



Vaccinations et biothérapies

Pr Jacques MOREL

CHU Lapeyronie et Université Montpellier

Liens d'intérêt Jacques MOREL

- Intérêts financiers
(Exemple laboratoire A)
- Liens durables ou permanents: laboratoires Abbvie, BMS, Pfizer
- Interventions ponctuelles: laboratoires MSD, Nordic Pharma, Roche Chugai, Hospira, Janssen
- Intérêts indirects

Questions

- **Quels sont les vaccins particulièrement recommandés en cas d'initiation d'une biothérapie?**
- **Quels sont les vaccins nécessitant un arrêt de la biothérapie?**
- **Quelle(s) est (sont) la (les) biothérapie(s) associées systématiquement à une moindre réponse vaccinale?**

Homme 60 ans

- PR séronégative érosive évoluant depuis 1993, PTG droite en 2002
 - Etanercept débuté en 2000-2003
 - Abatacept de 2003-2006
 - Rituximab en 2007
 - Adalimumab, leflunomide, prednisone 7 mg/j en avril 2007 avec DAS28 = 0,98
- 10 avril 2008, fièvre 38°5-39°C, toux, expectorations puis douleur cheville gauche avec gonflement

Infection sur prothèse

- 21 avril 2008, hospitalisation en rhumatologie
 - Pneumonie lobe inférieure gauche, arthrite cheville gauche; CRP 400 mg/L Antigénurie et antigénémie pneumocoque positives
 - Antibiothérapie par ceftriaxone + rifampicine
- 22 avril 2008 :
 - Arthrite genou droit; Lavage genou droit et cheville gauche. Isolement d'un *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline
 - Evolution: nécessité de réaliser l'ablation de la prothèse puis spacer et antibiothérapie avant pose d'une nouvelle PTG

Risque infectieux sous traitements immuno-suppresseurs

Risque infectieux dans la Polyarthrite Rhumatoïde

- Les infections les plus fréquentes dans la PR avant l'ère des biothérapies

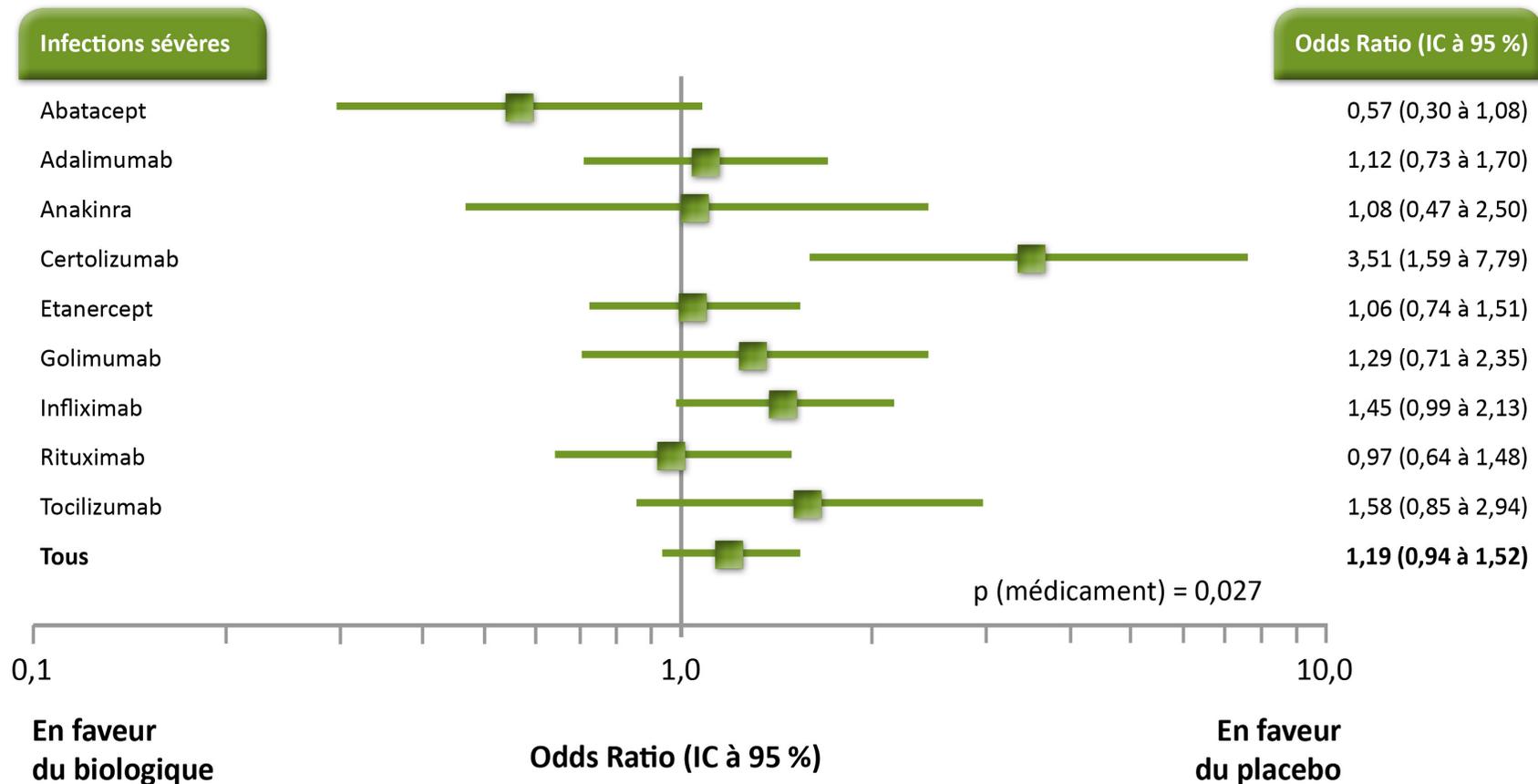
Risque infectieux versus non PR	IRR (100 p-a)
Total	1,33 (1,26-1,41)
Bactériémie/ septicémie	1,5 (1,1-2,06)
Arthrite septique	14,89 (6,12-73,71)
Ostéomyélite	10,63 (3,39-126,8)
Pneumonie	1,68 (1,46-1,95)
Bronchopathie	1,16 (1,06-1,27)
Infections cutanées, parties molles	1,93 (1,72-2,17)

Risque infectieux sous biothérapies (revue Cochrane)

- Méta-analyse des essais contrôlés (randomisés ou non) et des études d'extension sur neuf biothérapies toutes indications sauf HIV
 - 206 articles et abstracts ; 60 630 patients (sous biologique ou placebo) suivi 5,8 mois
 - Critères de jugement : tous les effets indésirables, infections sévères, arrêt pour effet secondaire, tuberculose, lymphome et insuffisance cardiaque
 - Analyse statistique : régression logistique linéaire mixte avec modèle de Bayes
 - Tous les effets secondaires : OR=1,19 (1,09-1,3) ; NNTH = 30 ;
arrêt pour effets secondaires : OR=1,32 (1,06-1,64) ; NNTH = 37 ;
tuberculose OR= 4,68 (1,18-18,6) ; NNTH = 681; **infections sévères OR=1,19 (0,94-1,52)**

Risque infectieux sous biothérapies (revue Cochrane)

- Risque d'infections sévères par biologique



* Ajusté à la posologie

Infections sous biothérapies : sites et traitements

Risk of Hospitalized Bacterial Infections Associated with Biologic Treatment Among U.S. Veterans with Rheumatoid Arthritis

J.R.Curtis,^{1,2} S.Yang,^{1,2} N. M.Patkar,^{1,2} L. Chen,¹ J. A. Singh,^{1,2} G. W. Cannon,³ T.R. Mikuls,⁴ E. Delzell,⁵ K.G. Saag,² M.M. Safford,¹ S. DuVall,^{3,6} K. Alexander,⁷ P. Napalkov,⁷ Kevin L. Winthrop,⁸ M.J.Burton,⁹ A. Kamauu,¹⁰ J.W. Baddley¹

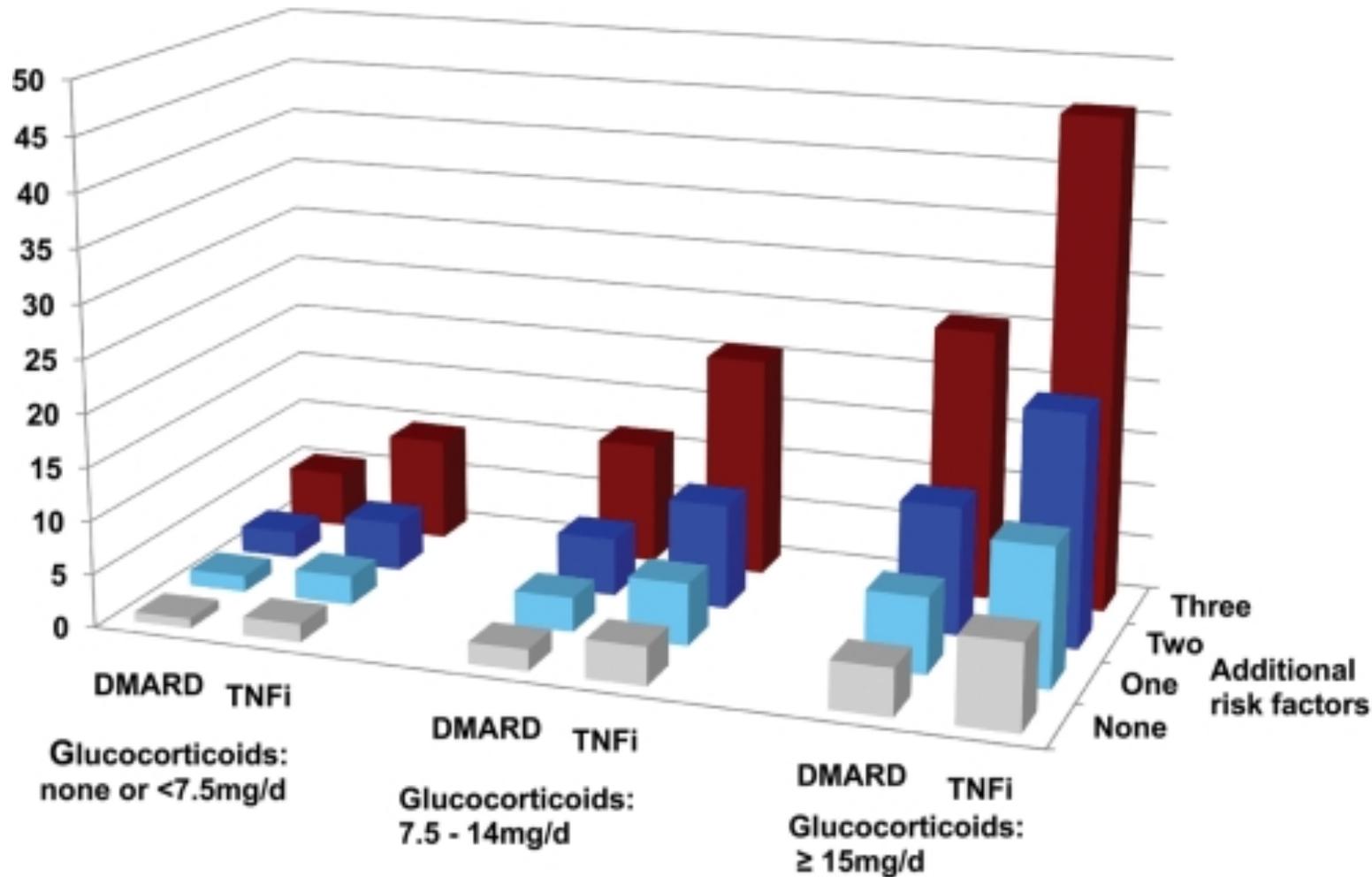
Infections	Cohort, n (%)	Biologics	Events	Person Years	Infection Rate by Biologic per 100 patient-years (95% CI)
Pneumonia	61 (37)				
Cellulitis/ soft tissue	37 (22)				
Kidney/Urinary Tract	14 (9)				
Bacteremia/sepsis	11 (7)				
Device-associated	10 (6)				
Gastroenteritis	10 (6)				
Septic arthritis	7 (4)				
Upper Respiratory Tract	8 (5)				
Abdominal abscess	5 (3)				
Osteomyelitis	2 (1)				
Total	165 (100%)				
		Abatacept	14	498.0	2.8 (1.7-4.7)
		Rituximab	28	630.2	4.4 (3.1-6.4)
		Anti-TNF agents	123	4147.0	3.0 (2.5-3.5)
		Etanercept	25	1133.4	2.2 (1.5-3.3)
		Infliximab	23	480.2	4.8 (3.2-7.2)
		Adalimumab	75	2534.0	3.0 (2.4-3.7)

