



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 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 répondent (2) avec 3 messages principaux :

- 1- Bien que réduite, notamment sous abatacept (3), 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 est 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 abatacept 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 abatacept, 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 comme le méthotrexate, 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 PCV13 (Prevenar13®) à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PSV23 (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 PCV13 administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'une dose de PSV23 2 mois après la 2^{ème} dose de PCV13.
 - Chez les enfants de plus de 5 ans et les sujets adultes non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le PSV23 : une dose de PCV13 puis une dose de PSV23 deux mois après.
 - Chez les sujets adultes vaccinés depuis moins de 3 ans par PSV23 : il faut attendre un délai de 3 ans après la vaccination PSV23 pour vacciner avec une dose de PCV13 puis avec une dose de PSV23 deux mois après (4,5).

Il n'y a pas lieu (sur les données actuelles) de revacciner ensuite contre le pneumocoque si le schéma de la double vaccination a été suivi.

- La vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée en même temps que celle contre la grippe saisonnière (si la situation se présente), mais pas au même point d'injection.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par abatacept 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 moins de deux semaines ;
 - chez l'enfant : ≤ 2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou ≤ 20 mg/jour si poids > 10 kg, depuis moins de deux 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 **trois semaines et idéalement quatre semaines** après la vaccination avant de débiter le traitement par abatacept. 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 abatacept.

● **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 - <i>Papillomavirus</i> - Hépatite A

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

- La double vaccination anti-pneumococcique par le vaccin conjugué PCV13 suivie deux mois plus tard du PSV23 est 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 en particulier d'une biothérapie a été retenue (2).

Sous abatacept, les taux d'anticorps sont un peu moins élevés mais les vaccinations par vaccins inactivés apparaissent le plus souvent efficaces en terme de production d'anticorps (6-11). Les rappels des vaccins « inertes » doivent donc être faits aux dates prévues sans arrêter le traitement par abatacept.

- La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (*European Association for the Study of the Liver*) (12) chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par abatacept, mais surtout en présence de facteurs de risque.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation de l'abatacept chez un patient déjà traité par un immunosuppresseur ?

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur lors de l'initiation de l'abatacept, 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),

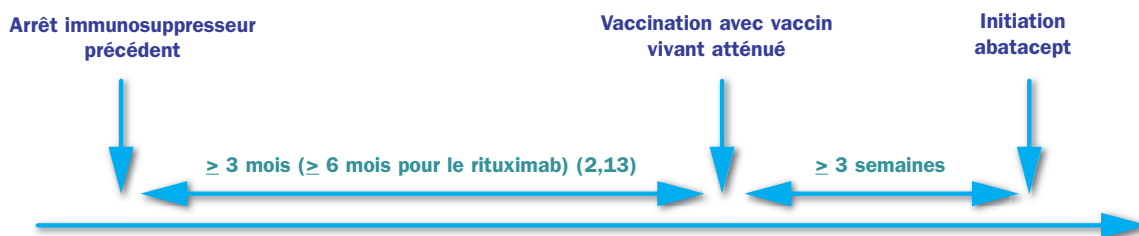
- recommandent spécifiquement la vaccination annuelle contre la grippe et le pneumocoque selon les modalités rappelées dans les recommandations générales (voir pages précédentes).
- confirment bien évidemment la contre-indication des vaccins vivants atténués. Dans cette situation, et si la vaccination par un vaccin vivant atténué est souhaitée, il est nécessaire (Fig. 1) :
 - d'attendre trois mois (six mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination,
 - d'attendre trois semaines et idéalement quatre semaines après la vaccination pour initier le traitement par abatacept.

● **Tableau 2. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées (2, 13)**

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

● **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 influenzae* 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 si le taux de CD4 est inférieur à 250/mm³ et l'abatacept.

- 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 ou de l'abatacept 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 (sans protection immédiate 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 abatacept ?

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 biomédicament avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène. **Si un vaccin inactivé doit être fait chez un patient sous abatacept, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report des injections d'abatacept.**

Cas particuliers :

- Vaccination contre la grippe : elle est 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 PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué PSV23 deux mois après.
- Vaccins vivants atténués : ils sont contre-indiqués sous abatacept, 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 la 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 :
 - trois mois après l'arrêt de l'abatacept si l'on se base sur l'avis du HCSP (4) mais cette durée pourrait être raisonnablement ramenée à 5 demi-vies,
 - en ne reprenant le traitement que trois semaines plus tard.

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 biomédicament (11).

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 abatacept.

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. 2^{ème} édition - Rapport décembre 2014.

3. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R171.
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. Sibia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(5 Suppl 46):S46-56.
7. Tay L, Leon F, Vratsanos G et al. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R38.
8. Wu ZQ, Shen Y, Khan AQ, et al. The mechanism underlying Tcell help for induction of an antigen-specific in vivo humoral immune response to intact *Streptococcus pneumoniae* is dependent on the type of antigen. *J Immunol* 2002;168:5551-7.
9. Jeurissen A, Wuyts G, Kasran A et al. The human antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides is dependent on the CD40-CD40 ligand interaction. *Eur J Immunol* 2004;34:850-8.
10. Ndejemi M, Patke D, Bingaman A. CTLA-4Ig inhibits IL-2 production and in vivo expansion of antigen- stimulated memory CD4 T cells. *Clin Immunol* 2005;115:S219-20.
11. Schaefferbeke T, Vittecoq O, Dougados M et al. Étude de la réponse immunitaire au vaccin antigrippal chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et traités par abatacept. *Rev Rhum* 2007;74:1066-7.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
13. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Avis du 16 Février 2012.