

COMMUNICATION

Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

MOTS-CLÉS : VACCINATION. MALADIES AUTO-IMMUNES. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES. IMMUNOSUPPESSEURS. BIOTHÉRAPIE. CORTICOTHÉRAPIE

Thomas HANSLIK *, Odile LAUNAY **

Thomas Hanslik a été membre du Comité technique des vaccinations de 2011 à 2016. Déclaration d'intérêt sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique.

Odile Launay a été membre du Comité technique des vaccinations de 2007 à 2016 et vice-présidente de 2011 à 2016. Déclaration d'intérêt sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique.

RÉSUMÉ

Les vaccins recommandés chez les adultes atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques sont ceux du Calendrier vaccinal en vigueur. Toutefois, comparativement à la population générale, les vaccinations contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque sont spécifiquement recommandées quel que soit l'âge (en raison d'un risque infectieux accru) et certains schémas vaccinaux peuvent différer.

Le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie. On ne dispose cependant d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins dans ce contexte.

En pratique, il est proposé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.

* Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles-de-Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt ; e-mail : thomas.hanslik@aphp.fr

** Maladies infectieuses et tropicales, CIC Cochin Pasteur, Hôpital Cochin, Paris ; e-mail : odile.launay@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Thomas HANSLIK, même adresse

Article reçu le 11 janvier 2017.

Nota : Le texte qui suit reprend largement celui des recommandations de vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques du Haut Conseil de la Santé Publique (Comité technique des vaccinations, 2014), également rédigé par les auteurs de la présente mise au point (avec l'autorisation du Comité Technique des Vaccinations).

Les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie, ainsi que les médecins qui les prennent en charge, s'interrogent sur l'efficacité et la tolérance des vaccins, notamment sur le risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination. Il en résulte que la population des patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques est moins bien vaccinée que la population saine, ce qui est paradoxal puisque le risque infectieux n'est pas inférieur à celui de la population générale, bien au contraire [1, 2].

La démarche bénéfice/risque que peuvent adopter praticiens et patients pour arriver à une décision de vaccination la plus informée et pertinente possible, tient compte des informations disponibles dans la littérature médicale [3-7]. La multiplicité et la complexité des différentes situations possibles (différentes maladies, différents vaccins, différents traitements) font qu'il est impossible de réaliser les études d'immunogénicité, et *a fortiori* les études d'efficacité clinique, qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont habituellement de faible puissance et comportent des biais méthodologiques notables [7]. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. Ainsi, même si la convergence et la répétabilité des résultats des études réalisées permettent d'orienter les conduites, les propositions de pratique que l'on peut faire pour ces patients restent essentiellement basées sur un accord professionnel (avis d'expert).

En pratique, les lignes de conduite proposées plus bas s'appuient sur trois notions qui peuvent être déduites des données existantes :

- a. bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés ;
- b. le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale [8-10]. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire ;
- c. les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie (en fonction de la dose et de la durée du traitement pour cette dernière).

À partir de ces notions, les pratiques ci-dessous sont proposées pour la vaccination des personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

Elles visent à optimiser la couverture vaccinale pour cette population spécifique et se conçoivent sous la responsabilité partagée du médecin traitant et du médecin spécialiste.

1. **Vérifier systématiquement le carnet de vaccination et effectuer les mises à jour nécessaires dès que possible, selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.**
2. **Les vaccins vivants** viraux (ROR, varicelle, zona et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières (voir infra). Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas (Tableau 1).
3. **Les vaccins inactivés** peuvent être administrés sans restriction particulière (Tableau 2).
4. **Vacciner tous les patients contre les infections à pneumocoque** (avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) **et contre la grippe saisonnière** (avec le vaccin inactivé injectable, jamais avec le vaccin vivant administré par voie nasale) (Tableau 3).
5. **Avant de vacciner**, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination.
6. **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).
7. **Utilisation des vaccins vivants (ROR, varicelle, zona et fièvre jaune)**