Facteurs de risque d' infections sévères sous anti-TNF

Registre RABBIT

Facteur de risque oui vs non	IRR (ratio des taux d' incidence)	p
Age >60 ans	1,6 (1,1-2,4)	0,012
Fonction (Questionnaire Hanovre) par 10% au cours du suivi	0,90 (0,85-0,98)	0,0023
Pneumopathie chronique	1,7 (1,1-2,6)	0,014
Insuffisance rénale chronique	1,6 (0,9-2,8)	0,14
Nombre d' échec de DMARDs (>5) à l' inclusion	1,6 (1,1-2,3)	0,027
ATCD d' infection sévère	2,1 (1,0-4,3)	0,038
Corticoïdes 7,5-14mg/j lors du suivi	2,1 (1,4-3,2)	0,002
Corticoïdes ≥15mg/j lors du suivi	4,7 (2,4-9,4)	<0,0001
Traitement anti-TNF	1,8 (1,2-2,7)	0,0027

Risque infectieux sous traitements immuno-suppresseurs



Strangfeld A et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1914–20

Probabilité d'infection sévère sous biothérapies

Rabbit Score

To calculate the risk score

60 years of age or older?	<input checked="" type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No
HAQ-Score (0-3)		<input type="text" value="1.75"/>
Severe infection (last 12 months)	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No
COPD or other chronic lung disease	<input checked="" type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No
Chronic kidney disease	<input checked="" type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No
Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs	<input checked="" type="radio"/> < 5	<input type="radio"/> ≥ 5
Treatment: Glucocorticoids	<input type="radio"/> < 7.5mg	

<http://www.biologika-register.de/en/home/risk-score/>

Page 1 sur 2

RABBIT - Rheumatoide Arthritis - Risk Score

08/01/2015 18:26

(average dose of prednisone equivalent /d):	<input type="radio"/> 7.5 - 15mg
	<input checked="" type="radio"/> > 15mg
	<input checked="" type="radio"/> TNF-inhibitor
	<input type="radio"/> Abatacept
	<input type="radio"/> Rituximab
	<input type="radio"/> Tocilizumab
	<input type="radio"/> Non-biologic DMARDs

The probability of a serious infection during the next 12 months is:
23.6 %.

Validation du score RABBIT

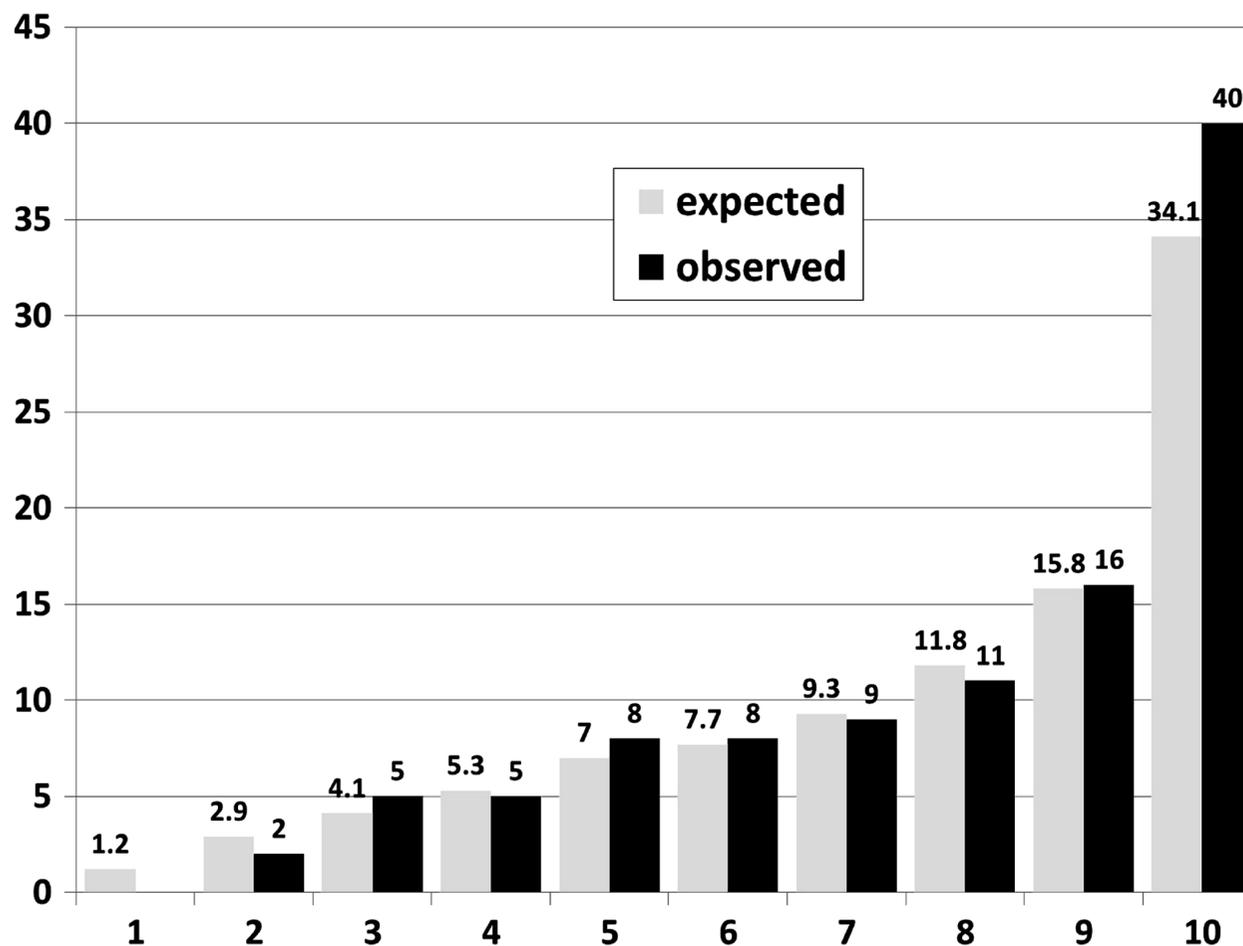


Figure 1 Expected and observed rates of serious infections per 100 patient-years by deciles of expected rates.

Vaccins et maladies auto-immunes



	Vaccins contre-indiqués = vaccins vivants	Vaccins particulièrement recommandés	Vaccins inertes recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapies.	<ul style="list-style-type: none"> ♣BCG ♣Fièvre jaune ♣Grippe vivant atténué ♣ROR ♣Varicelle ♣Zona 	<ul style="list-style-type: none"> ♣Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ♣Pneumocoque : privilégier le vaccin conjugué 13 valences 	<ul style="list-style-type: none"> ♣Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ♣Hépatite B ♣Méningocoque ♣Papillomavirus

Schéma vaccinal recommandé contre pneumocoque

Pneumo 23

= Immunogénicité limitée

Pneumo 23

+

Prevenar 13

=

Diminution de l'effet Prevenar

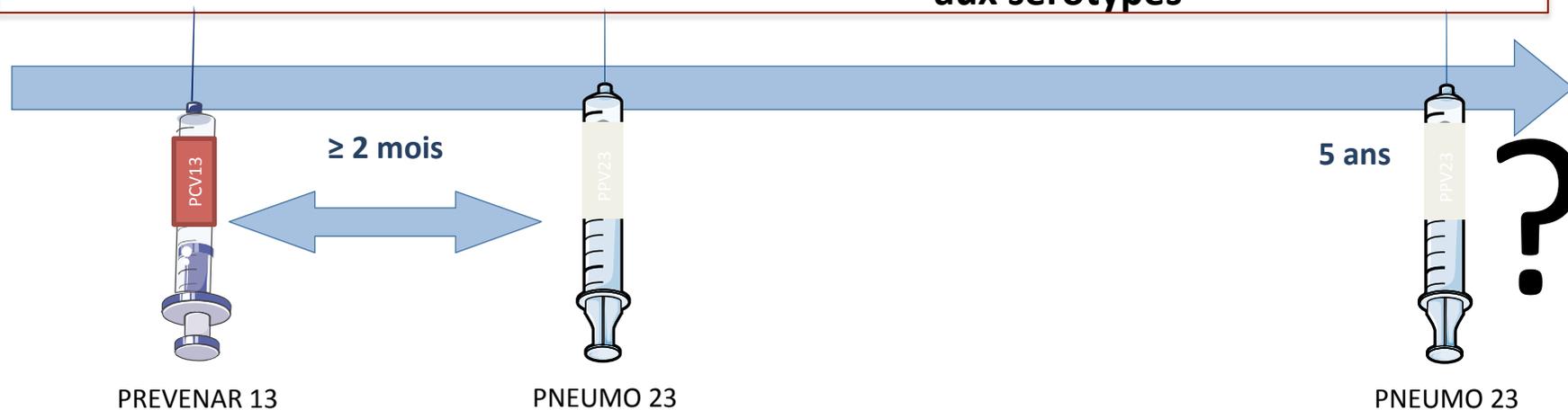
Prevenar 13

+

Pneumo 23

=

Schéma optimal: prime boost et élargir la réponse aux sérotypes



Jackson LA. Vaccine. 2013 Aug 2;31(35):3594–602.

Persistance de la réponse vaccinale (PCV7) sous DMARDs

- Etude observationnelle sur réponse vaccinale sur une période de 1,5 an entre différents groupes
 - PR sous MTX (n=85), anti-TNF n=79), anti-TNF+MTX (n=89)
 - SpA sous anti-TNF (n=83), MTX+ anti-TNF (n=83), AINS (n=86)
- Résultats
 - 308 patients sans modification du traitement initial à 1,5 an

	PR traitée par méthotrexate (MTX)	PR traitée par anti-TNF en monothérapie	PR traitée par anti-TNF + MTX	SA traitée par anti-TNF en monothérapie	SA traitée par anti-TNF + MTX	SA traitée par AINS + analgésiques
4 à 6 semaines	Patients avec niveau d'AC « protecteur » contre 23F et 6B					
	67%	58%	52%	78%	65%	84%
1,5 an	Patients avec niveau d'AC « protecteur » contre 23F et 6B					
	40%	32%	20%	60%	49%	70%

Titre protecteur $\geq 1,5$ mg/L

(P < 0.001; Chi2 test).

