

12 Conduite à tenir en cas de vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Recommandations générales sur les vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs

- Le **tofacitinib** et le **baricitinib** sont des inhibiteurs des JAK kinases (Janus Activated Kinases). Ils représentent les deux premiers médicaments de cette nouvelle classe thérapeutique appelée traitements de fond conventionnels ciblés ou « targeted synthetic DMARDs » pour les anglosaxons. Le baricitinib est un inhibiteur préférentiel de JAK1 et 2, et le tofacitinib, un inhibiteur préférentiel de JAK1 et 3.
- Le recul est plus important avec le tofacitinib, avec des données de tolérance provenant de 6194 PR inclus dans dix sept études de phase I à III, avec une période d'exposition de 19406 patients-années (PA) ⁽¹⁾. Le taux d'incidence d'infections sévères est calculé, toute posologie confondue, à 2,7/100 PA ⁽¹⁾. Des infections opportunistes ont été également décrites dans ces essais, avec un taux d'incidence d'infections tuberculeuses de 0,21/100 PA (0,14-0,30) et un taux d'infections opportunistes non tuberculeuses de 0,25/100 PA (0,18-0,36) ⁽²⁾. Ces chiffres ne sont pas très différents de ceux observés avec les agents anti-TNF ⁽⁴⁾. En revanche, le taux d'incidence des infections au virus de la varicelle et du zona (VZV) sous la forme d'un zona parfois disséminé est plus élevé que sous traitement de fond conventionnel (3,9/100 PA) ⁽⁵⁾.
- La survenue de zona a également été observée avec le baricitinib avec un taux d'incidence de 3,2/100 PA en reprenant les données des études de phase I, II et III (3492 PR toute posologie confondue avec une période d'exposition de 6637 PA) ⁽³⁾.
 - ▶ Le risque d'infection sévère n'est donc pas très différent d'un anti-TNF avec une spécificité des JAKi qui sont associés à un risque plus élevé de survenue de zona.
 - ▶ Les vaccins représentent un moyen de prévenir les infections et ont donc une place importante dans la prise en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).
- **Pour les patients atteints de RIC et débutant un JAKi :**
 - Il est recommandé en plus des vaccins habituels du calendrier vaccinal, une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, et une vaccination contre le pneumocoque dont le schéma vaccinal comporte maintenant le vaccin conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar13[®]) chez l'adulte suivi au moins deux mois plus tard par le vaccin non conjugué 23-valent PPV23 (Pneumovax[®]), la production du Pneumo23[®] ayant été arrêtée par le laboratoire ⁽⁶⁾. Les vaccinations contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque peuvent être réalisées le même jour en deux points d'injection différents.

- Pour les patients atteints de RIC, la vaccination Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (DTP) est recommandée plutôt tous les 10 ans que tous les 20 ans à partir de la date du diagnostic du RIC. La vaccination contre l'*Haemophilus influenza* de type B, bactérie responsable de pneumopathie, n'est recommandée actuellement que chez l'enfant. Il n'existe pas encore suffisamment de données pour conseiller ce vaccin à tous les patients atteints de rhumatismes inflammatoires mais elle peut être envisagée chez les sujets les plus fragiles. La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée chez les jeunes filles dès l'âge de 11 ans et peut être proposée, dans le cadre du rattrapage vaccinal, aux jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus ⁽⁷⁾.
- Selon les RCP des JAKi, les vaccins inactivés peuvent être réalisés sous ces traitements.

