des problèmes au moins théoriques, chez les patients sous anti-IL1. Les recommandations des experts sont :
 - toujours évaluer le **rapport bénéfice-risque d'un vaccin vivant atténué** chez un patient sous biothérapie
 - si le vaccin est indispensable, observer une **fenêtre thérapeutique** telle que celle-ci :
 - après un délai correspondant à 5 demi-vies de la biothérapie, la vaccination pourrait être envisagée (pour l'anakinra : 1 à 2 jours ; pour le canakinumab : 3 mois ; pour le rilonacept : 6 semaines) ;
 - le délai de reprise du traitement anti-IL1 après la vaccination sera d'au moins 3 semaines. **Notons que les RCP des inhibiteurs de l'IL1 recommandent un délai égal au délai de « wash-out » avant vaccination.**
 - concernant le vaccin anti-amarile, il faut se renseigner sur son éventuelle obligation avant de réserver un voyage à l'étranger. Si la vaccination anti-amarile est obligatoire, la balance bénéfice-risque devra être soigneusement évaluée par un praticien spécialisé dans ce domaine (Institut Pasteur en particulier). Il pourra envisager d'aménager une fenêtre thérapeutique comme celle décrite au paragraphe précédent. En cas de force majeure nécessitant de se rendre très rapidement en zone d'endémie amarile, un certificat de contre-indication à la vaccination anti-amarile peut être établi dans les centres agréés, ce qui évitera au voyageur d'être refoulé ou vacciné (inutilement eu égard au délai d'immunisation de 10 jours) à l'entrée dans le pays. La prophylaxie dans ce cas exceptionnel repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de l'insecte vecteur (moustiquaires, produits anti-moustiques efficaces...).

Références

1. Chioato A, Nosedà E, Felix SD et al. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1952-7.
2. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2012.
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
5. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013.
6. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.