

Risque d'Infections sous biothérapies

Pr Jacques MOREL

**CHU Lapeyronie, Département de Rhumatologie et
Université de Montpellier**

Conflits d'intérêts

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

Objectifs pédagogiques

- Evaluer le risque infectieux dans la PR (risque sous traitement, facteurs de risque et type d'infection)
- Connaître la réponse vaccinale sous traitements de fond
- Apprendre à prévenir les infections récurrentes

Le risque infectieux dans la PR

- Le risque infectieux est augmenté dans les polyarthrites en dehors de toute biothérapie

Risque infectieux Polyarthrite versus non PR	RR* (IC 95%)
Bactériémie/ septicémie	4 (2-7,8)
Arthrite septique	2,2(0,4-12,5)
Tractus broncho-pulmonaire	3,5 (2,3-5,4)
Tractus urinaire	2 (1,2-3,4)
Infections cutanées	1,9 (1,1-3)

* Ajusté pour âge et sexe

- Facteurs de risque : corticoïdes RR = 2.2 (1.5 – 3.4);
Tabagisme actif: RR 1.6 (1.0 – 2.5); Facteur Rhumatoïde positif: RR = 2.0 (1.3 – 3.0)

Risque infectieux sous sDMARDs

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

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)

Infections sévères en « routine »: les registres

Biomédicament	Registre	Incidence d'infection sévère (IIS) / 100 PA	Contrôle	IIS pour le groupe contrôles/ 100 PA (95% IC)
ADA ¹ IFX ETA	DREAM	2.61 3.86 1.66		
Anti-TNF ²	GISEA	3.18		
Anti-TNF ³	REAL	5.5	sDMARD	2.7
Anti-TNF ⁴	BSBR	4.2	sDMARD	3.2
Anti-TNF ⁵	RABBIT	3.0	sDMARD	1.18
Abatacept	ORA	4.1		
Rituximab	AIR	5		
Tocilizumab	REGATE	4.7		

ADA, adalimumab; sDMARD, synthétique disease-modifying anti-rheumatic drug; ETA, etanercept; IFX, infliximab; TNF, tumour necrosis factor; PY, patient years.

1. Van Dartel SA, et al. *ARD* 2013. 2. Atzeni F, et al. *Autoimmun Rev* 2012. 3. Sakai R, et al. *Arthritis Care Res* 2012. 4. Galloway JB, et al. *Rheumatology* 2014. 5. Zink A, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1673. Salmon JH et al. *Ann Rheum Dis*. 2015. Gottenberg JE et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-32. Morel J et al. SFR 2015 présentation orale O30

Les sites infectieux sous biothérapie

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. Winthrop⁸, M.J.Burton⁹, 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)	Abatacept	14	498.0	2.8 (1.7-4.7)
Cellulitis/ soft tissue	37 (22)				
Kidney/Urinary Tract	14 (9)	Rituximab	28	630.2	4.4 (3.1-6.4)
Bacteremia/sepsis	11 (7)				
Device-associated	10 (6)	Anti-TNF agents	123	4147.0	3.0 (2.5-3.5)
Gastroenteritis	10 (6)				
Septic arthritis	7 (4)	Etanercept	25	1133.4	2.2 (1.5-3.3)
Upper Respiratory Tract	8 (5)	Infliximab	23	480.2	4.8 (3.2-7.2)
Abdominal abscess	5 (3)	Adalimumab	75	2534.0	3.0 (2.4-3.7)
Osteomyelitis	2 (1)				
Total	165 (100%)				

Le poids des corticoïdes dans le risque infectieux

Etude cas témoins chez des PR \geq 65 ans

Dose de corticoïdes avant l'infection sévère	Comparateur	Risque d'infection sévère OR ajusté
5 mg/j pendant 7 jours	pas de corticoïde	1,03 (1,02-1,11)
5 mg/j pendant 6 mois	pas de corticoïde	1,46 (1,31-1,65)
5 mg/j pendant 1 an	pas de corticoïde	1,55 (1,41-1,88)
5 mg/j pendant 3 ans	pas de corticoïde	2,00 (1,69-2,26)
30 mg/j pendant 7 jours	pas de corticoïde	1,18 (1,13-1,86)
30 mg/j pendant 1 mois	pas de corticoïde	1,84 (1,58-4,00)
30 mg/j pendant 3 mois	pas de corticoïde	4,82 (3,12-9,29)
30 mg/j pendant 6 mois	pas de corticoïde	9,81 (5,13-19,92)