Réponse vaccinale sous biothérapies

Réponse Vaccinale contre le pneumocoque: sérotype 6B

- **MTX**

Study or Subgroup	groupe traité		groupe contrôle		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
3.2.1 Traitement par Methotrexate							
Kapetanovic 2006	24	50	43	62	38.3%	0.41 [0.19, 0.88]	
Kapetanovic 2011 (A&R)	18	89	38	79	61.7%	0.27 [0.14, 0.54]	
Subtotal (95% CI)		139		141	100.0%	0.33 [0.20, 0.54]	
Total events	42		81				
Heterogeneity: Chi ² = 0.58, df = 1 (P = 0.45); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 4.32 (P < 0.0001)							

- **Anti-TNF**

Kapetanovic 2006	24	50	16	37	31.9%	1.21 [0.52, 2.85]	
Kapetanovic 2011 (A&R)	18	89	23	85	62.6%	0.68 [0.34, 1.38]	
Visvanathan 2007	6	20	2	14	5.5%	2.57 [0.44, 15.19]	
Subtotal (95% CI)		159		136	100.0%	0.96 [0.57, 1.59]	
Total events	48		41				
Heterogeneity: Chi ² = 2.36, df = 2 (P = 0.31); I ² = 15%							
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)							

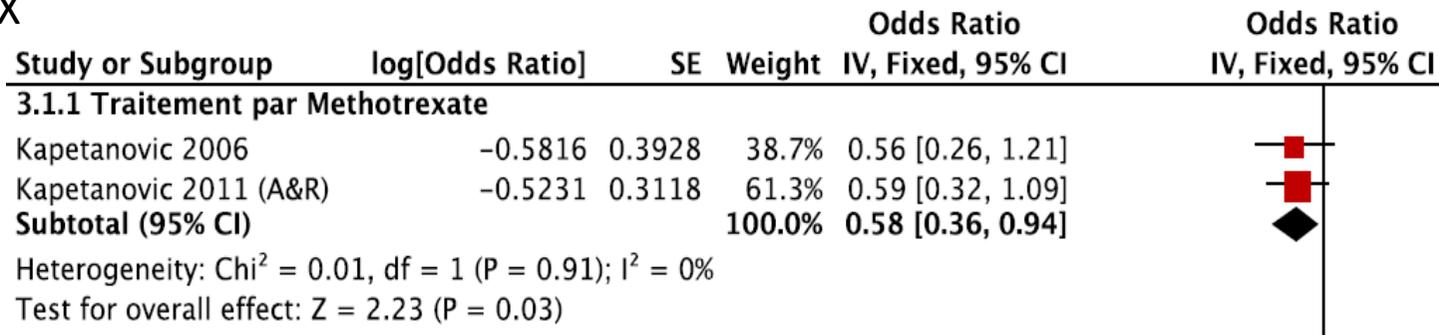
- **RTX**

C.O.Bingham III 2010	24	63	17	28	57.7%	0.40 [0.16, 0.99]	
Kapetanovic 2011 (ACR)	0	25	23	85	42.3%	0.05 [0.00, 0.89]	
Subtotal (95% CI)		88		113	100.0%	0.25 [0.11, 0.58]	
Total events	24		40				
Heterogeneity: Chi ² = 2.15, df = 1 (P = 0.14); I ² = 54%							
Test for overall effect: Z = 3.25 (P = 0.001)							

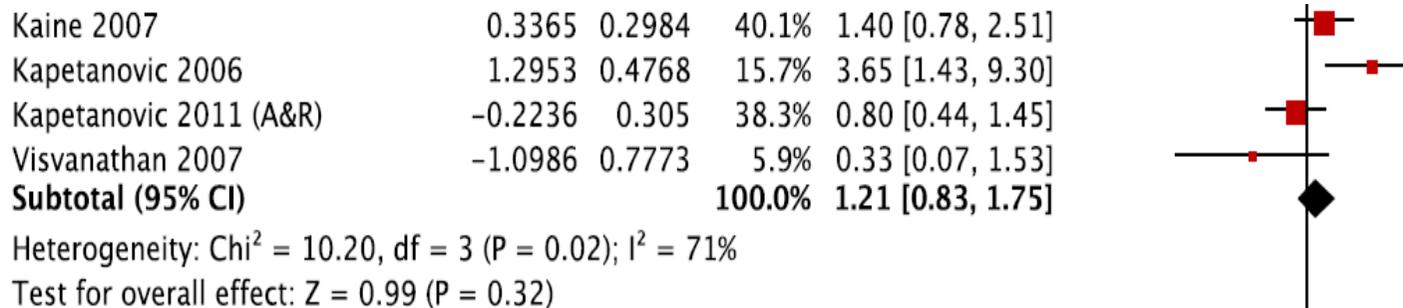
Hua C et al. Arthritis Care Res. 2014;66:1016-26.

Réponse Vaccinale contre le pneumocoque: sérotype 23F

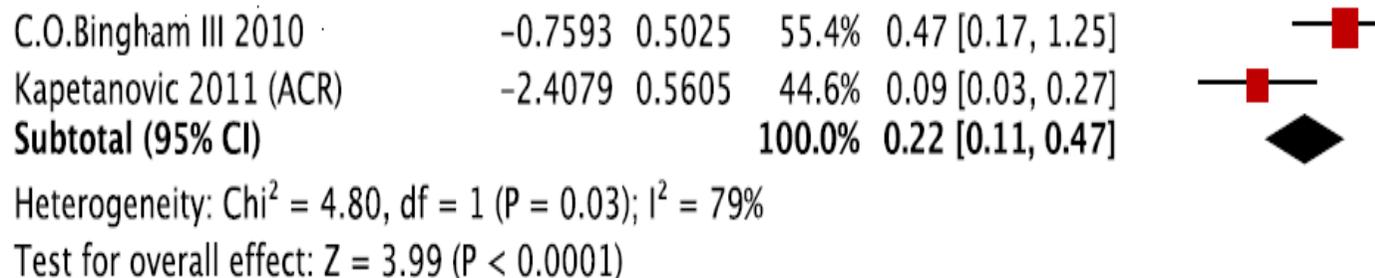
- MTX



- Anti-TNF



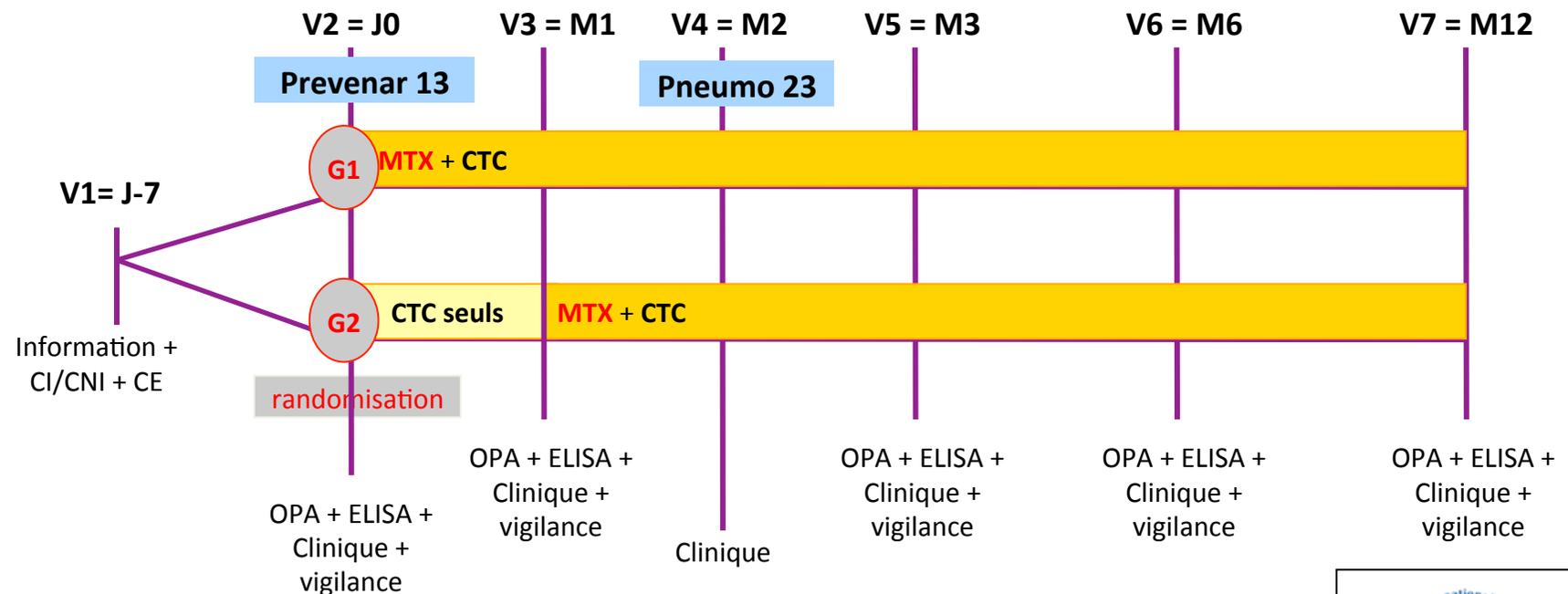
- RTX



Quel est le meilleur timing de la vaccination sous MTX?

PHRC national VACIMRA

Peut-on réaliser la VAP et débuter le MTX sans délai sans avoir un impact sur la réponse vaccinale?