— Avant l'instauration d'une corticothérapie à dose immunosuppressive (Tableau 4), d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie¹, et si il n'y a pas d'urgence à traiter, prendre le temps d'administrer les vaccins vivants qui ne pourront plus être administrés une fois le traitement instauré :

- *Au moins six semaines avant l'instauration du traitement ;*
 - Proposer la vaccination varicelle 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.
- *Quatre semaines avant l'instauration du traitement (et pas moins de deux semaines avant)*
 - Mettre à jour la vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole selon les recommandations de la population générale.
 - Proposer la vaccination zona pour les patients entre 65 et 75 ans.
 - Envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés.

¹ Anti-TNF, anti-IL6, anti-IL1 et rituximab.

- **Pendant un traitement par corticothérapie à dose immunosuppressive, par immunosuppresseur ou par biothérapie :**
 - Les vaccins vivants sont contre-indiqués, comme mentionné sur les résumés des caractéristiques de ces produits.
 - Pour les patients originaires d'une zone d'endémie de la fièvre jaune et pour ceux ayant préalablement été vaccinés, il peut être utile de doser les anticorps anti-amarils.
 - Si le titre d'anticorps est protecteur, le patient reste protégé et peut donc être dispensé de la vaccination. Un certificat de contre-indication à la vaccination lui est remis pour autoriser le voyage.
 - Si le patient n'est pas protégé, on peut soit lui remettre un certificat de contre-indication (après l'avoir informé du risque lié au voyage dans ces conditions), soit proposer une suspension du traitement immunosuppresseur pendant plusieurs mois (quand cela est possible) pour permettre la vaccination (voire infra).
 - Cas particulier des traitements d'entretien par methotrexate ou azathioprine, sans corticothérapie immunosuppressive ni biothérapie associée :
 - les experts américains mentionnent dans leurs recommandations qu'un traitement par methotrexate à une dose $\leq 0,4$ mg/kg/semaine ou par azathioprine à une dose ≤ 3 mg/kg/jour n'est que " modérément immunosuppresseur " et n'interdit pas l'utilisation des vaccins contre la varicelle ou contre le zona. Toutefois, la contre-indication des autres vaccins vivants est maintenue [11]. Aucune justification n'est fournie pour expliquer cette recommandation.
 - La revaccination par les vaccins vivants ROR, Varicelle et Fièvre jaune a été évaluée sur de petits effectifs d'enfants et d'adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique et de polyarthrite rhumatoïde [12-15]. Aucun accident n'a été rapporté chez ces patients qui avaient tous été préalablement vaccinés et étaient donc déjà potentiellement protégés.
 - Malgré ces données, nous sommes contraints aujourd'hui de tenir compte des mentions légales du méthotrexate et de l'azathioprine, qui stipulent que l'administration des vaccins vivants est à proscrire au cours d'un traitement par méthotrexate et azathioprine, comme lors de tout autre traitement immunosuppresseur, par biothérapie ou par corticothérapie à dose immunosuppressive.
- **Après l'arrêt d'un traitement par corticothérapie à dose immunosuppressive, par immunosuppresseur ou par biothérapie :**
 - Le délai à respecter avant l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab), ce délai devant permettre la restauration du système immunitaire.

— **Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune)**

- Un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin :
 - si le vaccin est administré en premier : attendre deux semaines pour administrer le produit sanguin ;
 - si le produit sanguin est administré en premier : le délai à respecter varie selon le type de produit sanguin (au minimum 3 mois et dans certains cas 11 mois) [16, 17].

Ainsi, les données disponibles aujourd'hui montrent l'existence d'une immunogénéicité et sont en faveur d'une bonne tolérance des vaccins chez les patients suivis pour une maladie auto-immune ou une maladie inflammatoire chronique. Malgré l'absence de données d'efficacité clinique, ces observations incitent à vacciner ces patients selon les recommandations du Calendrier vaccinal.