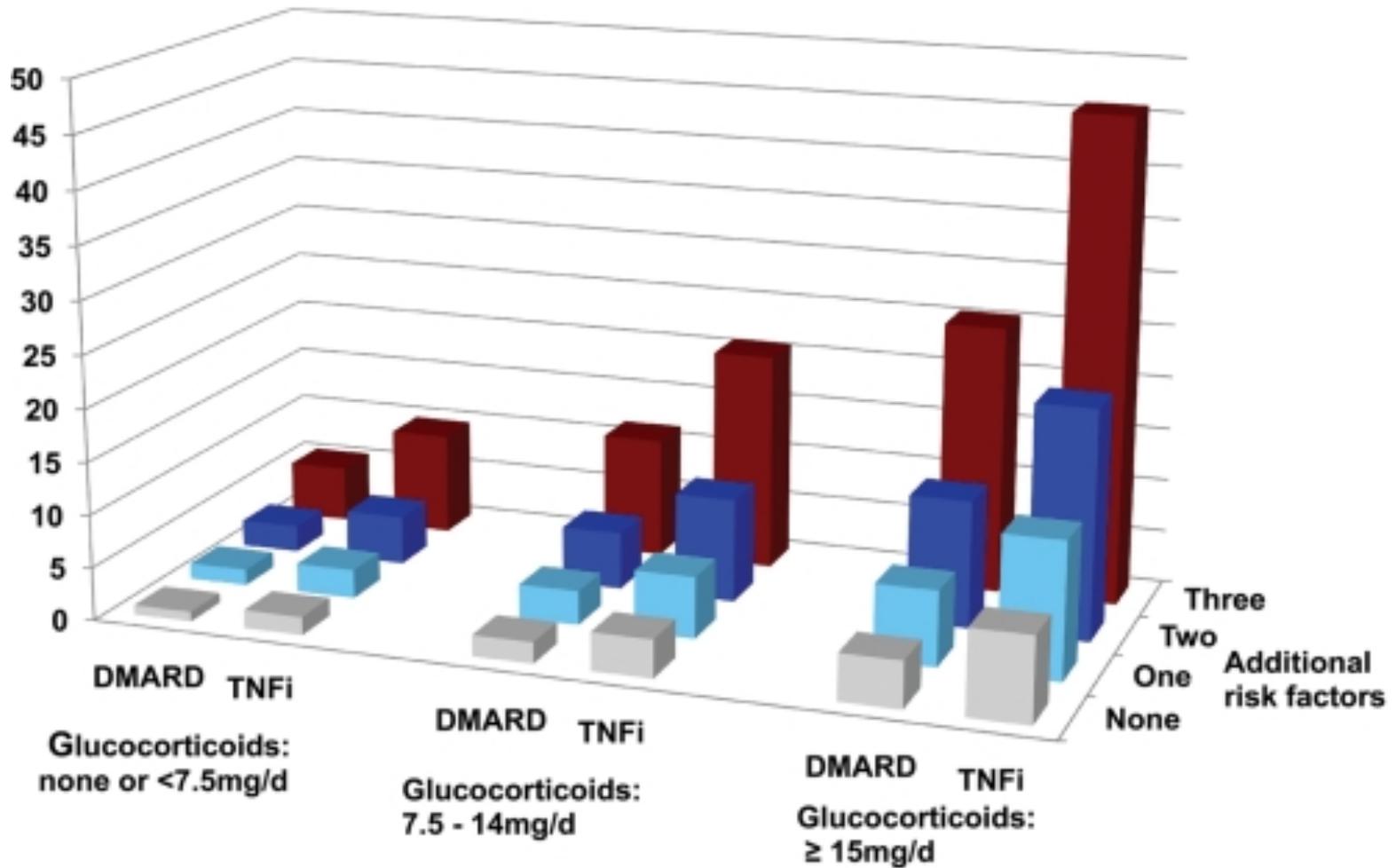
→ Le risque d'infection sévère augmente avec la dose cumulée de corticoïdes

Facteurs de risque infectieux

Dans le 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'échecs 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

Evaluation du risque infectieux sous traitements



Probabilité d'infection sévère : Rabbit Score

To calculate the risk score

60 years of age or older?	<input 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 %.

Risque d'infections sévères et taux d'IgG sous Rituximab

	Hypo-IgG (n= 139)	Taux d'IgG normal (n= 1011)
Nombre d'infections sévères (%)	21 (15.1)	83 (8.2)
Durée moyenne de suivi, années	2.5	2.2
Nombre /100 patient/ années	10	3.8

- Hypo-IgG défini par un taux < 6g/l au moins une fois au cours du suivi
- Analyse univarié ajusté sur la durée moyenne de suivi: **OR 1.99 (1.2-3.3), P= 0.008**

Infections invasives à pneumocoque

Facteur de risque	Population concernée	% population générale	Taux de décès /100.000 hbts
BPCO	1 435 000	27,5	34,4
Ins cardiaque	746 000	14,3	47,1
Diabète	1 014 000	19,5	32,5
Dysimmunité/PR	158 000	3	12
Ethylisme	1 11 700	21,4	21,9
Tumeur solide < 1an	20 800	0,04	50,9
Tumeur solide < 5 ans	730 000	14,0	32,4
Hémopathie maligne < 1an	10 000	0,01	547,4
Hémopathie maligne < 5ans	38 000	0,7	434,5
Ins rénale chronique	21 000	0,4	163,7
Greffe de moelle	8 000	0,1	129,0

Décès et infections invasives à pneumocoque

Table 4: Piecewise exponential hazard regression model for factors associated with death in cases aged 18–64 years with invasive pneumococcal infection

Factor	Death at 0–7 days			Death at 8–28 days			Death at 29–90 days		
	Hazard ratio	95%CI ^a	P-value	Hazard ratio	95%CI ^a	P-value	Hazard ratio	95%CI ^a	P-value
Male sex	0.9	0.6–1.2	0.5	1.6	1.3–2.0	< 0.001	1.6	1.3–2.0	< 0.001
Age > 50 years	1.3	1.1–1.7	< 0.05	1.3	1.1–1.7	< 0.05	2.8	2.2–3.5	< 0.001
Meningitis	1.2	0.7–2.3	0.7	3.2	2.0–5.0	< 0.001	0.7	0.4–1.2	0.3
Alcohol-related diseases	5.6	3.8–8.1	< 0.001	3.8	2.9–4.9	< 0.001	3.8	2.9–4.9	< 0.001
Cardiac failure	2.6	1.8–3.8	< 0.001	2.6	1.8–3.8	< 0.001	2.6	1.8–3.8	< 0.001
Chronic renal failure	1.6	0.5–5.2	0.4	1.6	0.5–5.2	0.4	1.6	0.5–5.2	0.4
Chronic liver disease	4.4	2.3–8.6	< 0.001	4.4	2.3–8.6	< 0.001	4.4	2.3–8.6	< 0.001
HIV infection	4.8	2.1–10.9	< 0.001	4.8	2.1–10.9	< 0.001	4.8	2.1–10.9	< 0.001
Haematological malignancy ^b	0.9	0.2–3.5	0.6	0.9	0.2–3.5	0.6	6.9	4.1–11.5	< 0.001
Non-haematological malignancy ^b	4.7	3.3–6.7	< 0.001	4.7	3.3–6.7	< 0.001	4.7	3.3–6.7	< 0.001
Diabetes mellitus	1.4	0.9–2.0	0.13	1.4	0.9–2.0	0.13	1.4	0.9–2.0	0.13
Chronic pulmonary disease	1.0	0.6–1.6	1.0	1.0	0.6–1.6	1.0	1.0	0.6–1.6	1.0
Organ/bone marrow transplantation	0.9	0.4–1.8	0.7	0.9	0.4–1.8	0.7	0.9	0.4–1.8	0.7
Immunodeficiency/rheumatic diseases	1.7	1.2–2.2	< 0.05	1.7	1.2–2.2	< 0.05	1.7	1.2–2.2	< 0.05
Other ^c medical underlying conditions	1.7	1.3–2.2	< 0.001	1.7	1.3–2.2	< 0.001	1.7	1.3–2.2	< 0.001
Healthy	Ref. ^d			Ref.			Ref.		

