

Conduite à tenir en cas de Vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La polyarthrite rhumatoïde (PR) ne contre-indique pas les vaccinations et la réponse obtenue, en l'absence de traitement immunosuppresseur, est adéquate (1).

Les traitements immunosuppresseurs, prescrits souvent précocement, contre-indiquant les vaccins vivants atténués, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune avant la mise en route du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués (2).

Dès lors qu'un traitement potentiellement immunosuppresseur est prescrit, la question de la possibilité de vaccinations se posera et de récentes recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la vaccination des personnes immunodéprimées y répond (2) avec 3 messages principaux :

- 1- Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients traités par immunosuppresseurs (2).
- 2- Le risque qu'une vaccination puisse déclencher une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique alors que le risque d'infection est réel, sachant par ailleurs que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire (2).
- 3- Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets traités par immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie per os à dose immunosuppressive. Une définition de cette dose a été proposée par le HCSP et est la suivante :
 - chez l'adulte : >10 mg d'équivalent-prednisone/jour depuis >2 semaines
 - chez l'enfant : >2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou >20 mg/jour si poids >10 kg, depuis >2 semaines (2).

C'est pour cela que, comme pour les autres traitements immunosuppresseurs, le statut vaccinal des patients traités par anti-TNF α doit être évoqué :

- avant la mise en route du traitement, en distinguant deux situations distinctes :
 - les patients non encore traités par immunosuppresseurs,
 - et les patients déjà traités par immunosuppresseurs.
- sous traitement par anti-TNF α , notamment :
 - annuellement à la fin de l'été,
 - et en cas de voyage à l'étranger,
 - lors du changement de biothérapie.

Quelles recommandations générales sur les vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs (2) ?

- 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 le 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 (3).
- 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 (4).
- il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures (3),
- 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.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par anti-TNF α chez un patient non encore traité par un immunosuppresseur ?

On considère qu'un traitement par MTX ou corticothérapie orale n'est pas immunosuppresseur si :

- sous MTX, le taux de CD4 est supérieur à 250/mm³,
- sous corticothérapie orale, la dose est :

- chez l'adulte : ≤ 10 mg d'équivalent-prednisone/jour depuis ≤ 2 semaines ;
- chez l'enfant : ≤ 2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou ≤ 20 mg/jour si poids > 10 kg, depuis ≤ 2 semaines (2).

Dans ces conditions, il faut vérifier systématiquement que le patient est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte et le calendrier vaccinal et, le cas échéant, effectuer les vaccinations.

En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué (Tableau 1), il faudra attendre au moins **3 semaines et idéalement 4 semaines** après la vaccination avant de débuter le traitement par anti-TNF α . En pratique, la question se pose surtout pour la fièvre jaune. La notion de voyages en pays d'endémie de fièvre jaune doit donc être systématiquement évoquée avec le patient ou la patiente avant puis sous traitement. Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace 10 ans devra être effectuée avant l'initiation du traitement par anti-TNF α .

● **Tableau 1**

| Vaccins vivants atténués | Vaccins inactivés et sous-unités |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin nasal) - BCG - Rougeole-Oreillons-Rubéole - Varicelle - Rotavirus - Fièvre jaune | <ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin injectable) - Diphtérie-Tétanos-Polio-Coqueluche acellulaire (DTCaP) - <i>Haemophilus influenzae</i> de type b - Hépatite B - Méningocoque C conjugué - Pneumocoque - Papillomavirus - Hépatite A |

En cas de vaccination par un vaccin inactivé (Tableau 1) :

- La vaccination anti-pneumococcique par le vaccin conjugué Prevenar13[®] doit être proposée à tous les patients et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à pneumocoque (splénectomisés, bronchopathes chroniques, diabétiques, sujets âgés institutionnalisés, antécédents de pneumopathie à pneumocoque...) pour lesquels l'indication d'une biothérapie a été finalement retenue (2). Une étude (5) a suggéré que la réponse vaccinale était moins bonne chez les malades déjà sous anti-TNF α . Cependant dans un autre travail (6), la réponse vaccinale des sujets traités par anti-TNF α en monothérapie apparaît identique à celle de sujets sains et même supérieure à celle des malades traités par MTX seul ou associé à un anti-TNF α . De même, une étude contrôlée a montré que l'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique des sujets atteints de PR était strictement comparable qu'ils soient traités ou non par adalimumab (7).

- La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (*European Association for the Study of the Liver*) (8) chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par anti-TNF α , surtout en présence de facteurs de risque.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par anti-TNF α chez un patient déjà traité par un immunosuppresseur ?

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur lors de l'initiation de l'anti-TNF α , les récentes recommandations du HCSP consacrées à la vaccination des patients immunodéprimés (2) :

- préconisent d'appliquer les recommandations générales des patients traités par immunosuppresseur (voir pages précédentes) et de vérifier que le patient est à jour pour les vaccins recommandés en population générale (Tableau 2),
- recommandent spécifiquement la vaccination annuelle contre la grippe et le pneumocoque selon les modalités rappelées dans les recommandations générales (voir pages précédentes).
- confirment bien évidemment la contre-indication des vaccins vivants atténués. Dans cette situation, et si la vaccination par un vaccin vivant atténué est souhaitée, il est nécessaire (Fig. 1) :
 - d'attendre un minimum de 3 mois (6 mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination,
 - d'attendre au moins 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination pour initier le traitement par anti-TNF α .

