

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-indiquent les vaccins vivants atténués. Il est donc 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 sur la vaccination des personnes immunodéprimées y répondent ⁽²⁾ avec trois messages principaux :

1- Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients traités par immunosuppresseurs ⁽²⁾. Ceci a été montré spécifiquement avec les vaccins contre la grippe et le pneumocoque chez des patients traités par le tocilizumab (voir chapitre « Quelles données spécifiques avec le tocilizumab ? ») ;

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 Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et est la suivante : 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⁾.

Comme pour les autres traitements immunosuppresseurs, le statut vaccinal des patients traités par tocilizumab doit être systématiquement évoqué :

- Avant la mise en route du traitement, en distinguant deux situations distinctes :
 - les patients non encore traités par immunosuppresseurs, même si cette situation est peu fréquente avec le tocilizumab dont l'AMM ne concerne que les patients en échec à au moins 1 DMARD ⁽³⁾ ;
 - et les patients déjà traités par immunosuppresseurs.

- Sous traitement par tocilizumab, notamment :
 - annuellement à la fin de l'été ;
 - en cas de voyage à l'étranger ;
 - et 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, 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.
- Informer le médecin traitant du patient du statut vaccinal et de la nécessité de le mettre à jour ;
- 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 PPV23 (Pneumo23[®]) après l'âge de deux ans ;
 - chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et non préalablement vaccinés : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent PCV13 administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique non-conjugué 23-valent PPV23 deux 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 trois ans par le

vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 : une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 au moins 2 mois après ;
- vaccinés depuis moins de trois ans par le vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 : attendre un délai de trois ans après le vaccin polysidique non conjugué 23-valent pour vacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 deux mois après ⁽⁴⁾.

▷ Il est à noter que le vaccin conjugué 13-valent PCV13 dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge, chez l'enfant et chez l'adulte ⁽⁵⁾ ;

▷ Il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures ⁽⁴⁾, mais elle peut se discuter en cas d'immunosuppression persistante.

▷ 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 tocilizumab 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⁾.

Chez le patient immunodéprimé, il faut vérifier systématiquement qu'il 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 (voir modalités dans les chapitres « Vaccination avec un vaccin vivant atténué » et « Vaccination avec un vaccin inactivé »).

En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué (Tableau 1)

Il faudra attendre au moins 2 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination avant de débiter le traitement par tocilizumab.

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 tocilizumab.

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⁾.
- **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 tocilizumab, surtout en présence de facteurs de risque.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du tocilizumab chez un patient déjà traité par un immunosuppresseur ?

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur lors de l'initiation du tocilizumab, 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 nécessaire, il faut (Figure 1) :
 - attendre un minimum de trois mois (six mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédant avant d'effectuer la vaccination ;
 - attendre au moins 2 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination pour initier le traitement par tocilizumab.

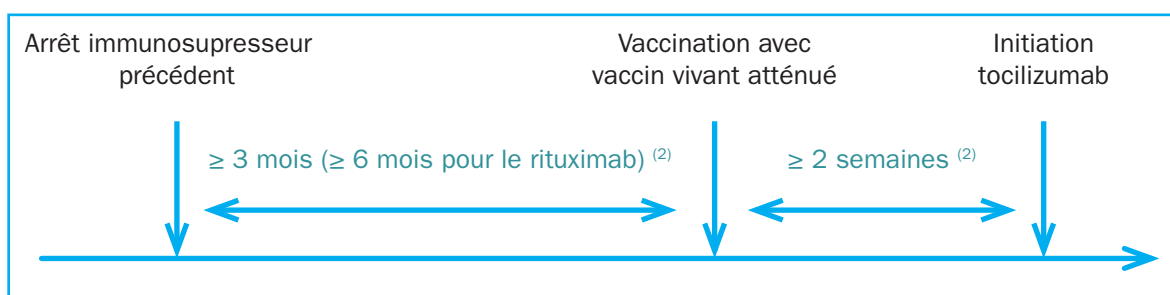
Tableau 2. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immuno-déprimées ^(2, 7).

	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 • 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 : >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

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 ⁽²⁾.



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

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 tocilizumab, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de la perfusion ou de l'injection sous cutanée du tocilizumab.**

Chez ces patients, les problèmes posés par la vaccination sont plutôt ceux de leur efficacité mais des données récentes ne semblent pas montrer de diminution de l'efficacité des vaccins pneumococcique et grippal sous tocilizumab alors qu'elle l'est sous MTX (voir chapitre "Quelles données spécifiques avec le tocilizumab ?" ^(8,9)).

Cas particuliers :

- Vaccination contre la grippe : elle doit être conseillée en automne.
- Vaccination contre le pneumocoque : Le patient doit systématiquement bénéficier de la séquence de vaccination suivante : une vaccination par le vaccin conjugué 13-valent PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PSV23 au moins 2 mois après. Il n'y a pas de recommandation de revaccination mais elle peut s'envisager avec le vaccin polysidique non conjugué tous les 3 à 5 ans chez le patient immunodéprimé.
- Vaccins vivants atténués : ils sont contre-indiqués sous tocilizumab, 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 dix ans doit être effectuée :
 - **Au moins 3 mois après l'arrêt** du tocilizumab si l'on se base sur l'avis du HCSP ⁽⁴⁾ mais cette durée pourrait être raisonnablement ramenée à cinq demi-vies, soit 70 jours pour le tocilizumab quelque soit la forme IV ou sous cutanée.
 - **Et au moins 2 semaines avant de reprendre le traitement** ⁽⁴⁾ par tocilizumab.

