

# 13

## Conduite à tenir en cas de vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Pour tout traitement immunosuppresseur, la question du bénéfice/risque de la vaccination se pose.** Le statut vaccinal des patients traités par ustékinumab, comme pour tous les autres biomédicaments, doit être évoqué :

- avant l'instauration d'un biomédicament
- lors du changement de biomédicament
- annuellement à la fin de l'été
- et en cas de voyage à l'étranger.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a établi des recommandations spécifiques sur la vaccination des personnes immunodéprimées <sup>(1)</sup> avec trois messages principaux :

- 1- Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients traités par immunosuppresseurs <sup>(1)</sup>
- 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 <sup>(1)</sup>
- 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 : >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 <sup>(1)</sup>

Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

### Le cas des vaccins vivants

Chez les patients sous ustékinumab, comme pour les autres biomédicaments, les vaccinations soulèvent donc des questions différentes selon que les vaccins sont inactivés ou vivants atténués (Tableau 1).

**Tableau 1**

Vaccins vivants atténués	Vaccins inactivés et sous-unité
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grippe saisonnière (vaccin nasal)</li> <li>• BCG</li> <li>• Rougeole-Oreillons-Rubéole</li> <li>• Varicelle</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Fièvre jaune</li> <li>• Zona</li> <li>• Polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations épidémiques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grippe saisonnière (vaccin injectable)</li> <li>• Diphtérie-Tétanos-Polio-Coqueluche acellulaire (STCaP)</li> <li>• Haemophilus influenzae de type b</li> <li>• Hépatite B</li> <li>• Méningocoque C conjugué</li> <li>• Pneumocoque</li> <li>• Papillomavirus</li> <li>• Hépatite A</li> <li>• Fièvre typhoïde</li> </ul>

Comme pour tout sujet traité par immunosuppresseur, biomédicament immunosuppresseur et/ou une corticothérapie immunosuppressive, **les patients/patientes recevant l'ustékinumab ne doivent pas recevoir de vaccin vivant**. Pour l'instant, il n'y a aucune donnée dans la littérature pour étayer ce risque.

Le **délai minimum** à attendre **entre la vaccination par vaccin vivant et la première injection d'ustékinumab** n'est pas connu. Il est fixé à **2 semaines** par le RCP <sup>(2)</sup>.

Le délai minimum entre la dernière injection d'ustékinumab et une vaccination par un vaccin vivant n'est pas connu. **Ce délai sera au minimum de 15 semaines** selon le RCP <sup>(2)</sup>. Ceci est basé sur la demi-vie d'élimination de l'ustékinumab qui est d'environ 3 semaines.

En pratique, chez l'adulte, pour les vaccins vivants, 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, elle devra être effectuée **au moins 15 jours avant l'initiation du traitement par ustékinumab**.


En mars 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté une décision stipulant qu'une seule dose d'un vaccin contre la fièvre jaune conférait une protection à vie, ceci ayant pour conséquence une modification du Règlement Sanitaire International, avec une validité à vie du certificat international de vaccination contre la fièvre jaune <sup>(3)</sup>. Il est à noter cependant que le HCSP recommande, dans certaines situations, dont font partie les sujets immunodéprimés, **l'administration d'une seconde dose à 10 ans** <sup>(4)</sup>.

### Le cas des vaccins inactivés

Les vaccins inactivés ou composés d'un antigène (Tableau 1) n'exposent pas au risque de développer une infection vaccinale et n'exposent pas non plus au risque de déclencher une poussée du rhumatisme inflammatoire <sup>(1)</sup>.

L'efficacité d'un vaccin inactivé administré après ou en même temps que l'ustékinumab n'est pas connue. Selon une étude ayant porté sur des patients atteints de psoriasis traités par ustékinumab depuis au moins 3 ans (n=60) ou ne recevant pas de traitement systémique (n=56), la réponse humorale aux vaccins anti-pneumococcique et anti-tétanique n'était pas diminuée par l'ustékinumab<sup>(5)</sup>.