^aCI, confidence interval; ^b< 1 year since cancer diagnosis; ^cnon-PPV23 indication; ^dRef., reference

En cas de pneumopathie aiguë

- Toute pneumopathie infectieuse chez un patient sous anti-TNF justifie
 - Une radio du thorax
 - la recherche de l'antigénurie légionelle
- La mise en place d'une antibiothérapie active sur *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila*

La tuberculose

- Réactivation de lésions quiescentes
- Attention aux formes extra pulmonaires
- Screening pré-thérapeutique diminue mais n'annule pas le risque
- Intérêt des IGRA dans la tuberculose latente /IDR
 - **Meilleure spécificité**
 - **Pas d'impact de la vaccination BCG**
 - **Peu d'interactions avec autres mycobactéries**
 - **Pas d'effet « réalisateur » ni « observateur »**
 - **Résultat archivé**

Intérêt des IGRAs

- Méta-analyse ECDC 2010
- IGRA vs IDR pour ITL

	Pooled sensitivity (%) ; 95%CI	Pooled specificity (%) ; 95% CI
QFT - GIT	67 (46 - 78)	99.4 (97.9 - 99.9)
T - SPOT.TB	87 (78 - 95)	98 (86.8 - 99.9)
TST	71 (65 - 74)	88.7 (84.6 - 92)

	Pooled NPV for progression (%) ; 95%CI	Time of follow-up (months)
QFT - GIT	99.8 (99.4 - 100)	Up to 24
T - SPOT.TB	97.8 (94 - 99)	Up to 24
TST	99.7 (98.5 - 100)	24 (mean)

En pratique avant mise en route d'un traitement

- **A l'interrogatoire**

- Mode de vie, profession, voyages, contagé
- Comorbidités, antécédents (notamment infectieux)
- Présence de matériel étranger
- Tabagisme

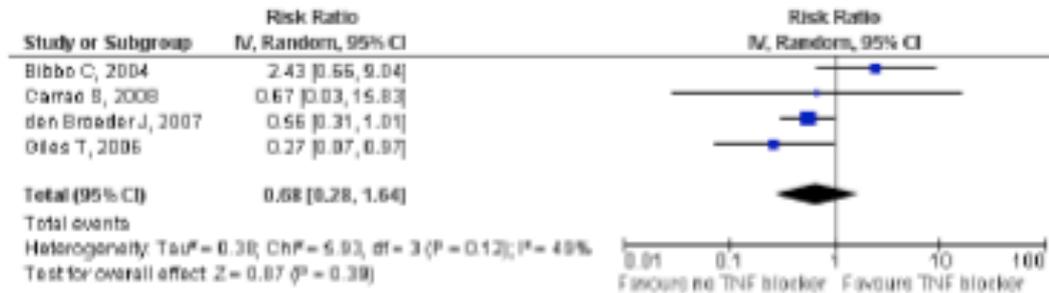
- **Paraclinique**

- Sérologie VHB, VHC, +/- les sérologies VIH, CMV, toxoplasmose, varicelle (si pas d'antécédent connu)
- En fonction du contexte : consultation dentiste, dermatologue, gynécologue
- Dépistage de la tuberculose latente
 - IGRA ou IDR
 - Thorax (F)

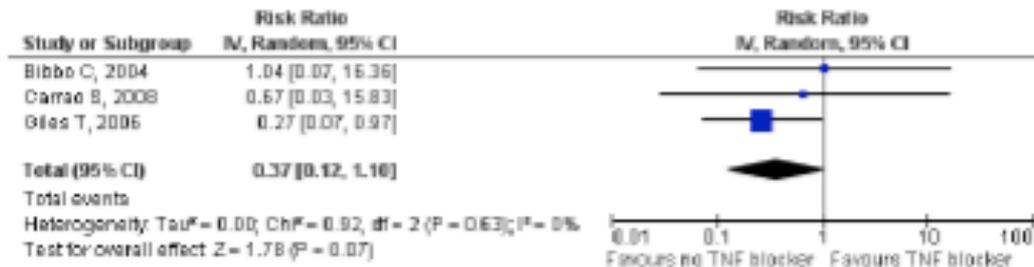
Complications chirurgicales sous anti TNF vs pas d'anti-TNF

Complications chirurgicales: anti-TNF vs. pas d'anti- TNF

Toutes complications



Infections



Infections du site opératoire sous anti-TNF versus sDMARDs

- Cohorte de 546 PR dont 91 ont bénéficié d'une chirurgie orthopédique (87% femme, âge moyen 55 ans et durée de la maladie moyenne 19 ans)
- Dix infections du site opératoire observées: 7 infections chez des patients sous anti-TNF α et 3 patients naïfs d'anti-TNF α
- Les anti-TNF α augmentent significativement le risque d'infection en analyse univariée OR =4.4 (1.10–18.41), comme en analyse multivariée (OR 5.3 (1.1–24.9) après ajustement sur âge, sexe, durée de la maladie, prise de prednisone, diabète, facteurs rhumatoïdes