G 2 Groupe Délai

G 1 Groupe Immédiat

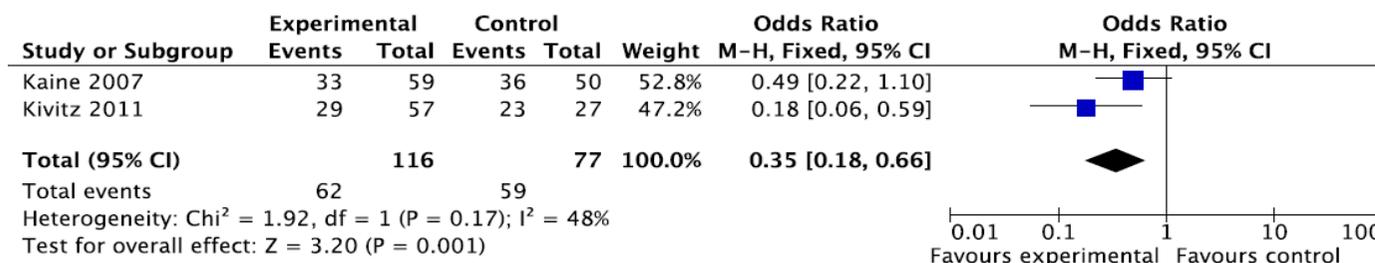
CTC = corticoïdes

MTX = Méthotrexate

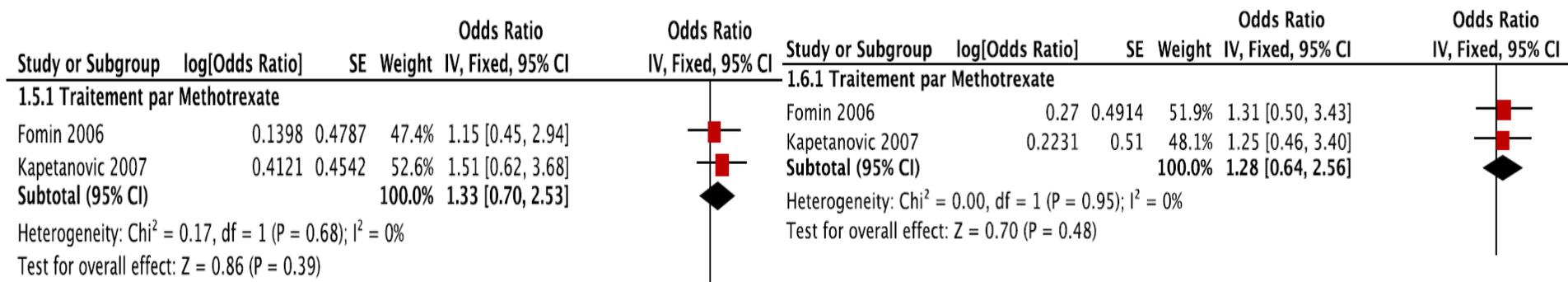


Réponse Vaccinale contre la grippe

- **MTX Vs PBO:**
 - Réponse à au moins 2 souches

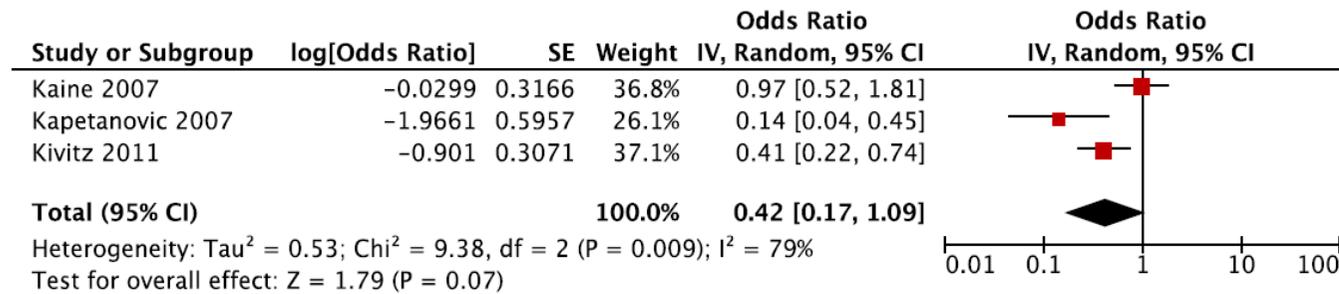


- **MTX + anti-TNF Vs anti-TNF seuls:**
 - Réponse à H3N2 et B

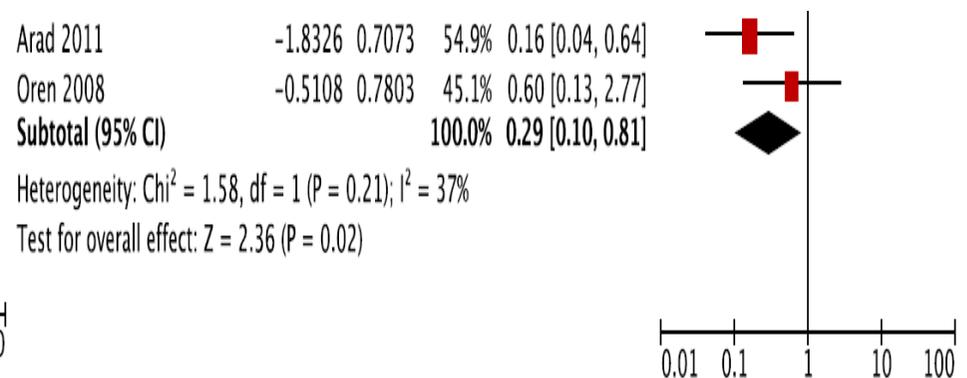
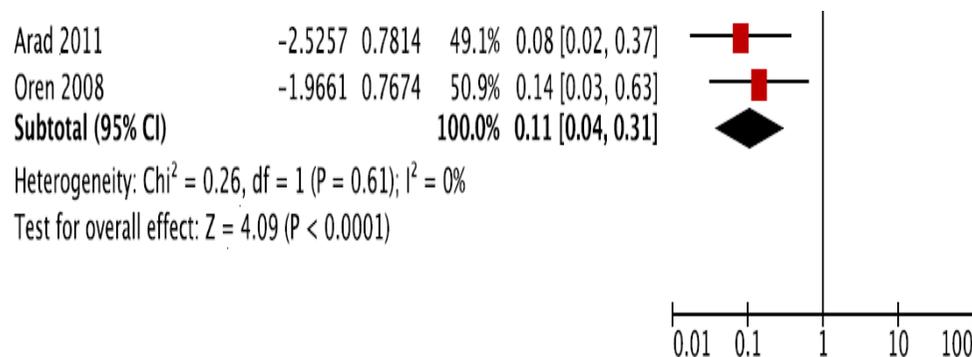


Réponse Vaccinale contre la grippe

- Anti-TNF: au moins 2 souches

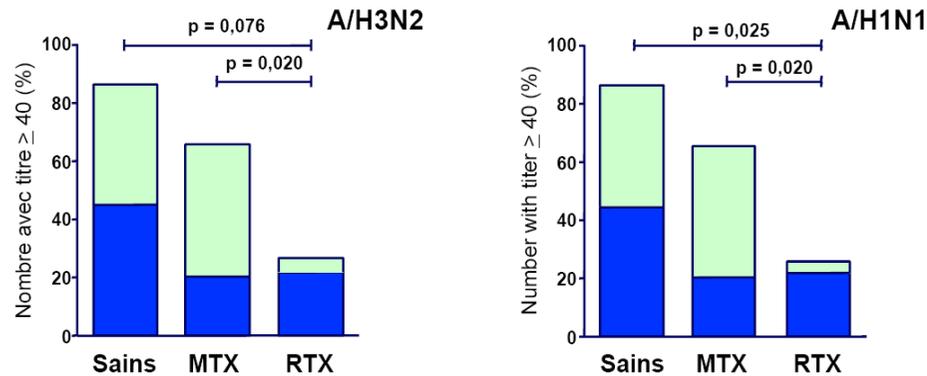


- RTX: H3N2 et B



Quel est le meilleur timing pour la vaccination sous RTX?

Vaccination grippe - rituximab



	Sujets sains (n = 29)	Groupe MTX (n = 20)	Sous-groupes rituximab		
			Groupe rituximab (n = 23)	Perfusion récente (1-2 mois) (n = 11)	Perfusion éloignée (6-10 mois) (n = 12)
Titre Ac moyen \pm DS					
souche A/H1N1					
Avant	27,0 \pm 3,0	14,6 \pm 2,5	15,0 \pm 2,0	11,3 \pm 1,8	19,4 \pm 2,0 \ddagger
Après	73,6 \pm 2,2 \ddagger \S	47,6 \pm 2,8 \ddagger \S	18,5 \pm 2,7	10,0 \pm 1,6	32,7 \pm 2,8 \ddagger \ddagger
souche A/H3N2					
Avant	27,6 \pm 2,9 \ddagger	13,9 \pm 2,8	13,1 \pm 2,3	10,0 \pm 1,7	16,8 \pm 2,7
Après	44,5 \pm 2,2 \ddagger \S	34,2 \pm 1,9 \ddagger \S	14,4 \pm 2,5	9,4 \pm 2,1	21,2 \pm 2,6 \ddagger \ddagger
souche B					
Avant	15,7 \pm 2,6 \ddagger	7,7 \pm 1,9	8,9 \pm 2,1	6,0 \pm 1,6	12,6 \pm 2,3 \ddagger
Après	29,7 \pm 2,5 \ddagger \S	13,4 \pm 2,5 \ddagger	10,9 \pm 2,4	6,6 \pm 1,6	17,3 \pm 2,5 \ddagger \ddagger

Moins bonne réponse et moindre pourcentage de patients avec un titre d'anticorps protecteur (≥ 40) sous rituximab que sous MTX et chez sujets sains

\ddagger P 0,05 versus methotrexate (MTX) et versus rituximab.
 \ddagger P 0,05 versus titre Ac pré vaccination .

\S P 0,05 versus rituximab group.
 \ddagger P 0,05 versus perfusion rituximab récente.

Vaccinations répétées contre la grippe sous anti-TNF

Vaccin spécifiquement recommandé: la grippe (vaccin inactivé)

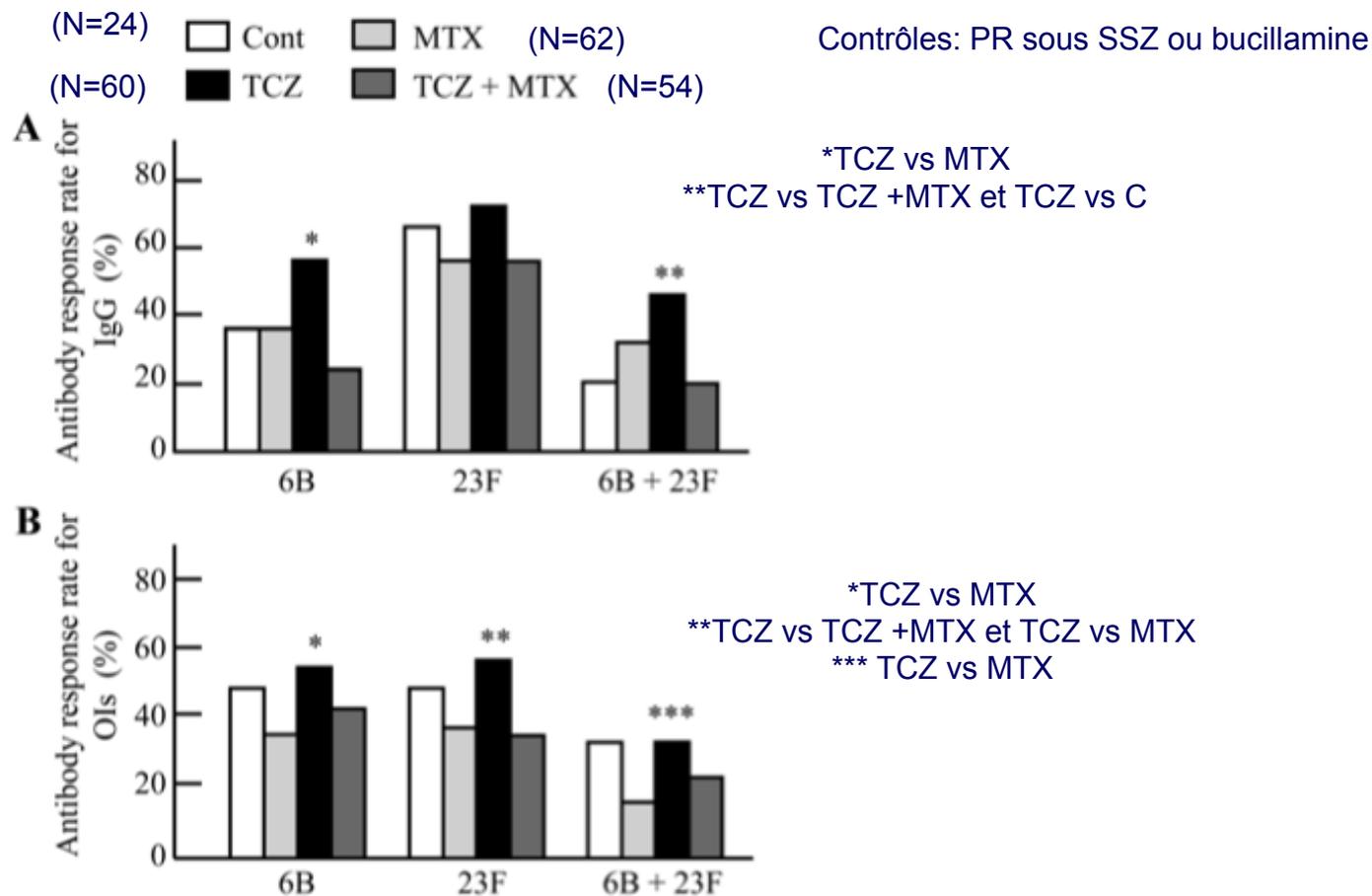
Table 3 Response to flu vaccine by RA patients and healthy controls during three influenza seasons. **Sous anti-TNF!**