### Quelles recommandations générales sur les vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs<sup>(1)</sup> ?

- 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, biomédicament ou corticothérapie orale à dose immunosuppressive :
    - **La vaccination antigrippale annuelle** par le vaccin inactivé
    - **La vaccination contre le pneumocoque** selon les schémas vaccinaux détaillés ci-dessous
-  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 de l'ustékinumab chez un patient non encore traité par un immunosuppresseur ?

Avant de débuter le traitement par ustékinumab, il est recommandé<sup>(1)</sup> :

- D'évoquer la possibilité de voyages en pays d'endémie de **fièvre jaune**. Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, doit être effectuée **au moins 15 jours** avant l'instauration de l'ustékinumab.

- D'évoquer la vaccination contre la **rubéole**, notamment chez les patientes nées avant 1980. En effet, il est recommandé de revacciner par 1 dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) les femmes n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin contre la rubéole au préalable <sup>(6)</sup>. Si le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est indiqué, l'ustékinumab ne pourra être **débuté qu'au moins 2 semaines après** puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant.
- De vacciner avec le vaccin quadrivalent **diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite** à l'âge de 25 ans les patients qui n'ont pas reçu de vaccination contre la coqueluche dans les cinq dernières années. De vacciner avec le vaccin trivalent diphtérie, tétanos, poliomyélite, à l'âge de 25 ans, les patients qui ont reçu une dose de vaccin coquelucheux depuis moins de 5 ans.
- De vacciner contre la **diphtérie**, le **tétanos** et la **poliomyélite** tous les 10 ans à partir de l'âge adulte.
- De vacciner contre les **papillomavirus humains** 16 et 18 les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans ou en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus selon le schéma habituel comportant 2 ou 3 injections selon l'âge <sup>(6)</sup>.
- De vacciner contre la **grippe saisonnière**.
- De vacciner 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<sup>®</sup>) à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 (Pneumo23<sup>®</sup>) après l'âge de 2 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<sup>ème</sup> 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 <sup>(7, 8)</sup>

- ◆ 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 <sup>(8)</sup>
  
  - ◆ Il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations anti-pneumococciques dès lors que le patient a été vacciné selon le schéma vaccinal ci-dessus.
  
  - ◆ 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.
- De vacciner contre le **méningocoque C** par un vaccin conjugué jusqu'à l'âge de 24 ans révolus si la vaccination n'a pas été réalisée dans l'enfance.
  
  - De vacciner contre le **méningocoque A, C, Y, W135, l'hépatite A, la fièvre typhoïde** si le patient ou la patiente est à risque de contracter ces infections <sup>(6)</sup>.
  
  - Concernant la vaccination contre ***Haemophilus influenzae* de type B**, selon le HCSP, ce vaccin ne concerne que les enfants <sup>(6)</sup>. Il n'y a pas de données suffisantes pour justifier la réalisation systématique de ce vaccin chez les patients sous biothérapies **mais il pourrait être utile de le proposer aux patients les plus fragiles, notamment aux patients ayant une asplénie ou une hyposplénie** <sup>(9)</sup>.
  
  - En population générale, le HCSP recommande la vaccination contre **l'hépatite B** uniquement chez les personnes pouvant être exposées au risque d'infection par le VHB <sup>(6)</sup>. Pour les sujets sous biothérapies, les recommandations du HCSP sont les mêmes <sup>(4)</sup>. La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (*European Association for the Study of the Liver*) <sup>(10)</sup> chez tous les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par ustékinumab, mais surtout en présence de facteurs de risque.
  
  - Concernant la vaccination contre la **varicelle**, le HCSP recommande de proposer le vaccin, si il n'y a pas d'urgence à traiter, et au **moins 6 semaines avant** l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, en l'absence d'antécédent de varicelle ou, en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative. Il faut administrer deux doses à quatre semaines d'intervalle.
  
  - Le vaccin contre le **zona** (Zostavax®) est recommandé par le HCSP chez les adultes âgés de 65 à 74 ans <sup>(6)</sup> mais est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué.