Prévention du risque infectieux

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

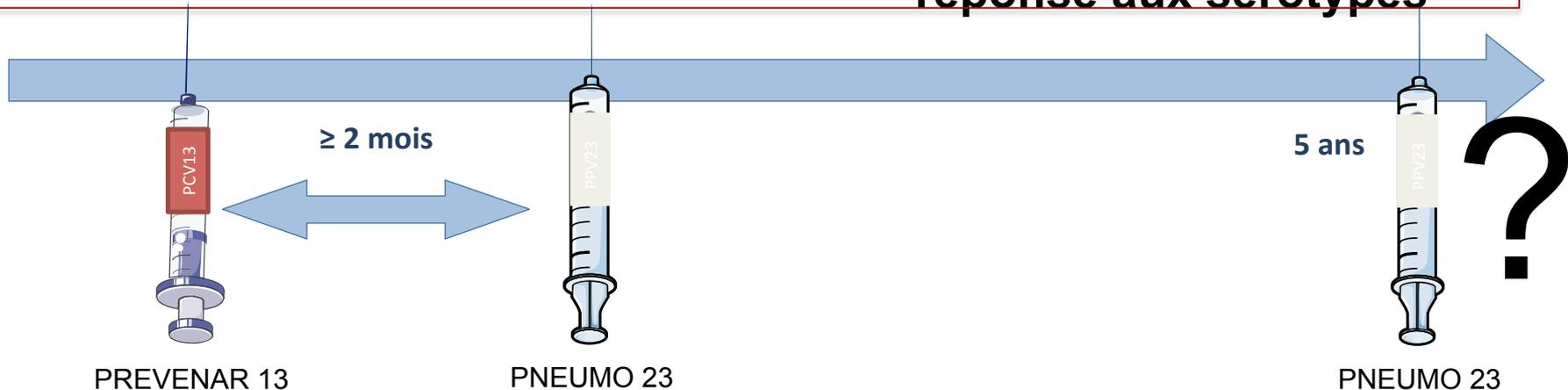
= Diminution de l'effet
Prevenar

Prevenar 13

+

Pneumo 23

= Schéma optimal: prime
boost et élargir la
réponse aux sérotypes



Facteurs associés à la persistance d'anticorps protecteurs ($\geq 1\text{mg/L}$) à 1,5 an

	Patients AVEC taux d'Ac protecteurs à 1,5 an (n=132)	Patients SANS taux d'Ac protecteurs à 1,5 an (n=170)	p
Age, ans (écart) (rang)	51,7 (13) (24-79)	60,1 (11) (30-85)	p < 0,001 ^a
Patient âgé > 65 ans, %	16%	37%	p < 0,001 ^b
Femmes, %	58%	72%	p=0,01 ^b
Durée de la maladie, ans (écart) (rang)	13,8 (10) (0-45)	16,7 (11) (0-46)	p=0,039 ^a
DAS au moment de la vaccination (écart) (rang)	3,0 (1,3) (0-5,6)	3,5 (1) (0-6,4)	p=0,001 ^a
HAQ au moment de la vaccination (écart) (rang)	0,6 (0,5) (0-2)	0,9 (0,7) (0-3)	p=0,001 ^a
PR (oui, %)	38/62	66/34	p < 0,001 ^b
MTX en cours (oui, %)	44%	61%	p < 0,001 ^b
Anti-TNF en cours (oui, %)	60%	72%	p=0,029 ^b
Réponse Ac positive pour 6B et 23F à 4-6 semaines de suivi (oui, %)	37,1%	25%	p=0,027 ^b
Taux d'anticorps protecteurs pour les deux sérotypes 6B et 23F à la vaccination (%)	72%	20,6%	p < 0,001 ^b
a: Test de Mann-Whitney ; b: test Chi ²			

Kapetanovic et al. Arthritis Res Therapy 2013. 15:R1.

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%

(P < 0.001; Chi2 test).

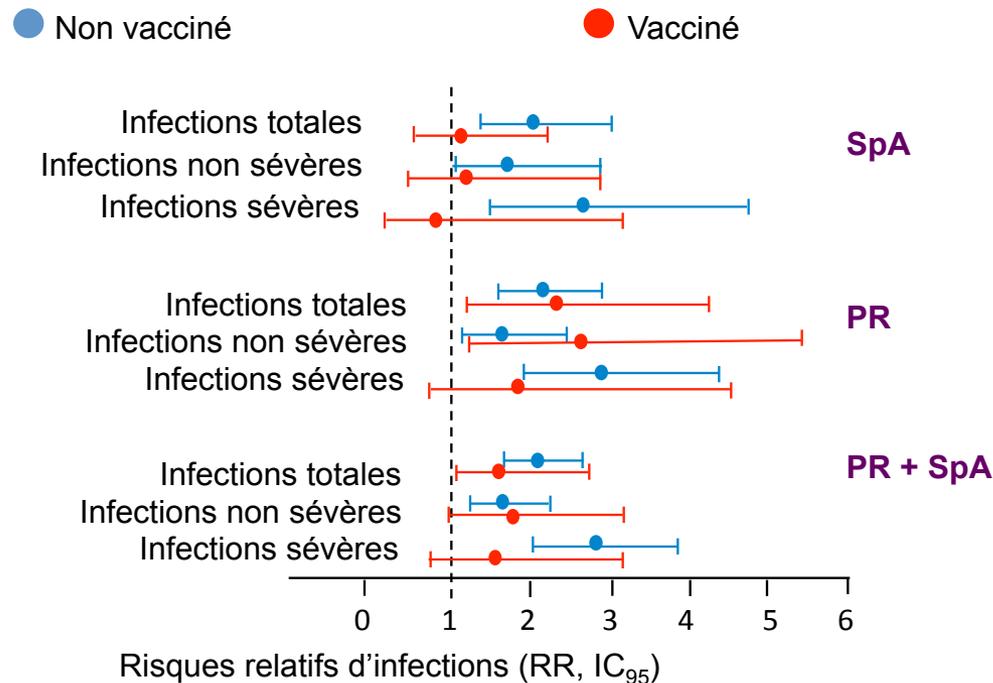
Efficacité du VAP sur les IIP dans les RIC

- 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

Nagel J. Scand J Rheumatol. 2015;44:271-9.