Season	N	A/New Caledonia/20/99 H1N1		A/California/7/04 H3N2		B/Shanghai/361/02	
		T0	T1	T0	T1	T0	T1
Season 2005/2006							
Seroprotection rate							
Patients	22	23%	68%	35%	75%	23%	50%
Healthy controls	10	30%	90%	30%	80%	20%	40%
Season 2006/2007							
		A/New Caledonia/20/99 H1N1		A/Wisconsin/67/05 H3N2		B/Malaysia/2506/04	
		T0	T1	T0	T1	T0	T1
Seroprotection rate							
Patients	22	41%	73%	82%	82%	50%	59%
Healthy controls	8	88%	100%	88%	100%	63%	88%
Season 2007/2008							
		A/Solomon Island/3/06 H1N1		A/Wisconsin/67/05 H3N2		B/Malaysia/2506/04	
		T0	T1	T0	T1	T0	T1
Seroprotection rate							
Patients	20	42%	80%	63%	85%	73%	85%
Healthy controls	7	60%	100%	40%	75%	60%	75%

- Fréquence de syndromes pseudo-grippaux moins importante dans le groupe des patients RA vaccinés (2/28 [7.14%] vs 5/20 [25%], p=0.08), (mais pas d'isolement du virus)

Réponse vaccinale PPV23 sous tocilizumab

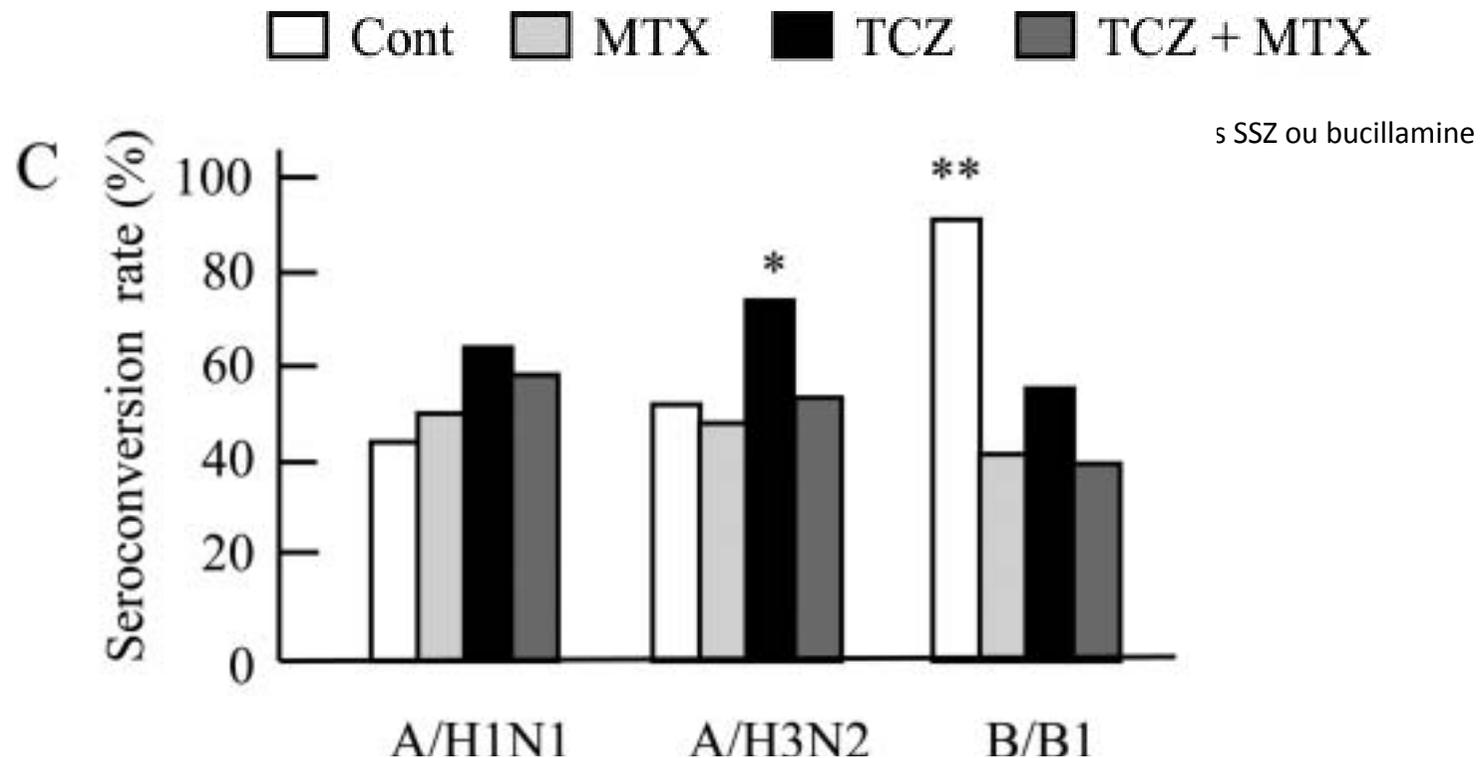
- 190 PR vaccinés avec du PPV23



➔ Le TCZ seul n'influence pas la réponse vaccinale au PPV23

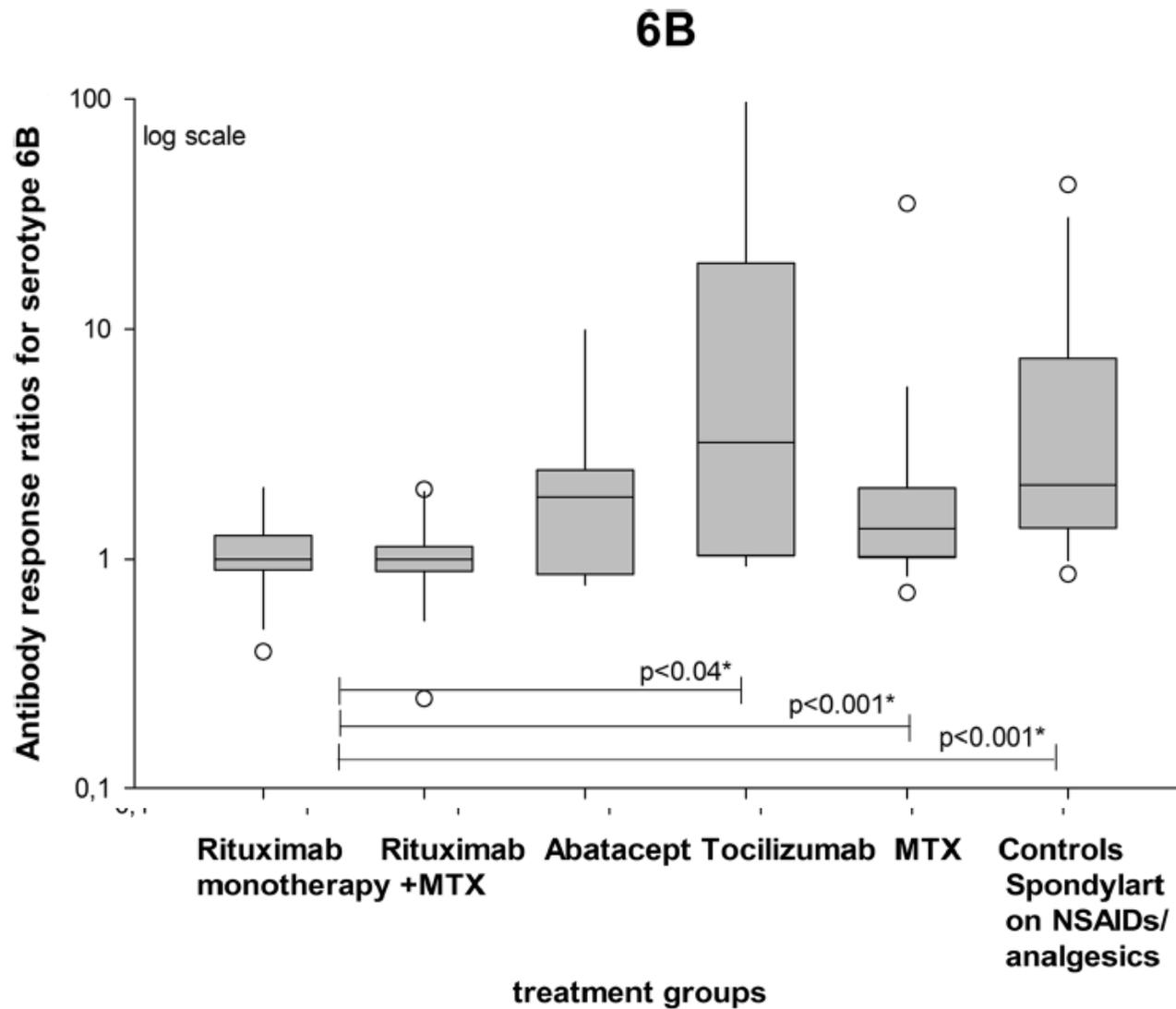
Réponse vaccinale (grippe) sous tocilizumab

- 194 PR vaccinés avec 3 souches différentes de virus grippaux sous traitements



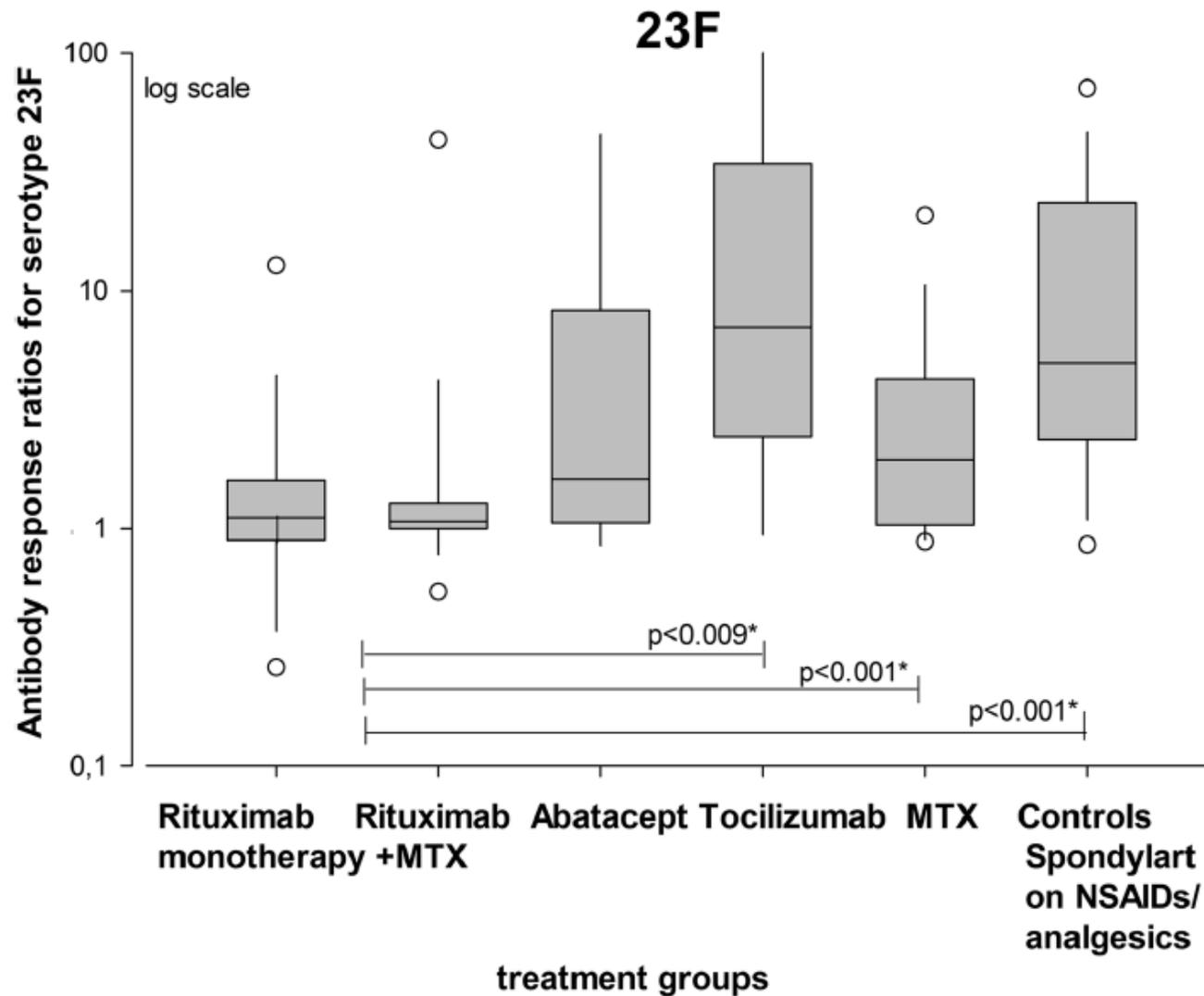
Le TCZ n'influence pas la réponse vaccinal au vaccin contre la grippe

