

14

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 risque d'infections sévères existe sous sécukinumab (Voir la fiche « Infections (dont candidoses) »).
- **Dans le psoriasis :**
 - La tolérance à long terme a été évaluée partir de dix essais de phase 2 et 3 évaluant l'efficacité du sécukinumab ⁽¹⁾. A 52 semaines, les taux d'infections sévères étaient de 1,35 pour 100 patients-années (PA) dans le groupe traité par sécukinumab 300 mg (n=1410), 1,05 /100 PA dans le groupe traité par sécukinumab 150 mg (n=1395) et 1,37/100 PA dans le groupe traité par étanercept 50 mg/semaine (n=323).
 - Le risque d'infection sévère n'est donc pas très différent d'un anti-TNF.
- **Dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante :**
 - Les pourcentages d'infections sévères ne sont pas très différents entre les groupes sécukinumab et le groupe placebo ⁽²⁾.
 - Dans l'étude d'extension de MEASURE 1 qui évalue l'efficacité et la tolérance à 3 ans du sécukinumab, toutes posologies confondues, dans la spondylarthrite ankylosante, les taux d'infections sévères et de candidoses sont respectivement de 1,1 /100 PA et de 0,4/100 PA ⁽³⁾.
 - D'autres études rapportent cependant un pourcentage plus élevé d'infections des voies aériennes supérieures et des rhinopharyngites sous sécukinumab ⁽⁴⁾.
 - Des infections à *Candida albicans* sont plus souvent observées sous sécukinumab. Ce risque augmente avec les posologies plus élevées. A partir de deux études de phase 3 (ERASURE et FIXTURE), la fréquence des infections à *Candida* chez les patients atteints de psoriasis et traités par sécukinumab était plus élevée (0,9-4,7 %) que chez les patients traités par étanercept (1,2 %) ou placebo (0-0,3 %) ⁽⁵⁾.
 - Dans les études réalisées dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, ce sur-risque de candidose a également été observé avec une évolution favorable dans tous les cas en utilisant les traitements spécifiques classiques ⁽²⁾.
 - Les vaccins représentent donc 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 une biothérapie comme le sécukinumab :**
 - 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 2 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.

- Selon le RCP, les vaccins inactivés peuvent être réalisés sous sécukinumab.
 - Une étude clinique a comparé la réponse à deux vaccins inactivés entre 25 patients débutant du sécukinumab à la posologie de 150 mg et 25 sujets contrôles sains ⁽⁷⁾. La réponse vaccinale a été évaluée sur le pourcentage de patients dont le titre des anticorps contre les souches du virus de la grippe saisonnière a quadruplé pour deux des trois sérotypes du virus de la grippe entre le jour précédant la vaccination et au moins 4 semaines suivant la vaccination. Le pourcentage de répondeurs est moins bon pour la souche H1N1 68 % versus 80 % à 4 semaines et 64 % versus 80 % à 6 semaines. Cependant, il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes pour le critère de jugement principal qui est le pourcentage de patients avec un quadruplement du titre entre 0 et 4 semaines après la vaccination pour 2 sérotypes sur 3 (80 % dans les 2 groupes IC90 % : 0 (-0,19 ; 0,19).
 - Pour le vaccin contre le méningocoque C, il n'a pas été noté non plus de différence entre le groupe traité par sécukinumab et le groupe contrôle : 76 % vs 72 % (IC90 % : 0,04 (-0,16 ; -0,24). Pour les pourcentages de patients avec un titre d'anticorps protecteur définis par un titre $\geq 1/40$ pour le vaccin antigrippal et un titre $\geq 1/8$ pour le vaccin anti-méningococcique, il n'a pas été observé de différence entre les patients traités par sécukinumab et les sujets contrôles. La moyenne géométrique du titre des anticorps dirigés contre les sérotypes du virus de la grippe et contre l'antigène du méningocoque C augmente aussi bien chez les patients traités par sécukinumab que chez les contrôles à 2, 4 et 6 semaines suivant la vaccination.
 - Le sécukinumab semble donc avoir peu d'impact sur la réponse aux vaccins inactivés dépendant ou non d'une réponse lymphocytaire T.

- **Comme pour tous les biomédicaments et en l'absence de données avec le sécukinumab :**

- Les **vaccins vivants**, tels que ceux dirigés contre la rougeole/oreillons et rubéole (ROR), contre la varicelle (Varilrix®), le zona (Zostavax®), le BCG, la fièvre jaune ou encore la poliomyélite par voie orale, **sont contre-indiqués** pendant toute la durée du biomédicament et ne peuvent être envisagés qu'après un arrêt du traitement. **La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire dans la population générale. Elle est même contre-indiquée en cas d'initiation d'un traitement biologique.**
- **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 du biomédicament, 3 mois avant la vaccination avec un vaccin vivant, est recommandé par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Cependant, lors de l'élaboration de ces recommandations, le sécukinumab n'était pas encore sur le marché. Ce biomédicament a une demi-vie de 27 jours, 5 demi-vies correspondraient à 135 jours pour une élimination complète du traitement. 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. La reprise du traitement peut être envisagée au plus tôt 2 semaines après le vaccin au mieux dans un délai de 3 à 4 semaines.

- En raison de la demi-vie longue du sécukinumab, **il est encore plus important de faire le point sur le statut vaccinal et prévoir si nécessaire une mise à jour au moins 2 semaines, et au mieux 1 mois, avant le début du traitement** ⁽⁸⁾. S'il existe un vaccin inerte (ex : vaccin contre la poliomyélite ou la grippe), celui-ci devra être privilégié par rapport au vaccin vivant.