TABLEAU 1. — Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Vaccins vivants atténués.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
BCG	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole¹	Contre-indiqué En cas d'indication, vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.
Varicelle *	Contre-indiqué En cas d'indication, vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement
Zona¹	Contre-indiqué En cas d'indication, vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.
Rotavirus	Contre-indiqué
Grippe saisonnière (vaccin nasal)	Contre-indiqué
Fièvre jaune	Contre-indiqué En cas d'indication, vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.

* Lors du traitement de la sclérose en plaques, une sérologie varicelle-zona (VZV) doit être réalisée avant d'instaurer un traitement par fingolimod chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre la varicelle. La vaccination contre le VZV des patients ayant une sérologie négative doit être envisagée un mois avant le début du traitement par fingolimod. Il a également été constaté une augmentation de la fréquence des infections par le VZV chez les patients traités par natalizumab. Une attitude similaire à celle proposée pour le fingolimod vis-à-vis de la vaccination contre la varicelle peut être adoptée.

TABLEAU 2. — Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Vaccins contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
Pneumocoque	<p>Recommandé chez tous les patients (enfants et adultes).</p> <p>Schéma vaccinal : Pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (schéma 3+1 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois). Une dose de vaccin non conjugué 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans.</p> <p>Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent, administrées avec un intervalle de 8 semaines, suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes : une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après.</p>
Grippe saisonnière (vaccin injectable)	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Schéma vaccinal : en fonction de l'âge, et identique à celui de la population générale.</p>

TABLEAU 3. — Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. Vaccins inactivés et sous-unitaires autres que grippe et pneumocoque.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
Diphthérie-tétanos-polio-coqueluche	Chez le nourrisson : schéma renforcé par trois injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans, puis tous les 10 ans avec un vaccin diphthérie-tétanos-polio.
Haemophilus influenzae de type b	Chez le nourrisson : schéma renforcé par trois injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.
Hépatite B	Mêmes recommandations qu'en population générale. Un schéma renforcé est utilisé en cas d'insuffisance rénale.

Méningocoque — C conjugué — A,C,Y,W 135 conjugué et B	Mêmes recommandations qu'en population générale Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : une dose À partir de l'âge de 1 an, en fonction de l'évolution de l'AMM des vaccins disponibles si : — asplénie ; — déficit en complément et en properdine ; — traitement par inhibiteur du C5a (éculizumab).
Papillomavirus humains	Mêmes recommandations qu'en population générale.
Hépatite A	Mêmes recommandations qu'en population générale.

TABLEAU 4. — Définition d'une corticothérapie à dose immunosuppressive.

L'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) : — Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines. — Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines. — Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.
--

RÉFÉRENCES

- [1] Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7): 1047.
- [2] Hanslik T, Wechsler B, Vaillant JN, Audrain L, Prinseau J, Baglin A, Flahault A. A survey of physicians' vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases. *Vaccine.* 2000;19(7-8):908-15.
- [3] Duchet-Niedziolka P, Launay O, Coutsinos Z, Ajana F, Arlet P, Barrou B, *et al.* Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey. *Vaccine.* 2009;27(10):1523-29.
- [4] Hanslik T, Niedziolka P, Kernéis S, Launay O ; Groupe GEVACCIM. Vaccinations chez les patients ayant une maladie systémique. *Presse Med.* 2009;38(2): 235-42.
- [5] van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, *et al.* Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):341-52.

- [6] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414-22.
- [7] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations Rapport. 2^e édition — Décembre 2014, pp 83-115. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
- [8] Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:129.
- [9] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre MP. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1128-33.
- [10] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-93.
- [11] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
- [12] Pileggi GS, De Souza CB,S, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res.* 2010;62(7):1034-9.
- [13] Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, *et al.* *Yellow fever revaccination during infliximab therapy.* *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(6):96-8.
- [14] Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):144-8.
- [15] Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, *et al.* Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1384-7.
- [16] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.
- [17] Haut Conseil de la Santé Publique, Comité Technique des Vaccinations. Avis relatif au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR. 16 avril 2012. www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120416_delairougror.pdf