

13

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 répondent ⁽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 rituximab (RTX) 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 RTX**, notamment :
 - annuellement à la fin de l'été ;
 - et en cas de voyage à l'étranger ;
 - lors du changement de biomédicament.

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, biomédicament 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 adultes :
 - non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le PSV23 : une dose de PCV13 puis une dose de PSV23 2 mois après,
 - vaccinés depuis moins de 3 ans par PSV23 : attendre un délai de 3 ans après la vaccination PSV23 pour vacciner avec une dose de PCV13 puis une dose de PSV23 2 mois après ⁽³⁾ ;
 - 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 (si la situation se présente), mais pas au même point d'injection.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par rituximab 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 : ≤10mg d'équivalent-prednisone/jour depuis ≤2 semaines ;
 - chez l'enfant : ≤2mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou ≤20mg/jour si poids >10kg, 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 débiter le traitement par rituximab ⁽⁵⁾.

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 RTX.

● **Tableau 1.**

Vaccins vivants atténués	Vaccins inactivés et sous-unité
<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin nasal) • BCG • Rougeole-Oreillons-Rubéole • Varicelle • Rotavirus • Fièvre jaune • Zona 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin injectable) • Diphtérie-Tétanos-Polio-Coqueluche acellulaire (DTCaP) • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C conjugué • Pneumocoque • Papillomavirus • 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 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⁾. On rappellera que la vaccination pneumococcique est susceptible d'être moins efficace si effectuée une fois le traitement par rituximab débuté.

- **La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie** (European Association for the Study of the Liver) ⁽⁶⁾ chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par RTX, surtout en présence de facteurs de risque.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par rituximab chez un patient NON encore traité par un immunosuppresseur ?

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur lors de l'initiation du RTX, 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 souhaité, il est nécessaire (Figure 1) :
 - **d'attendre un minimum de 3 mois 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 rituximab** ⁽⁵⁾.

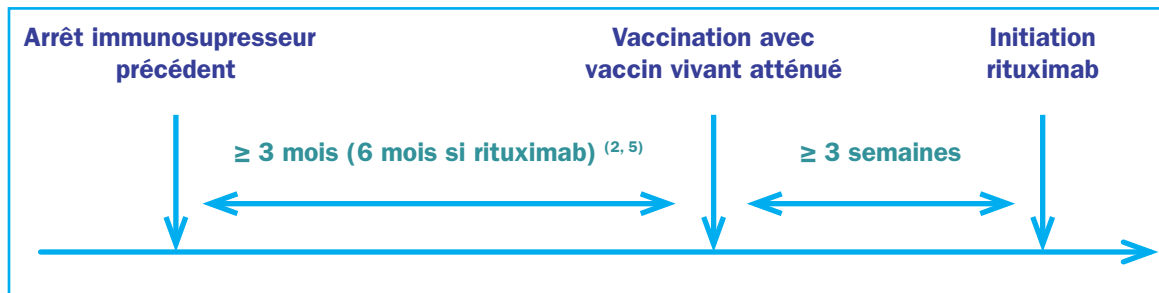
● **Tableau 2.** Tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ⁽²⁾.

	Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténué)	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie <i>per os</i> à dose immunosuppressive* et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre Jaune • Grippe (vaccin nasal) • ROR • Rotavirus • Varicelle • Zona 	<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 influenzae* de type b**, mais elle peut être envisagée chez les patients les plus fragiles.

La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée chez les patients sous RTX. Les recommandations des experts sont :

- ▷ Se renseigner sur son éventuelle obligation avant de réserver un voyage à l'étranger ;
- ▷ En cas de voyage dans des pays où 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 telle que celle-ci :
 - après un délai correspondant à au moins cinq demi-vies de la biothérapie, la vaccination pourrait être envisagée ;
 - le délai de reprise du traitement par RTX après la vaccination sera d'au moins trois semaines (période de réplication virale), et au mieux quatre semaines, comme le conseille la BSR.

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 dix 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 rituximab ?

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 rituximab, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de la perfusion de rituximab.**

● Cas particuliers :

• Vaccination contre la grippe :

Elle doit être conseillée en automne dès que le vaccin est disponible. Si l'activité de la PR le permet, il est préférable de différer la perfusion de RTX de 2 à 4 semaines après la vaccination anti-grippale. Si le patient a reçu le RTX avant que le vaccin anti-grippal soit disponible, celui-ci doit être réalisé sans attendre que l'épidémie grippale soit installée.