Tofacitinib

- A partir d'une étude randomisée contrôlée *versus* placebo, l'efficacité d'une vaccination contre le pneumocoque avec le vaccin 23-valent et contre la grippe a été évaluée au moment de l'instauration du tofacitinib (10mg x 2/j) ou du placebo chez patients atteints de PR active avec ou sans méthotrexate ⁽⁸⁾.
 - Les critères d'exclusion étaient principalement une vaccination antigrippale ≤ 6 mois ou antipneumocoque ≤ 5 ans. Les patients étaient randomisés dans les groupes tofacitinib 10mg x 2/j ou placebo. Les vaccins étaient réalisés 8 jours après l'initiation du tofacitinib. Les titres des anticorps étaient mesurés avant la vaccination et 2 mois après.
 - L'efficacité vaccinale évaluée par un doublement du titre pour au moins 6 sur 12 sérotypes du pneumocoque était diminuée sous tofacitinib avec 45,1 % de patients protégés *versus* 68,4 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes : -23,3 ; IC95 % : -36,6 à -9,6). Après stratification en fonction de la prise de méthotrexate, il s'avère que la moindre efficacité est surtout liée au méthotrexate avec un pourcentage de patients protégés de 62,2 % dans le groupe tofacitinib sans méthotrexate *versus* 76,7 % dans le groupe sans aucun traitement de fond (ni tofacitinib, ni méthotrexate) (différence entre les groupes : -14,5 ; IC95 % : -34,8 à -6,2).
 - Pour la vaccination antigrippale, l'efficacité vaccinale était évaluée par au minimum un quadruplement du titre pour au moins 2 sur 3 sérotypes de la grippe (B, H1N1, H3N2). Le pourcentage de patients protégés dans le groupe tofacitinib en monothérapie est comparable à celui du groupe sans aucun traitement de fond 64,4 % *versus* 67,4 % (différence entre les groupes : -3 ; IC95 % : -24 à 17,4).
- Pour les patients déjà sous traitements par JAKi, la question se pose d'arrêter le traitement pour améliorer la réponse aux vaccins contre la grippe et le pneumocoque. A partir d'une autre étude randomisée contrôlée *versus* placebo, l'efficacité des vaccins inactivés contre la grippe et le pneumocoque dans la PR a été étudiée après arrêt du tofacitinib une semaine avant vaccination puis reprise une semaine après les vaccins ⁽⁸⁾.
 - Les critères d'exclusion étaient principalement une vaccination antigrippale ≤ 6 mois ou antipneumocoque ≤ 5 ans. Les patients étaient randomisés soit dans le groupe arrêt temporaire, soit dans le groupe poursuite du tofacitinib. Les patients étaient âgés de 54-57 ans avec un DAS28 de 3,64 à 3,71 selon les groupes avec une durée de traitement par tofacitinib de 22 mois. L'efficacité vaccinale était évaluée comme dans le travail décrit précédemment ⁽⁵⁾.

- Pour le vaccin anti-pneumococcique 23-valent, l'arrêt temporaire du tofacitinib modifie peu la réponse vaccinale avec un pourcentage de patients protégés de 84,6 % dans le groupe arrêt contre 75 % dans le groupe poursuite (différence entre les groupes : -9,6 ; IC95 % : -24 à 4,7). Cette étude montre également que si un traitement doit être arrêté pour améliorer la réponse au vaccin polysaccharidique 23-valent, ce serait plutôt le méthotrexate. En effet, après stratification sur la prise ou non de méthotrexate, les patients traités par du tofacitinib en monothérapie ont une réponse comparable aux patients du groupe placebo sans méthotrexate, qu'ils arrêtent ou non le tofacitinib : 89,2 % versus 91,7 % (différence entre les groupes : -2,5 ; IC95 % : -25,2 à 20).
- Pour le vaccin antigrippal, l'arrêt temporaire du tofacitinib n'améliore pas particulièrement la réponse au vaccin avec un taux de répondeurs de 66,3 % dans le groupe poursuite contre 63,7 % dans le groupe arrêt (différence entre les groupes : 2,6 ; IC95 % : -12,2 à 16,6).
- Ces deux études montrent que les vaccins inactivés contre la grippe et le pneumocoque peuvent se faire à l'initiation du tofacitinib ou chez les patients déjà sous JAKi. La réponse aux vaccins est peu modifiée par le tofacitinib. Pour améliorer la réponse vaccinale, il conviendrait plutôt d'arrêter temporairement le méthotrexate surtout pour le vaccin anti-pneumococcique. Cet effet bénéfique d'un arrêt temporaire du méthotrexate sur la réponse vaccinale a été démontrée dans une étude randomisée contrôlée comparant l'efficacité d'une vaccination contre la grippe dans la PR entre un groupe qui arrête le méthotrexate deux semaines suivant la vaccination (n=160) et un groupe qui poursuit le MTX (n=152). L'efficacité vaccinale a été évaluée par au minimum un quadruplement du titre pour au moins 2 sur 4 sérotypes de la grippe (B Yamagata et B Victoria, H1N1, H3N2). Le pourcentage de répondeurs dans le groupe maintien était de 55 % (47-62 %) et de 76 % (69-83 %) dans le groupe arrêt du MTX (p<0,001). La proportion de répondeurs était pour chacune des souches plus élevée dans le groupe arrêt temporaire du MTX sans qu'il n'ait été observé plus de poussée que dans le groupe maintien ⁽⁹⁾.