Quelles données spécifiques d'immunogénicité vaccinale avec le tocilizumab ?

Des données récentes ne semblent pas montrer de diminution de l'efficacité des vaccins pneumococcique et grippal sous tocilizumab alors qu'elle l'est sous MTX ^(8,9).

Ainsi, 190 patients ayant une PR ont reçu une vaccination anti-pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent PSV23 sous tocilizumab (n=50), TCZ + MTX (n=54), MTX (n=62) ou sans aucun de ces traitements (n=24) ⁽⁸⁾. La concentration IgG des sérotypes 6B et 23F a été évaluée en ELISA ainsi que l'activité fonctionnelle des anticorps rapportée en indice d'opsonisation avant et six semaines après vaccination. La concentration en IgG et l'indice opsonisation ont été significativement augmentés dans tous les groupes après vaccination. Il n'y avait pas de différence avec le groupe témoins sous tocilizumab alors que sous MTX la réponse était inférieure. Il n'y a pas eu de problème de tolérance ⁽⁹⁾.

La même équipe a évalué l'influence du tocilizumab sur la réponse antigrippale après vaccination dans la PR. Cent quatre vingt quatorze patients ont eu un vaccin trivalent (A/H1N1, A/H3N2 et B/B1) avec 4 bras de traitement : tocilizumab (n=62), tocilizumab + MTX (n=49), MTX (n=65) ou groupe témoins (n=18). Les titres d'anticorps ont été mesurés jusqu'à six semaines après le vaccin par hémagglutination. Il y a eu une réponse dans tous les groupes mais le MTX avait là aussi un impact négatif sur la vaccination, même si une réponse adéquate était quand même démontrée. Il n'y a pas eu de problème de tolérance ⁽⁹⁾.

Une étude plus récente (VISARA) a évalué la réponse sérologique après une vaccination antitétanique et un vaccin anti-pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (PSV23), réalisés 3 semaines après introduction d'un traitement par tocilizumab 8mg/kg/mois ou placebo chez patients atteints de PR insuffisamment répondeurs au méthotrexate (n=91) ⁽¹⁰⁾. La réponse vaccinale reposait sur la sérologie des anticorps anti-toxine tétanique et était considérée significative si le titre des anticorps était au moins multiplié par deux entre le jour de la vaccination et 8 semaines après. Pour le vaccin anti-pneumococcique, la réponse vaccinale était considérée comme significative si le titre des anticorps était au moins multiplié par deux ou une concentration anticorps >1mg/l pour au moins 6 sérotypes sur 12, entre le jour de la vaccination et 8 semaines après. En per protocole, 81 patients ont été inclus dans l'analyse. La réponse vaccinale anti-pneumococcique était plus basse pour les patients traités par TCZ + MTX que dans le groupe placebo + MTX (60% vs 70%). Par contre pour la vaccination anti-tétanique, la réponse vaccinale était globalement comparable entre les deux groupes de traitement. En pratique, la vaccination anti-pneumococcique étant réalisé d'abord avec le vaccin conjugué PCV13, le résultat de ce travail est peu intéressant. En revanche, il confirme que pour le vaccin anti-tétanique, la réponse vaccinale est peu influencée par le TCZ et que la vaccination peut être effectuée sous traitement.

Concernant le vaccin anti-pneumococcique conjugué 7-valent PCV7, une étude observationnelle ⁽¹¹⁾ réalisée chez 88 patients PR traités par biologiques, évalue l'efficacité du vaccin PCV7 par le doublement des titres des anticorps contre les sérotypes 23F et 6B entre le jour de vaccination et 6-8 semaines après. Cette étude montre que le vaccin PCV7 administré pendant le traitement par tocilizumab semble être associé à une réponse immunitaire suffisante chez les patients PR. En comparaison, aux sujets atteints de spondylarthrites traités par AINS, les 16 PR qui étaient traitées par du TCZ seul ou en association au MTX, avaient une réponse vaccinale comparable ⁽¹¹⁾.

A ce jour, il n'existe pas d'étude vaccinale avec la forme sous cutanée du TCZ.

La balance bénéfique/risque est donc en faveur des vaccinations avec des vaccins inactivés (grippe et pneumocoque notamment) sous traitement.

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 contagio du patient sous biothérapie ⁽⁷⁾.

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 tocilizumab.

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. Résumé des Caractéristiques Produit RoActemra® .
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. Résumé des Caractéristiques Produit Prevenar13® .
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
7. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Avis du 16 Février 2012.
8. Mori S, Ueki Y, Akeda Y et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1362-6.
9. Mori S, Ueki Y, Hirakata N et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2006-10.
10. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74:818-22.
11. Kapetanovic CM, 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.