Réponse vaccin anti-pneumocoque PCV7 sous Abatacept



*compared to all rituximab treated patients

Réponse vaccin anti-pneumocoque PCV7 sous Abatacept



*compared to all rituximab treated patients

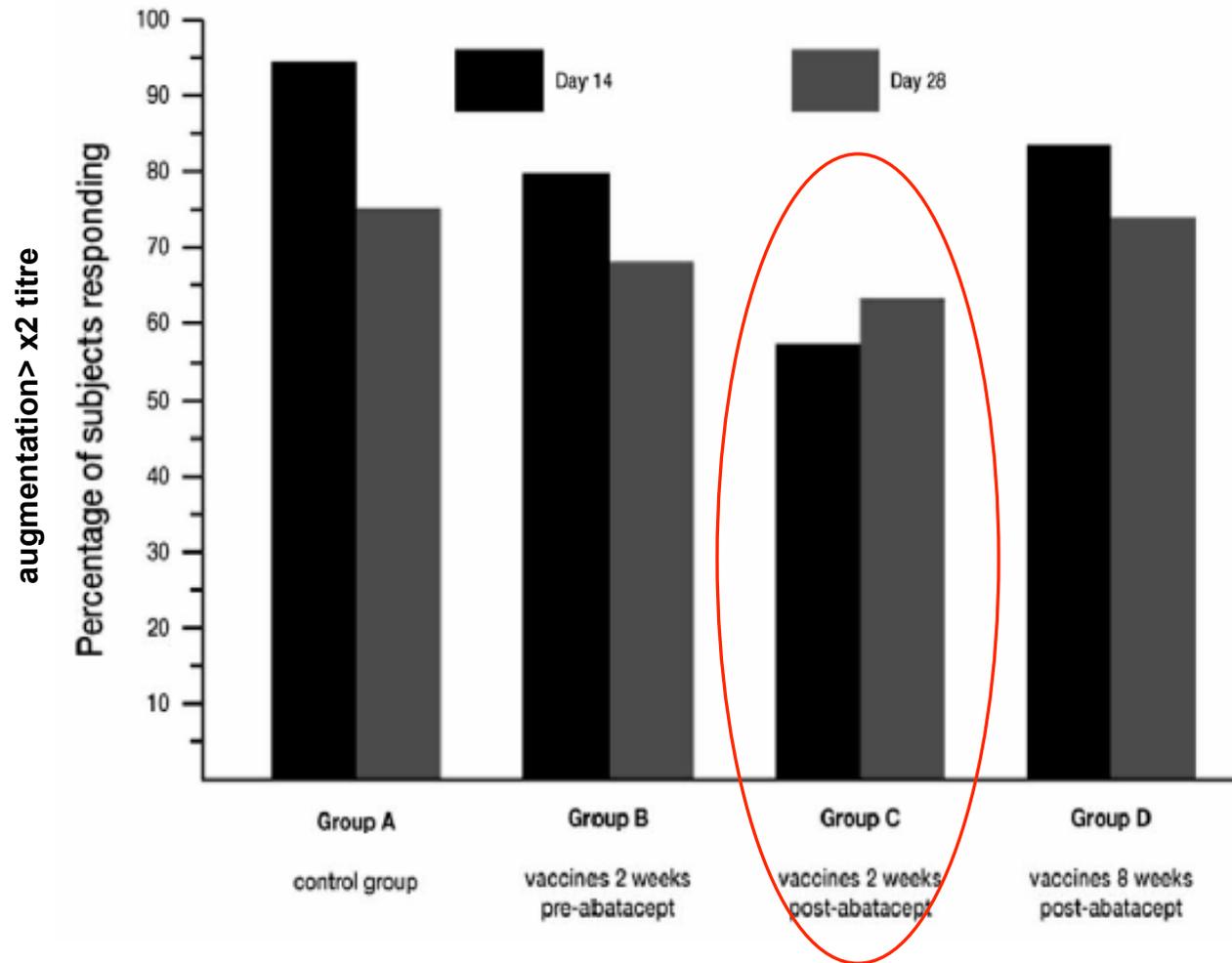
Réponse vaccinale (grippe) sous Abatacept

- PR vaccinées contre H1N1 sans adjuvant : ABA+/-DMARDs (n=11), MTX (n=33), contrôles (n=55)

	ABA	MTX	Controles
Séroprotection (titre>1/40)	9%	58% P=0,006	69% P<0,001

➔ La protection vaccinale après vaccination H1N1 semble moins bonne sous ABA

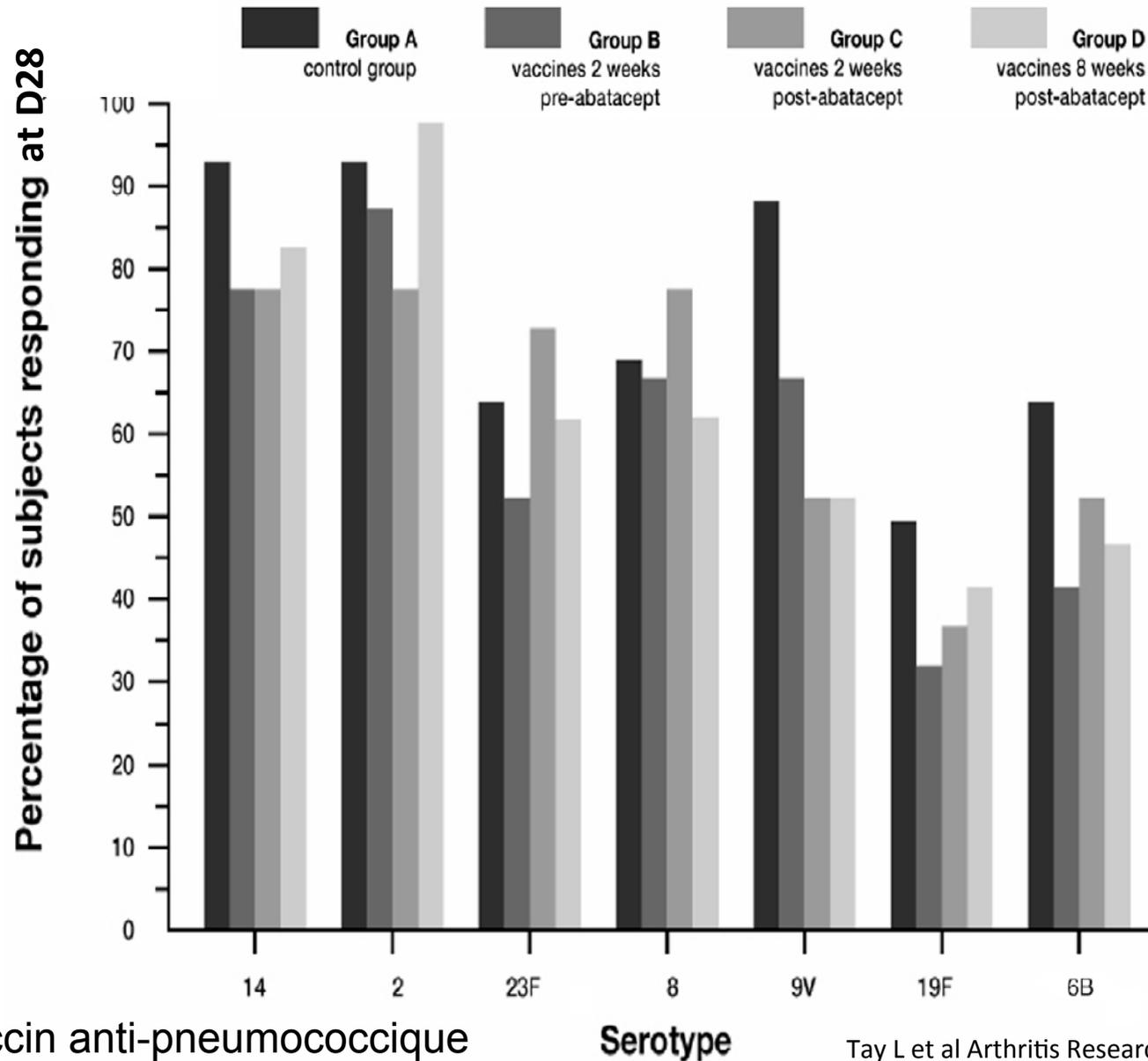
Quel est le meilleur timing pour la vaccination sous ABA?



Vaccin contre le Tétanos

Tay L et al Arthritis Research & Therapy 2007, 9:R38

Quel est le meilleur timing pour la vaccination sous ABA?

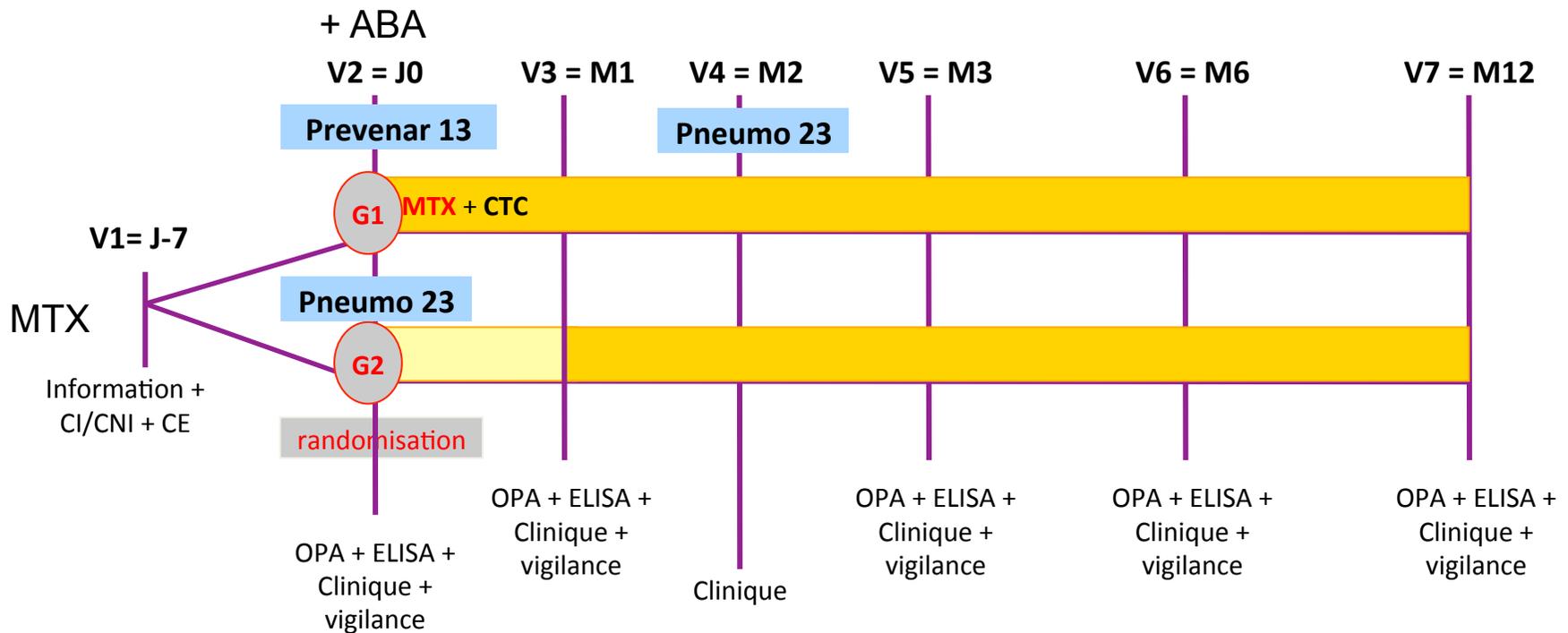


Comparaison de l'efficacité du PPV23 vs PCV13



Etude VACINA

La vaccination par le vaccin polysaccharidique est-elle aussi efficace que la vaccination avec le schéma PCV puis PPV en lors de l'introduction d'un traitement par abatacept chez un patient insuffisant répondeur au MTX?