Baricitinib

- Avec le baricitinib, la réponse au vaccin 13-valent contre le pneumocoque et contre le tétanos a été évaluée à partir de patients atteints de PR inclus dans une étude ancillaire de l'étude de phase III RA BEYOND ⁽¹⁰⁾.
 - Sur les 106 patients inclus dans cette étude, 30,2 % étaient traités par corticoïdes et 89 % par MTX. La réponse a été évaluée par le pourcentage de patients avec un doublement du titre pour au moins 6 sur 12 sérotypes du pneumocoque et un quadruplement du titre des anticorps antitétaniques à 5 semaines suivant les vaccinations.
 - Pour 68 % (IC95 % : 58,4-76,2 %) des patients, la réponse vaccinale était satisfaisante pour le vaccin conjugué 13-valent et 43,1 % (IC95 % : 34,0-52,8 %) pour le vaccin anti-tétanique.
 - L'absence de groupe contrôle ne permet pas de bien évaluer l'impact du baricitinib sur la réponse à ces deux vaccins mais les taux de répondeurs semblent au moins comparables à ceux observés avec d'autres traitements de fond. Les principaux effets secondaires dans les 12 semaines suivant les vaccinations étaient une réaction au site d'injection (6,6 %) et 2 patients ont rapporté une douleur modérée.

● **JAKi et vaccins vivants :**

- Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance du Zostavax® chez des PR insuffisamment répondeurs au MTX et débutant un traitement par **tofacitinib** ⁽¹¹⁾. Les critères de non inclusion comportaient un antécédent de zona, une vaccination antérieure avec le vaccin anti-VZV et toute vaccination 6 semaines avant la randomisation. Les patients éligibles étaient vaccinés avec le Zostavax® à l'inclusion sans arrêter le MTX. Deux semaines après la vaccination, les patients étaient randomisés soit dans le groupe tofacitinib (5mg x 2/j) soit dans le groupe placebo tout en poursuivant le MTX. L'efficacité du vaccin était évaluée sur le titre des IgG spécifiques anti-VZV en ELISA et sur l'activité des lymphocytes T spécifiques du VZV mesurée par le taux d'IFN γ en ELISPOT.
 - La réponse au Zostavax® sur la variation du titre des IgG spécifiques anti-VZV, en ELISA, n'est pas significativement différente entre les deux groupes de traitement (tofacitinib/MTX et MTX/placebo). Une infection disséminée à VZV a été observée 16 jours après la vaccination et 2 jours après l'introduction du tofacitinib avec une évolution favorable à l'arrêt du tofacitinib et un traitement antiviral. La négativité de la sérologie virale contre le VZV à l'inclusion pour ce patient suggérerait qu'il n'avait jamais été infecté par le virus.
- ▶ La vaccination avec le vaccin vivant anti-VZV est efficace et bien tolérée sous MTX avant la mise sous tofacitinib. Le zona disséminé lié au vaccin incite à la prudence en cas de vaccination anti-VZV chez les patients qui n'ont jamais été exposés au virus VZV surtout si un traitement par tofacitinib est envisagé. Par ailleurs, le délai entre le vaccin vivant anti-VZV et le début du traitement par tofacitinib devrait probablement être différé au moins de 4 semaines comme cela est habituellement recommandé.
- Les **vaccins vivants**, tels que ceux dirigés contre la rougeole/oreillons et rubéole (ROR), contre la varicelle (Varilrix®), ou le zona (Zostavax®), le BCG, la fièvre jaune ou encore la poliomyélite par voie orale, **sont contre-indiqués** par le HCSP pendant toute la durée du traitement par un traitement ciblé et ne peuvent être envisagés qu'après un arrêt du traitement. **La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire dans la population générale.**
- **La vaccination par un vaccin vivant doit toujours être précédée d'une évaluation de la balance bénéfices (protection vaccinale) / risques (infection vaccinale ou risques liés à une possible réactivation de la maladie en cas d'arrêt des traitements).** Un arrêt des biomédicaments, méthotrexate ou léflunomide, 3 mois avant la vaccination avec un vaccin vivant, est recommandé par le haut conseil de la santé publique ⁽⁶⁾. Ces petites molécules ont une demi-vie courte de 3,25 heures pour le tofacitinib et de 12,5 heures pour le baricitinib. L'élimination complète de ces petites molécules correspondant à 5 demi-vies est de 16,25 heures pour le tofacitinib et de 62,5 heures pour le baricitinib, toutefois leur effet immunologique est probablement plus prolongé, notamment leur impact sur de nombreuses cytokines inflammatoires. Les experts estiment que le délai d'arrêt doit plutôt prendre en compte le risque lié au vaccin lui-même comme celui contre la fièvre jaune qui peut engager le pronostic vital en cas d'infection secondaire au vaccin. Les recommandations de l'EULAR 2018 permettent d'envisager la vaccination contre le VZV (Zostavax®) et ROR dans un délai plus court.
- ▶ Le traitement immunosuppresseur pourra être repris 4 semaines après la réalisation du vaccin vivant.