Vaccination des patients naïfs de DMARDs et débutant du sécukinumab

- Pour les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, naïfs de biothérapies ou de traitements de fond conventionnels tels que le méthotrexate, léflunomide, ciclosporine, ou de corticoïdes par voie générale et débutant du sécukinumab, il est recommandé de réaliser les vaccins habituels du calendrier vaccinal, ainsi que la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, et celle contre le pneumocoque selon le schéma précisé ci-dessus. Pour les adultes, il est recommandé à partir de l'âge de 25 ans, de vacciner contre la diphtérie, le tétanos, la polio et la coqueluche (DTPCa) tous les 20 ans jusqu'à l'âge de 65 ans puis tous les 10 ans.
- **Lorsque le sécukinumab est envisagé, il est nécessaire de faire le point sur le statut vaccinal et prévoir en fonction de celui-ci une mise à jour au moins 2 semaines, et au mieux 1 mois, avant le début du traitement s'il existe des vaccins vivants à réaliser.** Les vaccins inactivés peuvent en revanche être réalisés à l'initiation du sécukinumab avec une réponse vaccinale quasi normale.

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

- Pour les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques déjà sous DMARDs ou/et corticoïdes par voie générale et débutant du sécukinumab, 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. Néanmoins, 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** ^(9, 10). Deux études suggèrent une diminution de l'immunogénicité du vaccin contre la grippe A chez des patients traités par léflunomide ^(10, 11). En revanche, la majorité des études est en faveur d'une réponse vaccinale peu modifiée par le méthotrexate (MTX) lorsque chacune des souches virales est évaluée ⁽¹²⁾. Pour la vaccination anti-pneumococcique, les résultats des études sur l'influence du MTX sont homogènes et montrent une diminution de la réponse humorale ⁽¹²⁾ contre les sérotypes 6B et 23F du pneumocoque.
- Les **vaccins vivants** sont **contre-indiqués** sous méthotrexate, léflunomide, ciclosporine, et autres immunosuppresseurs, les biomédicaments et les corticoïdes par voie générale au long cours.

- Un arrêt des 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> ⁽⁸⁾ :
- Pour les biomédicaments :
 - Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement par biomédicament et ne peuvent être envisagés qu'après un arrêt du traitement. Le délai nécessaire est variable selon les recommandations. Un arrêt du biomédicament 3 mois (6 mois pour le rituximab) avant la vaccination avec un vaccin vivant est recommandé par l'HCSP tandis que le CRI propose un délai supérieur ou égal à 5 demi-vies (6 mois au minimum pour le rituximab).
 - La reprise du traitement peut être envisagée au plus tôt 2 semaines après le vaccin au mieux dans un délai de 3 à 4 semaines. Il faut donc, lorsqu'un biomédicament est envisagé, faire le point sur les vaccinations et prévoir si nécessaire une mise à jour **au moins 2 semaines, et au mieux 1 mois**, avant le début du traitement.

Vaccination des patients sous sécukinumab

- Pour les patients sous sécukinumab en monothérapie ou en association avec un traitement de fond et/ou des corticoïdes, les vaccins inactivés peuvent être réalisés.
- En cas de vaccination avec un vaccin vivant tel que la varicelle/ zona ou le ROR, les traitements devront être arrêtés selon les modalités précisées dans le chapitre précédent. Un délai d'arrêt de 3 mois est préconisé par le HCSP pour les biomédicaments. Pour les experts, ce délai apparaît raisonnable pour le sécukinumab au vu de sa longue demi-vie et des risques propres à ces vaccins.
- La prévention des infections pour les patients traités par sécukinumab passe également par la couverture vaccinale de l'entourage du patient. En cas d'épidémie ou d'endémie, il est préférable d'arrêter le sécukinumab, 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.

Vaccinations 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. 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 sécukinumab. Seul le vaccin anti-amaril est un vaccin vivant.

- **La 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 ou biologiques.** 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 le sécukinumab, en raison de sa demi-vie longue, du risque lié au vaccin et des motivations personnelles liées au patient lui-même, les experts recommandent un arrêt du sécukinumab 5 mois avant la réalisation du vaccin anti-amaril.**
- 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 ⁽¹³⁾. **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.**

En pratique :

- Selon le RCP, les **vaccins inactivés peuvent être réalisés** sous sécukinumab. La réponse vaccinale après vaccination avec un vaccin inactivé n'est pas diminuée sous sécukinumab.
- 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 du biomédicament, **3 mois** avant la vaccination avec un vaccin vivant, est recommandé par le haut conseil de la santé publique (HCSP). Pour le vaccin contre la **fièvre jaune**, en raison de la demi-vie longue du sécukinumab, du risque lié au vaccin et des motivations personnelles liées au patient lui-même, les experts recommandent un arrêt du sécukinumab **5 mois avant la réalisation du vaccin anti-amaril. La reprise du traitement pourra intervenir au moins 2 semaines, et au mieux 1 mois plus tard.**

Références

1. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98 e4.
2. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
3. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May 15. [Epub ahead of print]
4. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.

5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 2014 Novembre.
7. Chioato A, Noseda E, Stevens M et al. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1597-602.
8. 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.
9. 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.
10. Gabay C, Bel M, Combescure 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.
11. 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.
12. 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 (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
13. 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 (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine* 2005;72 Suppl 1:S1-58.