Infection invasive à pneumocoque et vaccination

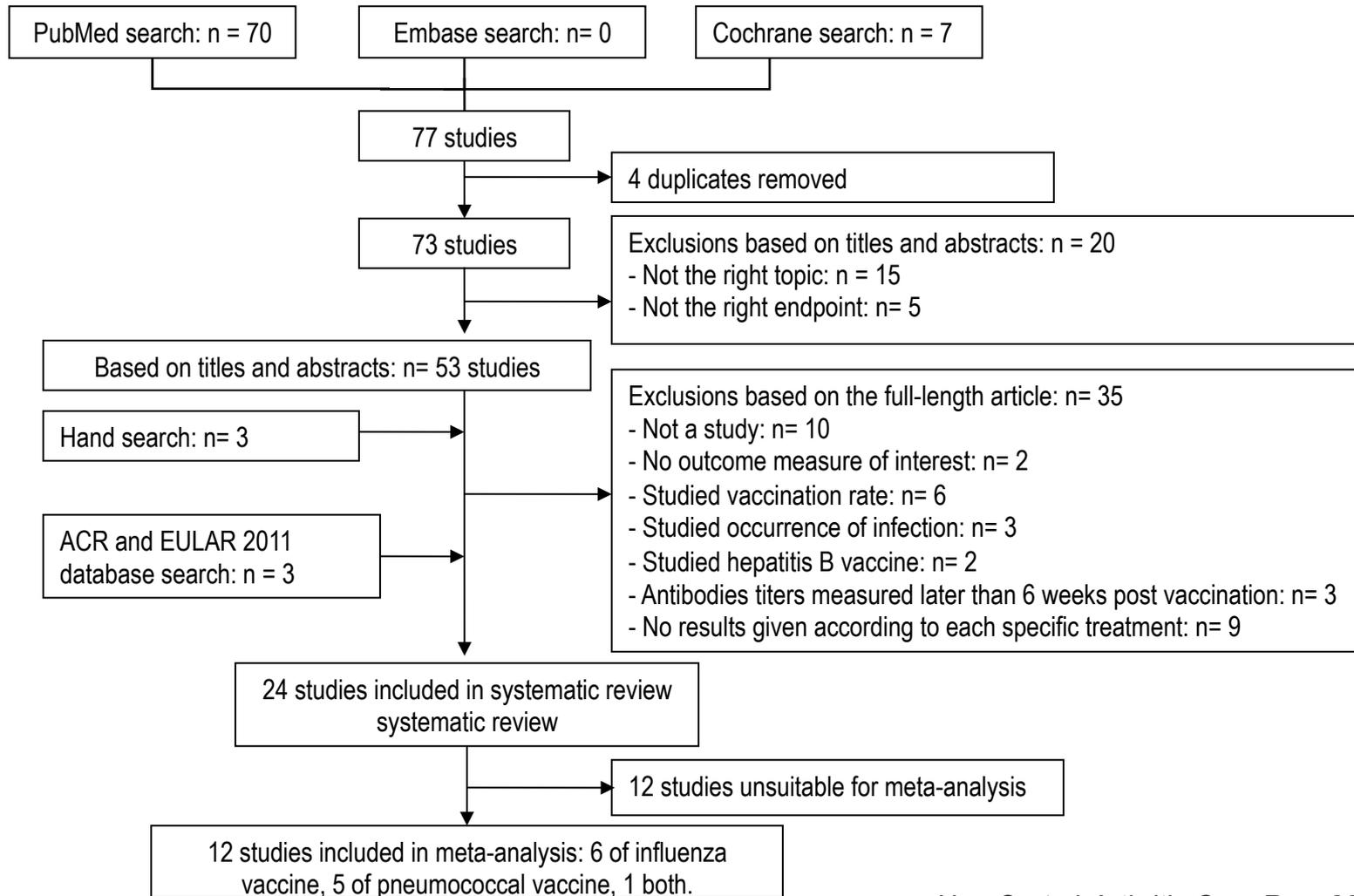
Risque infectieux en fonction du statut vaccinal