Vaccination des patients débutant un JAKi après un traitement de fond synthétique ou biologique ou/et corticoïdes

- **Pour les patients atteints de RIC déjà sous traitement de fond ou/et corticoïdes par voie générale et débutant un JAKi :**
 - Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal des patients et de le mettre à jour selon les recommandations vaccinales.
 - Les **vaccins habituels** du calendrier vaccinal, et ceux contre la grippe saisonnière, et le pneumocoque sont à réaliser. Pour le pneumocoque, il est actuellement préconisé de proposer un rappel avec le PPV23, 5 ans après la vaccination par PCV13/ PPV23.
 - Les **vaccins inactivés** peuvent être réalisés **sans restriction** sous DMARDs et/ou corticoïdes. En revanche, la réponse vaccinale peut être atténuée par le traitement de fond utilisé et selon le vaccin utilisé. Ainsi, l'hydroxychloroquine et la salazopyrine n'interfèrent pas avec l'efficacité des vaccins antigrippaux ^(12 14), mais deux études suggèrent une diminution de l'immunogénicité du vaccin contre la grippe A chez des patients traités par léflunomide ^(14, 15). En revanche, la majorité des études est en faveur d'une réponse vaccinale peu modifiée par le méthotrexate lorsque chacune des souches virales est évaluée ⁽¹⁶⁾. Pour la vaccination anti-pneumococcique, les résultats des études sur l'influence du MTX sont homogènes et montrent une diminution de la réponse humorale ⁽¹⁶⁾ contre les sérotypes 6B et 23F du pneumocoque.
 - Les **vaccins vivants** sont contre-indiqués sous méthotrexate, léflunomide, bio-médicaments et corticoïdes par voie générale au long cours.
 - Un arrêt de ces traitements immunosuppresseurs est nécessaire avant l'administration d'un vaccin vivant. Les modalités d'arrêt selon le type de traitement sont détaillées dans la fiche CRI méthotrexate <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/fiches-pratiques-mtx> ⁽¹⁷⁾.
 - Lorsque le vaccin vivant est réalisé, le JAKi peut être initié au plus tôt 2 semaines après le vaccin et au mieux 4 semaines après.

Vaccination des patients sous JAKi

- Pour les patients sous JAKi en monothérapie ou en association avec un traitement de fond et/ou des corticoïdes, les **vaccins inactivés** peuvent être réalisés sans arrêter les JAKi. Si le patient est sous MTX, un arrêt temporaire du MTX pendant 2 semaines après la vaccination améliore la réponse vaccinale sans risque majeur de poussée.
- En cas de réalisation d'un **vaccin vivant**, les traitements immunosuppresseurs associés au JAKi devront être arrêtés selon les modalités précisées dans le chapitre précédent. Un délai d'arrêt de 3 mois est préconisé par le HCSP pour tous les médicaments immunosuppresseurs.
 - Pour les vaccins contre la fièvre jaune, poliomyélite orale, BCG, grippe orale et ROR, ce délai de 3 mois semble raisonnable en raison de la gravité de la maladie

infectieuse qui peut être induite par le vaccin vivant. La reprise du JAKi pourra être envisagée au plus tôt 2 semaines après la vaccination et au mieux 4 semaines après.

- Pour le **vaccin vivant contre le VZV Zostavax®**, il est recommandé de réaliser une sérologie du VZV puis d'arrêter le JAKi, 1 semaine avant la réalisation du vaccin, puis de réintroduire le JAKi au plus tôt 2 semaines après la vaccination en cas de sérologie positive et au moins 4 semaines en cas de sérologie négative. Les traitements immunosuppresseurs associés seront arrêtés 3 mois avant la vaccination par Zostavax®. Dès que le vaccin inerte contre le VZV sera à disposition, celui-ci sera privilégié.

- La prévention des infections pour les patients traités par JAKi passe également par la couverture vaccinale de l'entourage du patient. En cas d'épidémie ou d'endémie, il est préférable d'arrêter le JAKi, et de consulter un médecin pour discuter de l'opportunité d'une vaccination s'il existe un vaccin protecteur. Les vaccins inactivés pourront être réalisés sans attendre. S'il s'agit d'un vaccin vivant, les modalités d'administration seront à préciser en fonction de la gravité de l'infection et du risque lié au vaccin lui-même.