G2 Groupe PPV

G1 Groupe PCV/PPV

CTC = corticoïdes

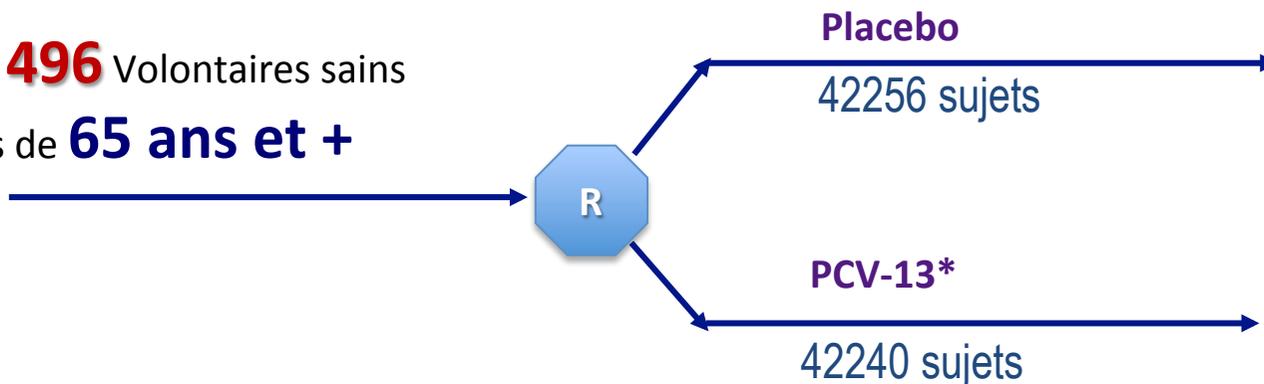
MTX = Méthotrexate



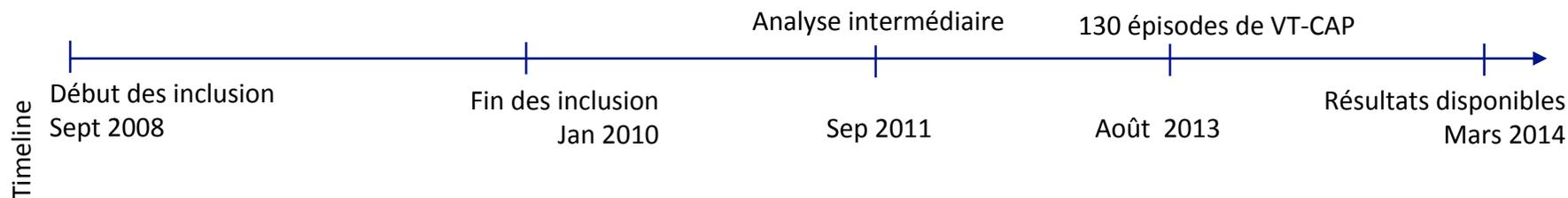
Effficacité vaccinale sous biothérapies



84 496 Volontaires sains
âgés de **65 ans et +**



Sélection/Recrutement



CAPiTA est une étude dont la fin était dépendante du nombre d'épisodes de CAP à ST vaccinal

- R: randomisation
- PCV13: Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
- VT- CAP: Pneumonie communautaire à pneumocoque (CAP) à sérotype vaccinal (VT)

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Définitions des critères de jugement

Critère	Définition
1°: PAC-P VT confirmée	(1) Présence d'au moins 2 signes cliniques spécifiques évoquant une PAC, ET (2) Radiographie pulmonaire correspondant à une PAC ET (3) Culture de <i>S. pneumoniae</i> VT dans le sang, le liquide pleural ^a ou un site stérile ^b et/ou test SSUAD positif ^{c,d,e}
2°: PAC-P VT NB/NI confirmée	(1) Présence d'au moins 2 signes cliniques spécifiques évoquant une PAC, ET (2) Radiographie pulmonaire correspondant à une PAC ET (3) PAC à pneumocoque VT confirmée (par SSUAD) pour laquelle un résultat d'hémoculture est disponible ET s'avère négatif ET pour laquelle tout autre résultat de culture du liquide pleural ^a ou d'un site stérile ^b est négatif pour <i>S. pneumoniae</i>
2°: IIP- VT	Présence de <i>S. pneumoniae</i> VT dans le sang, le liquide pleural ou un autre site stérile ^b Si aucun sérotype n'a été déterminé par la culture de l'isolat de <i>S. pneumoniae</i> et un sérotype a été déterminé par SSUAD pour le même cas, le sérotype SSUAD était attribué à ce cas.

- Inclut également les isolats normalement stériles du tractus respiratoire, comme ceux obtenus par biopsie trans-thoracique et ponction directe.
- Les autres sites stériles sont le liquide céphalorachidien, le liquide péritonéal, le liquide péricardique, le liquide d'aspiration chirurgicale et les fluides ostéo-articulaires.
- En cas de discordance de sérotype entre la culture et le test DAUSS, le résultat de la culture était considéré comme définitif.
- Sauf dans le cas où *S. pneumoniae* n'était pas détecté par la culture et si un autre pathogène était confirmé comme étant la cause de la CAP par hémoculture, culture du liquide pleural ou d'un site normalement stérile du tractus respiratoire et/ou d'un autre site stérile site, tel que défini en b.
- Si plusieurs sérotypes étaient positifs, l'épisode était compté une fois comme VT-CAP pneumococcique et chaque sérotype était analysé séparément.

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Population Per Protocole

Critère d'efficacité sur les premiers épisodes de	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	Prevenar 13 (n=42 240)	Placebo (n=42 256)			
PAC-P à sérotype vaccinal confirmée	49	90	45.6	(21.8-62.5)	< 0.001
PAC-P à sérotype vaccinal NB/NI confirmée	33	60	45	(14.2 – 65.3)	0.007
IIP à sérotype vaccinal	7	28	75	(41.4 – 90.8)	<0.001

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Tolérance et sécurité du PCV 13

Evènements	Analyse par sous-groupe		P *	Tous les participants		P *
	PCV13 N=1006	Placebo N= 1005		PCV13 N= 42 237	Placebo N= 42 255	
	Nbre (%)			Nbre (%)		
E.I. dans le mois suivant la vaccination	188 (18.7)	144 (14.3)	0.01			
Nouveau diagnostic de maladie chronique 1 à 6 mois après la vaccination #	17 (1.7)	12 (1.2)	0.46			
E.I.S.						
Dans les 6 mois suivants	70 (7.0)	60 (6.0)	0.41			
Dans le mois suivant				327 (0.8)	314 (0.7)	0.61
Décès				3006 (7.1)	3005 (7.1)	0.98

• * Test de Fisher two-sided

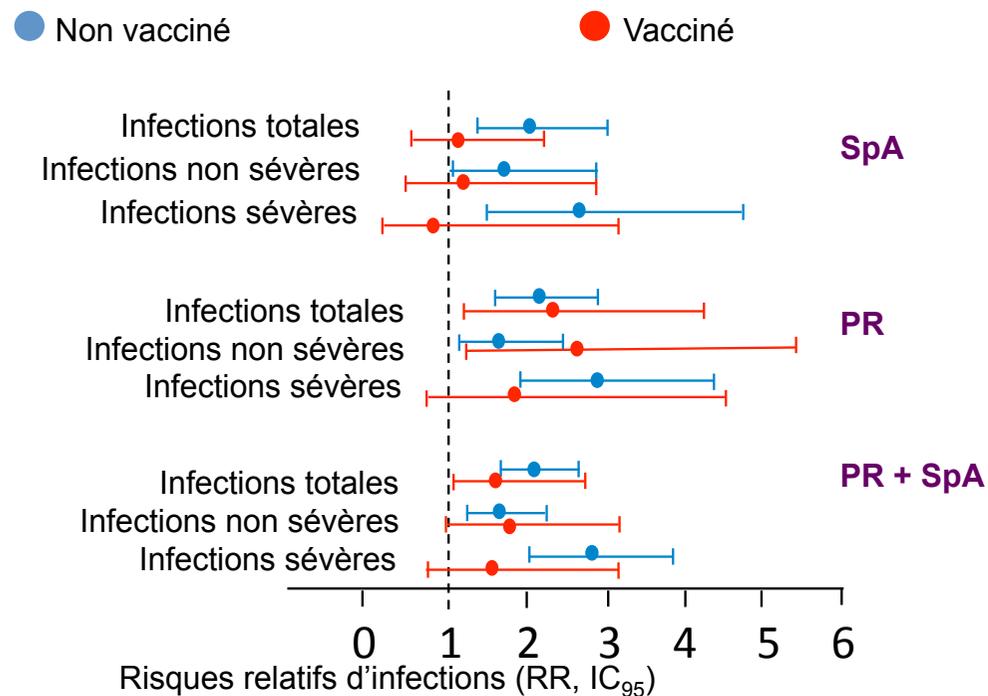
• # Pathologies chroniques nouvellement diagnostiquées = maladies autoimmunes ou neuroinflammatoires, asthme, emphyseme, hypertension ou insuffisance cardiaque

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

- Étude observationnelle de l'efficacité du vaccin conjugué PCV7 concernant la survenue d'infections sévères
 - 497 patients (248 PR et 249 SpA) et 1 988 contrôles appariés sur l'âge, le sexe, le diagnostic et la date de vaccination PCV7
 - Traitement anti-TNF : PR 65 % ; SpA 68 %
- Recueil des infections sévères à pneumocoque (poumon, méningite, arthrite, septicémie) 4 ans avant et jusqu'à 4,5 ans après la vaccination
- Efficacité
 - Réduction du risque infectieux dans la population globale : 45 % (NS)
 - Nombre de patients à vacciner pour éviter une infection sévère : 95