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

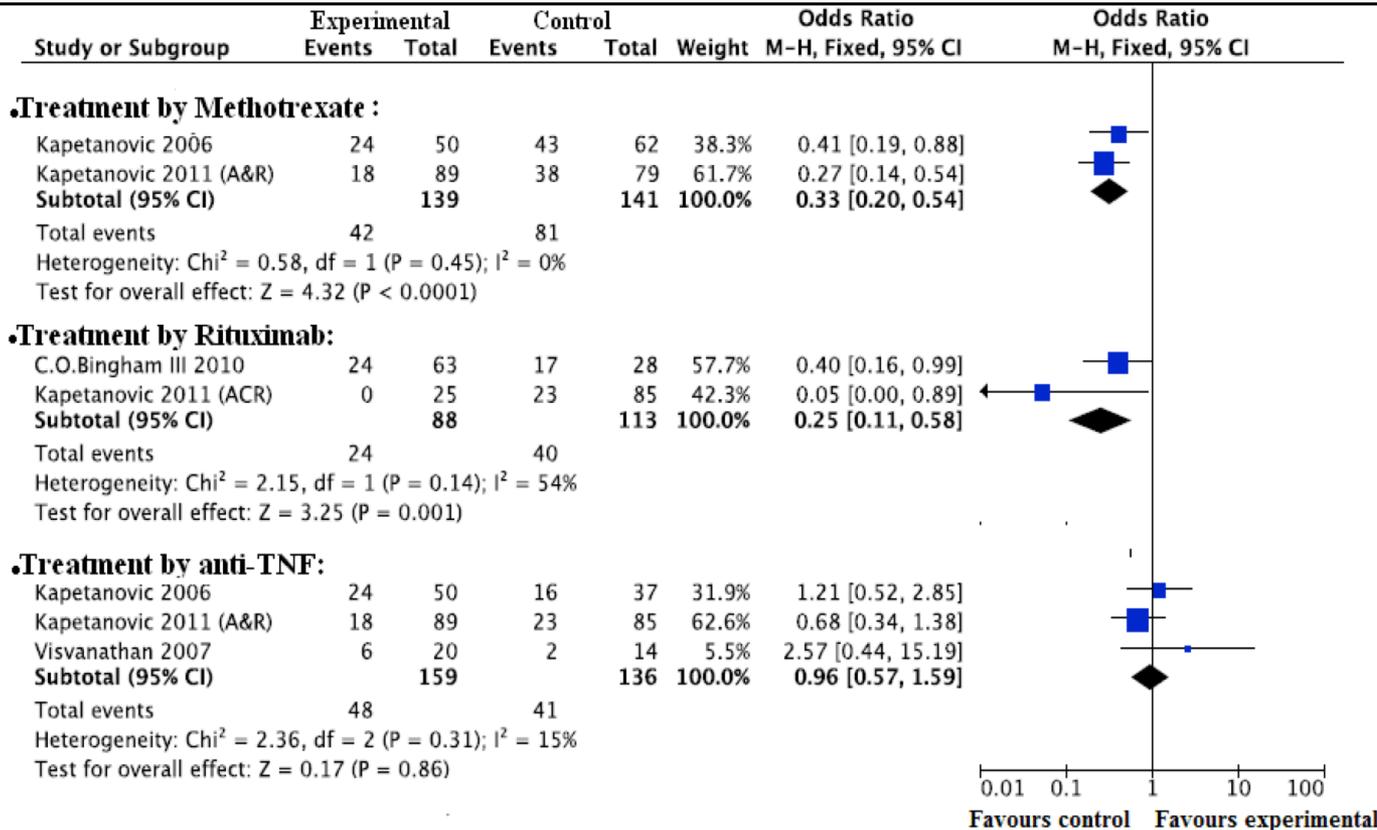
Réponse vaccinale sous traitements de fond

Effets des traitements sur la vaccination



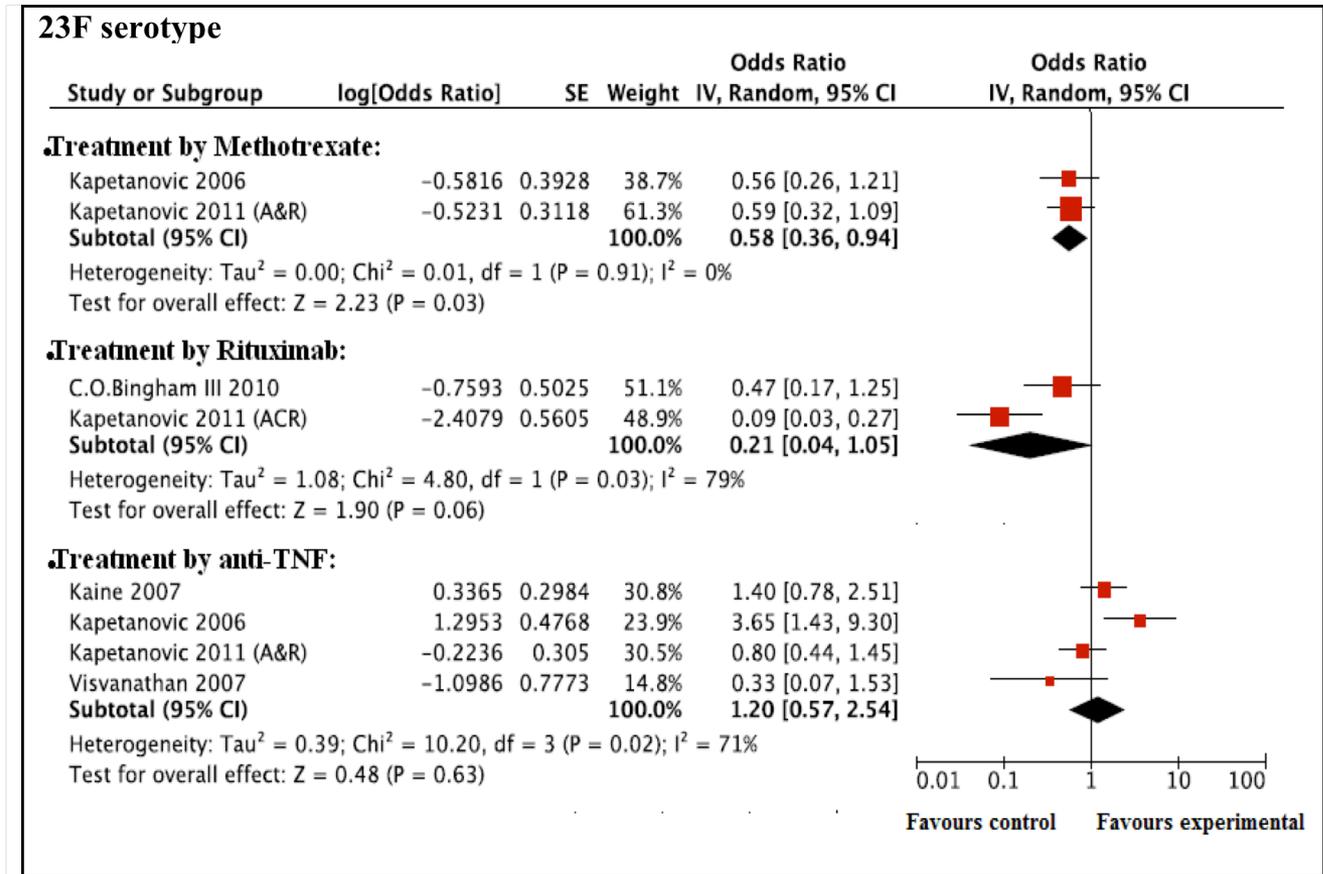
Réponse vaccinale contre le pneumocoque : sérotype 6B