Vaccination et situations particulières

- Lors du départ en voyage des patients sous immunosuppresseurs, les conseils sanitaires élémentaires doivent être rappelés. Certaines vaccinations peuvent être recommandées voire exigées en cas de voyage (cf. la fiche « Voyage »). Les vaccins contre la rage, l'encéphalite à tique, l'hépatite A, le méningocoque A et C, l'encéphalite japonaise, la fièvre typhoïde sont des vaccins inactivés et peuvent donc être réalisés sous JAKi. Seul le vaccin anti-amaril est un vaccin vivant.

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, biologiques ou JAKi.** Les destinations nécessitant la vaccination anti-amarile doivent être déconseillées aux patients sous traitement de fond conventionnel ou biomédicament ou corticothérapie à 10 mg/j depuis plus de 15 jours.
- **Ces traitements devront donc être arrêtés si la vaccination est envisagée selon les modalités définies dans les fiches du CRI pour chacun des traitements envisagés. Pour les JAKi, malgré leur demi-vie courte, les experts recommandent un arrêt des JAKi 3 mois avant la réalisation du vaccin anti-amaril, du fait de la gravité de la maladie infectieuse pouvant être induite par le vaccin vivant.**
- 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 ⁽¹⁸⁾.
- **Le vaccin anti-amaril 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.**

Vaccination contre la varicelle et le zona

- La vaccination contre la varicelle chez les adultes est indiquée pour les femmes en âge de procréer et chez les sujets exposés à la varicelle, sans antécédents de varicelle, dans les 3 jours suivant l'exposition.
- 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®) a une AMM en France pour les sujets de 65 ans et plus avant l'initiation d'un immunosuppresseur. Le caractère vivant de ce vaccin limite considérablement son utilisation en pratique. Un nouveau vaccin inerte est en cours d'agrément et devrait permettre une vaccination sous traitement immunosuppresseur. En population générale, ce vaccin, administré en deux injections à 2 mois d'intervalle, a démontré sa capacité à prévenir un zona dans 97,2 % (IC95 % : 93,7-99) avec une bonne tolérance ⁽¹⁹⁾.

En pratique :

- Selon le RCP, les **vaccins inactivés peuvent être réalisés** sous JAKi. La réponse vaccinale après vaccination avec un vaccin inactivé est peu diminuée sous JAKi.
- La vaccination par un **vaccin vivant** doit toujours être précédée d'une évaluation de la balance bénéfices (protection vaccinale) / risques (infection vaccinale ou risques liés à une possible réactivation de la maladie en cas d'arrêt des traitements). Un arrêt des immunosuppresseurs, **3 mois** avant la vaccination avec un vaccin vivant, est recommandé par le haut conseil de la santé publique (HCSP). En dehors du vaccin contre la fièvre jaune, la poliomyélite orale, et le BCG, en raison de la demi-vie courte des JAKi, un délai d'une semaine apparaît suffisant avant la réalisation d'un vaccin vivant varicelle/zona.
- Pour le vaccin contre la **fièvre jaune**, poliomyélite par voie orale, ROR, grippe orale et BCG, en l'absence de données, des risques liés à ces vaccins et des motivations personnelles liées au patient lui-même, les experts recommandent un arrêt des JAKi, **3 mois avant la réalisation de ces vaccins. La reprise du traitement pourra intervenir au plus tôt 2 semaines après la vaccination, et au mieux 1 mois plus tard.**
- En cas d'initiation d'un JAKi, la vaccination préventive d'une infection à VZV sera à proposer dès que le vaccin inerte sera disponible. En attendant, si le vaccin vivant par Zostavax® est envisagé, il est recommandé de réaliser une sérologie du VZV puis d'arrêter le JAKi, 1 semaine avant la réalisation du vaccin, puis de réintroduire le JAKi au plus tôt 2 semaines après la vaccination en cas de sérologie positive et au moins 4 semaines en cas de sérologie négative. Les traitements immunosuppresseurs associés seront arrêtés 3 mois avant la vaccination par Zostavax®.

Références

1. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
2. Winthrop KL, Park SH, Gul A et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1133-8.
3. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis [abstract 511]. *Arthritis Rheumatol.* 2017a;69(suppl 10).
4. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2924-37.
5. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1960-68.
6. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Novembre 2014.
7. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
8. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:687-95.
9. Park JK, Lee MA, Lee EY et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1559-65.
10. Winthrop KL, Bradley JD et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(S10):2599.
11. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1969-77.
12. Fomin I, Caspi D, Levy V et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.