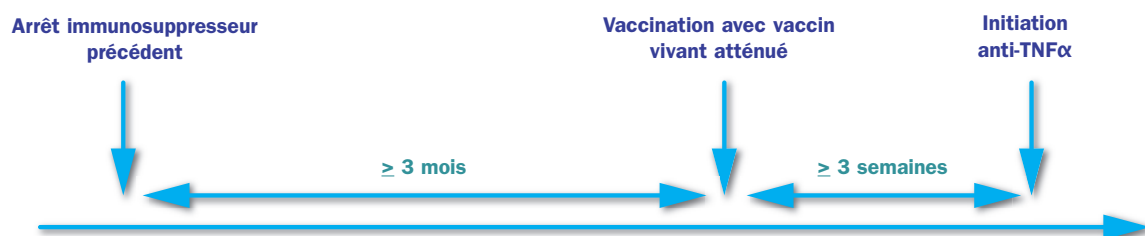
● Tableau 2. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées (2, 9)

| | Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténués) | Vaccins spécifiquement recommandés | Vaccins recommandés en population générale |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie per os à dose immunosuppressive* et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie | <ul style="list-style-type: none"> - BCG - Fièvre Jaune - Grippe (vaccin nasal) - ROR - Rotavirus - Varicelle | <ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin inactivé) - Pneumocoque | <ul style="list-style-type: none"> - Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche - <i>Haemophilus influenzae</i> de type b - Hépatite B - Méningocoque C (conjugué) - Papillomavirus |

* chez l'adulte : >10 mg d'équivalent-prednisone/jour depuis >2 semaines ; chez l'enfant : >2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou >20 mg/jour si poids >10 kg, depuis >2 semaines

Chez un patient traité par MTX, on considérera que le traitement est immunosuppresseur et impose donc les conditions précisées ci-dessus avant toute vaccination avec un vaccin vivant atténué, si le taux de CD4 est inférieur à 250/mm³.

● **Figure 1. Modalités d'administration d'un vaccin vivant atténué chez un patient traité par immunosuppresseur (d'après (2))**



Nous ne disposons pas à ce jour de données suffisantes pour conseiller la réalisation de la vaccination contre l'*Haemophilus influenza* de type b, mais elle peut être envisagée chez les patients les plus fragiles.

La vaccination anti-amarile, réalisée dans les centres vaccinaux agréés, est contre-indiquée chez les patients traités par immunosuppresseurs, dont le MTX et les anti-TNFα

- Le délai recommandé d'arrêt du MTX n'est pas consensuel. Il varie de 1 à 3 mois selon les situations, en particulier le degré d'immunosuppression individuel.
- Le délai de reprise du MTX est possible 3 semaines après la vaccination anti-amarile, délai qui correspond au temps de réplication virale.

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...). Le patient doit alors être clairement prévenu du risque.

Quelles vaccinations faut-il proposer chez un patient traité au long cours par anti-TNFα ?

Il faut penser à vérifier régulièrement que le patient ou la patiente est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte (Tableau 2).

Il est toujours possible de vacciner un patient traité par biothérapie avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène. **Si un vaccin inactivé doit être fait chez un patient sous anti-TNFα, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de l'injection/ de la perfusion de l'anti-TNFα.**

Cas particuliers :

- Vaccination contre la grippe : Elle doit être conseillée en automne.
- Vaccination contre le pneumocoque : il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations dès lors que le patient a bénéficié de la séquence de vaccination suivante : une vaccination par le vaccin conjugué Prevenar13® puis une dose de vaccin polysidique non conjugué Pneumo23® au moins 2 mois après.

- Vaccins vivants atténués : ils sont contre-indiqués sous anti-TNF α , comme pour tous les traitements immunosuppresseurs, à cause d'un risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie liée au traitement, ce qui impose une plus grande prudence.

En pratique, la question se pose surtout pour la fièvre jaune. Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace 10 ans, doit être effectuée :

- **au moins 3 mois après l'arrêt** de l'anti-TNF α si l'on se base sur l'avis du HCSP (3) mais cette durée pourrait être raisonnablement ramenée à 5 demi-vies.
- **et au moins 3 semaines (idéalement 4 semaines) avant de reprendre** le traitement par anti-TNF α .

Doit-on proposer une vaccination de l'entourage ?

La vaccination de l'entourage de ces patients (enfants, petits enfants), y compris du personnel soignant, est importante pour diminuer le risque de contagion du patient sous biothérapie (9).

Aucune donnée n'est cependant disponible sur la transmission secondaire, à partir de personnes ayant reçu un vaccin vivant, d'une infection à des patients traités par anti-TNF α .

Références

1. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:407-15.
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2012.
3. 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.
4. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13*. Avis du 10 juillet 2013.
5. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283-8.
6. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106-11.
7. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;3:272-9.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Avis du 16 Février 2012.