• 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 2 mois après.

• Vaccins vivants atténués :

Ils sont contre-indiqués sous RTX (a fortiori lorsque les patients sont traités par méthotrexate associé) ; 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 6 mois après l'arrêt** du rituximab si l'on se base sur l'avis du HCSP⁽³⁾ mais cette durée pourrait être raisonnablement ramenée à cinq demi-vies ;

▷ **Et au moins 3 semaines avant de reprendre** le traitement par rituximab.

● Rituximab et vaccin anti-grippe :

Pour la vaccination anti-grippale, l'évaluation est faite sur le quadruplement des titres des anticorps dirigés contre les 3 différentes souches du virus de la grippe H1N1, H5N1 et B, entre le jour de la vaccination et 4 à 6 semaines après.

L'ensemble des études concernant le RTX montre une moins bonne protection vaccinale dans les mois suivant la perfusion de RTX dans la PR, mais lors de la pandémie de grippe A en 2009, il était recommandé de vacciner les patients immunodéprimés.

Une étude observationnelle a analysé la réponse vaccinale chez 291 patients atteints de PR ou de SpA vaccinés contre le virus H1N1 avec 1 ou 2 doses de vaccin ⁽⁷⁾. Sur les 148 PR, 10 étaient traités par RTX. La réponse vaccinale sous RTX, évaluée par un quadruplement du titre des Ac anti-H1N1 entre le jour de la vaccination et après vaccination ou une sérologie $\geq 1/40$ était significativement plus faible en comparaison aux autres groupes de traitement (MTX, abatacept, tocilizumab). Un seul patient traité par RTX répondait au critère de réponse vaccinale.

Une autre étude a comparé la réponse humorale en IgG et IgM contre les 3 souches du virus de la grippe (H1N1, H3N2 et B), après vaccination anti-grippale, entre 23 patients atteints de PR traités par RTX et 20 sujets traités par MTX ainsi que 28 sujets sains ⁽⁸⁾. Les titres des anticorps dirigés contre chacune des souches ont été comparés entre le jour de la vaccination et 28 jours après. Seul le groupe traité par RTX n'avait pas une augmentation significative des titres des anticorps dirigés contre H1N1 et H3N2 en IgG comme en IgM. Cet impact du RTX sur la réponse humorale était plus important pour les 11 PR qui avaient reçu l'anticorps anti-CD20 dans les 2 mois qui précédaient la vaccination anti-grippale.

● Rituximab et vaccin pneumococcique :

Pour la vaccination anti-pneumococcique principalement réalisée avec le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (PSV23), une analyse systématique de la littérature avec méta-analyse montre que la réponse vaccinale évaluée sur le doublement des titres des anticorps dirigés contre les 2 sérotypes 23F et 6B est diminuée sous RTX ⁽⁹⁾.

Pour le vaccin anti-pneumococcique conjugué 7-valent PCV7, une étude observationnelle a étudié chez 88 patients atteints de PR établies traitées par biologiques, l'efficacité du vaccin PCV7, évaluée sur doublement des titres des anticorps contre les sérotypes 23F et 6B entre le jour de la vaccination et 4 à 6 semaines après ⁽¹⁰⁾. En comparaison aux sujets atteints de spondylarthrites traités par AINS, les 26 PR qui étaient traitées par le RTX seul ou en association au MTX, avaient une réponse vaccinale significativement diminuée.

Les patients ayant été vaccinés avant le traitement par RTX ont une meilleure réponse après une vaccination que ceux qui n'avaient pas été préalablement vaccinés. La répétition des cures ne semble pas accentuer la moins bonne réponse vaccinale induite par le traitement. La réponse vaccinale est partiellement restaurée après six à dix mois, ce qui suggère que les vaccins sous traitement doivent de préférence être faits à distance de la précédente cure. La tolérance de ces vaccinations paraît satisfaisante.

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 RTX.

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. 2ème édition - Rapport décembre 2014.
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. Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera® . 10 juin 2014.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
7. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R2
8. Westra J, van Assen S, Wilting KR et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178:40-7.
9. Hua C, Barnetche 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* 2014;66:1016-26.
10. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson 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.
11. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Avis du 16 février 2012.