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

Les conseils sont les mêmes en cas de switch qu'en cas de maintien de l'un des deux traitements.

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur lors de l'initiation de l'ustékinumab, les récentes recommandations du HCSP consacrées à la vaccination des patients immunodéprimés <sup>(1)</sup> :

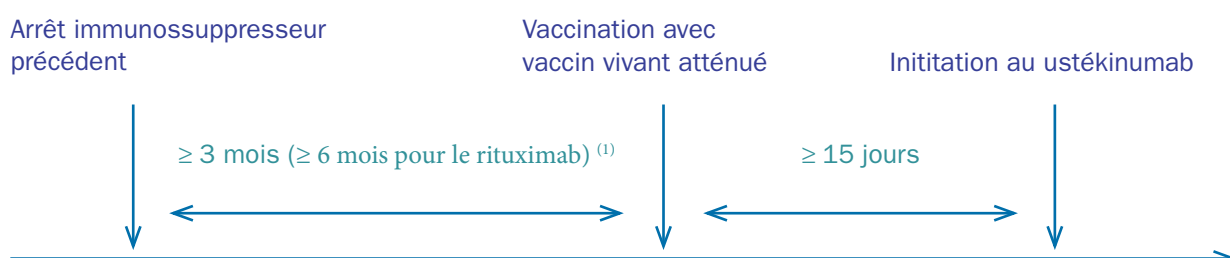
- Préconisent d'appliquer les recommandations générales des patients traités par immunosuppresseur (voir pages précédentes) et de vérifier que le patient est à jour pour les vaccins recommandés en population générale (Tableau 2)
- **Recommandent spécifiquement la vaccination annuelle contre la grippe 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 est nécessaire (Figure 1) :
  - d'attendre un minimum de **3 mois (6 mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement** immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination. Cette durée pourrait être raisonnablement ramenée à 5 demi-vies de l'ustékinumab, soit 15 semaines
  - d'attendre au moins **2 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination** pour initier le traitement par ustékinumab.

**Tableau 2.** Tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées <sup>(1)</sup>.

	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 <i>per os</i> à dose immunosuppressive* et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG</li> <li>• Fièvre jaune</li> <li>• Grippe (vaccin nasal)</li> <li>• ROR</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Varicelle</li> <li>• Zona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</li> <li>• Pneumocoque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> de type b</li> <li>• Hépatite B</li> <li>• Méningocoque C (conjugué)</li> <li>• Papillomavirus</li> </ul>

\* 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

**Figure 1.** Modalités d'administration d'un vaccin vivant atténué chez un patient traité par immunosuppresseur <sup>(1)</sup>.



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/mm<sup>3</sup> et l'ustékinumab.



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.

Selon le RCP, le délai de reprise de l'ustékinumab est possible 2 semaines après la vaccination anti-amarile <sup>(2)</sup>. Le délai de reprise du MTX 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 ustékinumab ?

**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 ustékinumab, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de l'injection d'ustékinumab.**

#### Cas particuliers :

- Vaccination contre la grippe : elle doit être 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 13-valent PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent PSV23 2 mois après.

- Vaccins vivants atténués : ils sont contre-indiqués sous ustékinumab, 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 15 semaines après l'arrêt** de l'ustékinumab si l'on se base sur le RCP <sup>(2)</sup>
- ▷ **En ne reprenant le traitement que 15 jours 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 contagage du patient sous biomédicament. 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 ustékinumab.

### Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2<sup>ème</sup> édition - Rapport décembre 2014.
2. Résumé des Caractéristiques Produit Stelara® .
3. Résolution WHA67.13. Application du Règlement Sanitaire International (2005).[www.who.int/ith/A67\\_2014\\_Annex-7-fr.pdf](http://www.who.int/ith/A67_2014_Annex-7-fr.pdf)
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux rappels de vaccination contre la fièvre jaune en Guyane. Avis du 23 octobre 2015.
5. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. J Drugs Dermatol 2013;12:1122-9.
6. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2016. ([http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf))
7. 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.
8. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 18 décembre 2013.
9. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:414-22.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-42.