: 6B serotype



➔ La réponse vaccinale après vaccination contre le pneumocoque est moins bonne sous methotrexate et rituximab (sérotipe 6B)

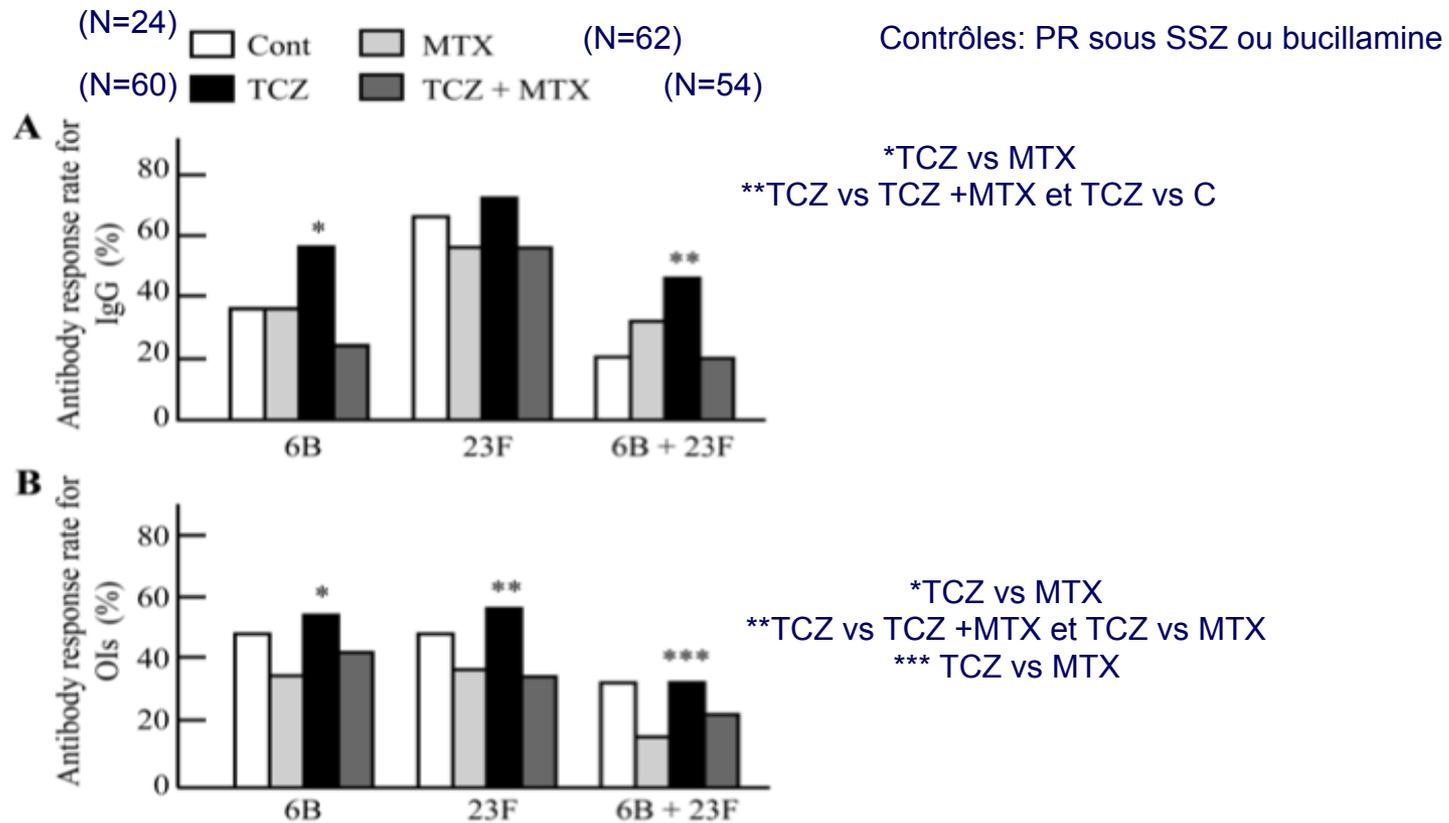
Réponse vaccinale contre le pneumocoque : sérotype 23F



- La protection vaccinale après vaccination contre le pneumocoque est moins bonne sous methotrexate et rituximab (sérotipe 23F)