Vaccin anti-pneumococcique

Risque infectieux en fonction du statut vaccinal



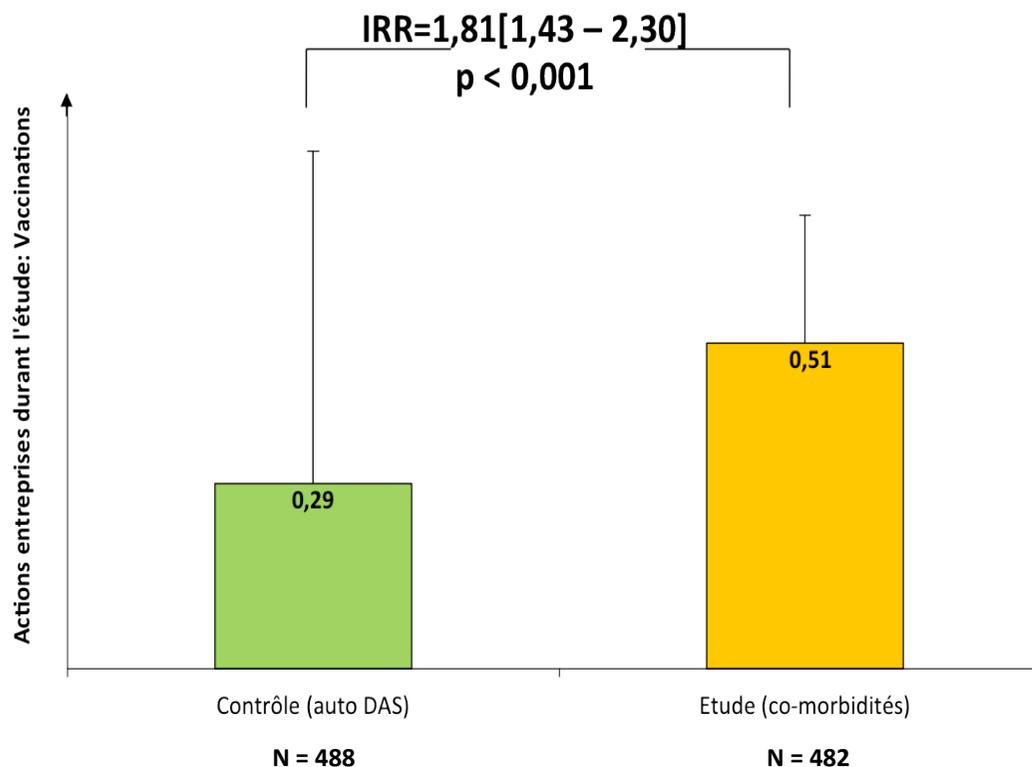
➔ La vaccination antipneumococcique (PCV7) tend à diminuer le risque de survenue d'infections sévères

Couverture vaccinale sous biomédicaments

- **Etude transversale sur 457 PR et SA (87,8% traités par bDMARD)**
 - Informations sur la couverture vaccinale et motifs de non vaccination recueillies avec un questionnaire
- **Taux de vaccination:**
 - Vaccin contre la grippe : PR 53% et SA 54,5%
 - Vaccin contre le pneumocoque: PR 59,7% et SA 47,1%
- **Motifs de non vaccination:**
 - VAP non proposé par le médecin: 78% (PR et SA)
 - VAG non proposé par le médecin: 48% PR et 61% SA
- **Facteurs associés à la VAP: rituximab et comorbidités en particulier pulmonaire**

COMEDRA: importance du contrôle systématique des vaccins

- Etude COMEDRA: un groupe suivi standard et un groupe bénéficiant d'un dépistage des comorbidités (incluant les vaccinations) à l'aide d'un questionnaire

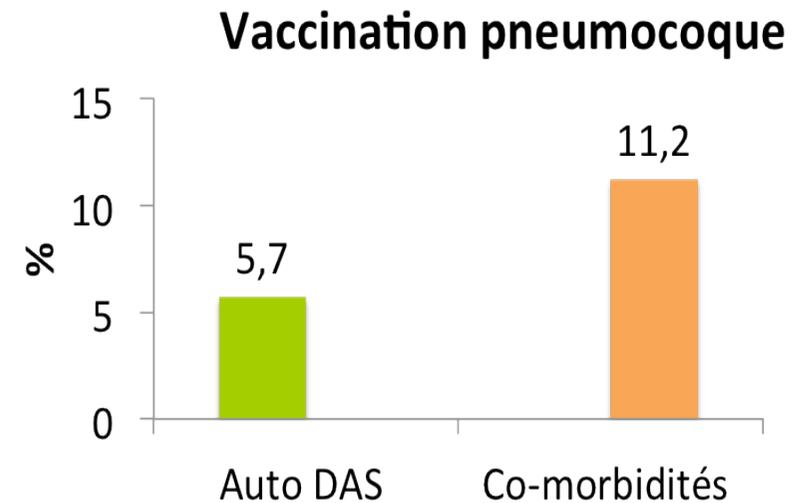
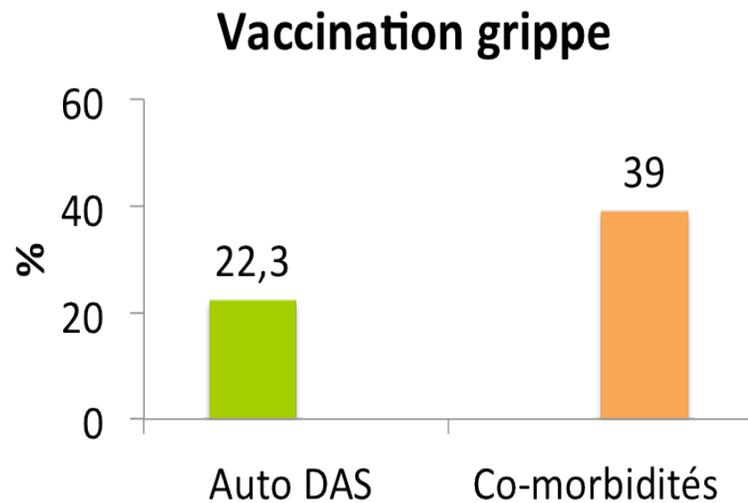


Une consultation dédiée à un dépistage permet d'améliorer la couverture vaccinale: bilan comorbidités des RIC traités par DMARDs (biologique ou synthétique)

COMEDRA. M Dougados

COMEDRA et impact sur la couverture vaccinale

Vaccinations effectuées durant l'étude



Les vaccins vivants sous biothérapies

Les vaccins vivants

	Vaccins contre-indiqués = vaccins vivants atténués	Vaccins particulièrement recommandés	Vaccins inactivés recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapies.	<ul style="list-style-type: none"> ♣ BCG ♣ Fièvre jaune ♣ Grippe (intranasal) ♣ ROR ♣ Varicelle/ Zona ♣ Rotavirus 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ♣ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ♣ Hépatite B ♣ Méningocoque conjugué ♣ Papillomavirus

Vaccins vivants atténués

- Situations:
 - **ROR:** femmes en âge de procréer n'ayant pas reçu 2 doses du vaccin + toutes personnes non correctement vaccinées en situation de cas groupés
 - **Varicelle:** en cas d'exposition, dans les 3 jours
 - **Fièvre jaune:** voyages. > 10 j avant départ

Vaccins vivants atténués et traitements

- **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

Délais d'arrêt des DMARDs pour les vaccins vivants

Tableau 2

Délai d'attente entre l'arrêt d'un traitement par corticoïdes ou DMARD et l'administration des vaccins, selon les recommandations nationales et internationales.

Vaccin	Traitement	Corticothérapie		DMARD			
		PO \geq 10 mg/j \geq 14 jours	Bolus	Méthotrexate	Léflunomide	Hydroxy-chloroquine	Sulfasalazine
Vivant atténué	Arrêt Reprise	1 mois 2 à 4 semaines	3 mois	0 ^a à 3 mois	3 à 6 mois ^b	Pas d'arrêt	
Inactivé	Pas d'arrêt						

^a Les recommandations américaines (American College of Rheumatology, Advisory Committee on Immunization Practices) permettent la poursuite du méthotrexate (posologie < 0,4 mg/kg/s) pour administrer le vaccin vivant contre le VZV.

^b Pour le léflunomide, la recommandation canadienne propose une durée de 6 mois en raison de la demi-vie longue.

Tableau 3

Délai d'attente entre l'arrêt ou la reprise d'un biomédicament et l'administration des vaccins selon les recommandations nationales (HCSP, CRI) et RCP^a.

Vaccin	Traitement	Anti-TNF					
		Étanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Infliximab	
Vivant atténué	Arrêt Reprise	2 à 12 semaines 3 semaines	10 à 12 semaines	8 à 12 semaines	10 à 12 semaines	6 à 12 semaines	
Inactivé	Arrêt Reprise	Pas d'arrêt Pas d'arrêt					

Vaccin	Traitement	Abatacept	Tocilizumab	Ustekinumab	Anti-IL-1		Rituximab	Bélimumab
					Anakinra	Canakinumab		
Vivant atténué	Arrêt Reprise	10 à 12 semaines 3 semaines	10 à 12 semaines 3 semaines	12 à 15 ^a semaines 2 semaines ^a	2 jours à 3 mois 3 semaines	3 mois 3 semaines	6 mois 1 mois	3 mois 1 mois
Inactivé	Arrêt Reprise	Pas d'arrêt Pas d'arrêt					6 mois ^b 1 mois	6 mois ^b 1 mois

^a RCP : résumé des caractéristiques du produit ; HCSP : Haut conseil de la santé publique ; CRI : Club rhumatisme et inflammation (recommandations basées sur la demi-vie des produits).

^b La vaccination peut être réalisée avant 6 mois suivant le rituximab mais avec un risque élevé d'une moins bonne réponse vaccinale.

Risque infectieux lié au VZV : l'intérêt du vaccin

- Etude à partir des données du Medicare 2006-2009
 - 463 104 personnes avec rhumatismes inflammatoires, dont PR 65 % (âge moyen : 74 ans ; femme : 72 %)
 - 20 570 sujets vaccinés contre le VZV (4,4 %)
 - 10 032 cas de zonas durant le suivi
- Détermination de la fréquence des résurgences de VZV
 - Selon statut vacciné ou non
 - Dans les 42 jours suivant la vaccination ou après
 - Chez les sujets traités par prednisone, traitement de fond synthétique ou biothérapies (non-respect des contre-indications du vaccin)

Risque de résurgence du VZV

	Vaccinés						Non vaccinés
	≤ 42 jours après vaccin			> 42 jours après vaccin			
	N cas	Exposés	IR*	N cas	Exposés	IR*	
Population totale	<11	7 781	7,8	78	9 964	7,8	11,6
Selon exposition							
- Biothérapie	0	636	-	<11	838	9,5	15,8
- Anti-TNF	0	556	-	<11	725	11,0	15,7
- DMARD synthétiques	<11	1 817	14,6	<11	1 419	4,9	13,8
- Corticoïdes seuls	<11	1 215	21,2	<11	1 059	14,2	17,1

* Ratio d'incidence pour 1 000 patients-années

- ➔ **Le vaccin anti-VZV permet une réduction de 30% du risque de résurgence du VZV (IR 7,8 vs. 11,6)**
- ➔ **Ce vaccin semble bien toléré et efficace chez les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires, même traités par immunomodulateurs**

Conclusions

DMARDs et vaccination

- La prévention ne repose pas que sur la vaccination
 - Dépistage/bilan préthérapeutique
- La vaccination doit être évoquée/évaluée:
 - avant la mise en route du traitement - biothérapie
 - lors du changement de biothérapie,
 - de façon annuelle à la fin de l'été et en cas de voyage à l'étranger
 - Même si les vaccins vivants sont le plus souvent contre-indiqués ou nécessitent des précautions d'emploi particulières



« Globalement », efficacité sous corticoïdes > MTX , anti-TNF >> rituximab et abatacept

Conclusions (2)

Biothérapies et vaccination

- Mieux vacciner → protéger
 - ! Tenir compte du timing / biothérapie
 - **avant c'est toujours mieux !**
 - **Si avant, respecter un intervalle d'au moins 15 jours avant biothérapie**
 - mais tenir compte aussi de « l'impératif épidémiologique » (ex grippe)
 - sinon « entre » cycles
 - Evaluer le degré de protection (? /– titrage des anticorps 4 semaines après vaccination)