Réponse vaccinale PPV23 sous tocilizumab

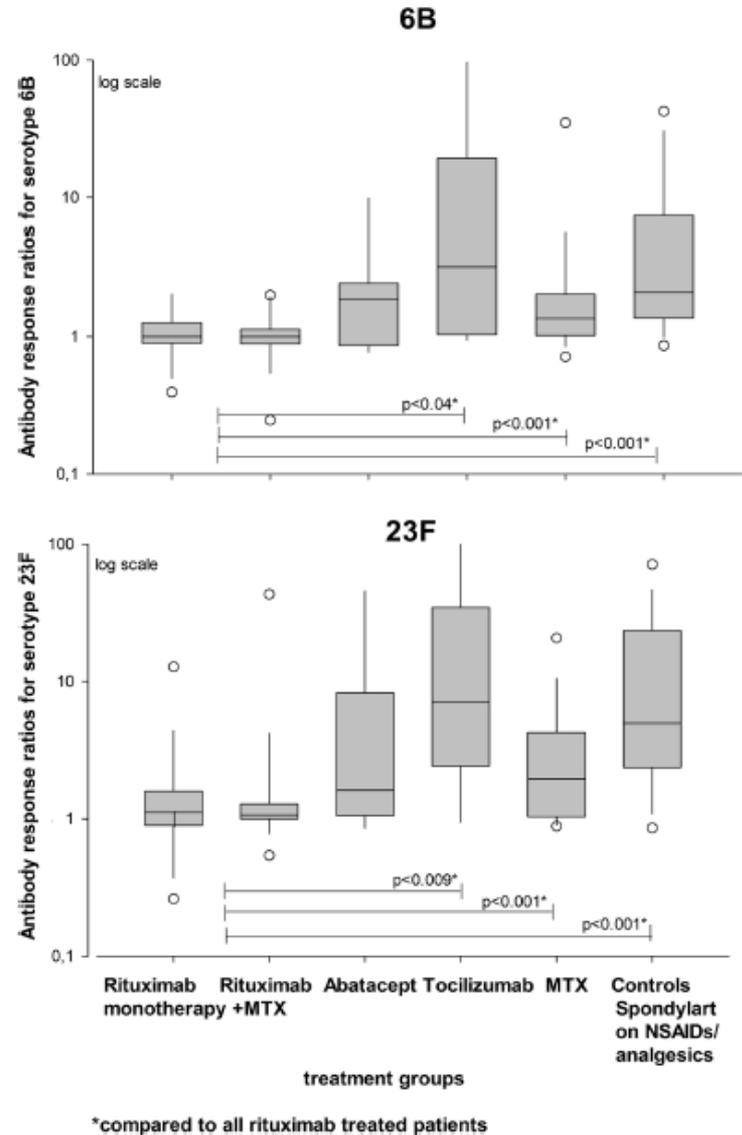
- 190 PR vaccinés avec du PPV23



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

Réponse vaccinale (pneumocoque) sous Abatacept

Réponse au
Prévenar7®



- Le MTX diminue la réponse vaccinale au vaccin contre le pneumocoque
- Les antiTNF α interagissent peu avec la réponse vaccinale aux vaccins contre la grippe et contre le pneumocoque
- Le Rituximab diminue fortement la réponse vaccinale aux vaccins contre la grippe et le pneumocoque

Prévention des infections récurrentes

Risque d'infections à VZV dans la PR

- Etude anglaise cas/ témoins incluant 144 959 sujets avec un zona entre 2010-2011 et 549 336 témoins appariés pour âge, sexe, profession

	Nbre de zona Cas	Nbre de cas Témoins	Odds-ratio (IC ₉₉)
Greffe CSH	26	2	13,71 (2,73-68,94)
PR	3111	8029	1,22 (1,15-1,30)
Lupus systémique	387	818	1,60 (1,35-1,90)
BPCO	6815	20 201	1,22 (1,17-1,28)
Diabète type I	11430	41 320	1,26 (1,06-1,49)
Corticoïdes oraux	2164	3822	1,48 (1,27-1,72)
Immunosuppresseurs	502	1058	1,82 (1,67-1,98)

Adjusted for HIV, leukaemia, lymphoma, myeloma, haematopoietic stem cell transplantation, other unspecified cellular immune deficiencies, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, chronic kidney disease, depression, diabetes, smoking and alcohol oral corticosteroids, other immunosuppressive treatment, and inhaled corticosteroids.

Risque d'infections à VZV dans la PR

- Risque infectieux en fonction des groupes d'âge

Table 5| Association of various risk factors with herpes zoster, stratified by age

Key risk factors of interest	Adjusted odds ratio (99% CI)*				P value †
	<50 years	50-59 years	60-69 years	≥70 years	
Rheumatoid arthritis	1.69 (1.38 to 2.06)	1.45 (0.93 to 2.28)	1.49 (0.97 to 2.29)	1.41 (0.93 to 2.15)	0.203
Systemic lupus erythematosus	3.04 (2.14 to 4.31)	1.98 (0.86 to 4.58)	1.23 (0.52 to 2.89)	1.29 (0.56 to 2.93)	<0.001
Inflammatory bowel disease	1.73 (1.47 to 2.03)	1.40 (0.95 to 2.07)	1.30 (0.88 to 1.90)	1.18 (0.81 to 1.70)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	1.11 (0.80 to 1.54)	1.29 (0.65 to 2.53)	1.37 (0.71 to 2.66)	1.30 (0.68 to 2.51)	0.228
Asthma	1.24 (1.17 to 1.32)	1.19 (1.02 to 1.39)	1.22 (1.05 to 1.42)	1.18 (1.02 to 1.37)	0.465
Chronic kidney disease	1.63 (1.37 to 1.95)	1.26 (0.85 to 1.87)	1.14 (0.78 to 1.65)	1.10 (0.77 to 1.57)	<0.001
Depression	1.24 (1.16 to 1.33)	1.12 (0.94 to 1.33)	1.08 (0.90 to 1.30)	1.10 (0.93 to 1.30)	0.002
Diabetes	1.28 (1.15 to 1.43)	1.11 (0.87 to 1.42)	1.01 (0.80 to 1.28)	0.97 (0.77 to 1.22)	<0.001
Diabetes type:					
Type 1	1.51 (1.22 to 1.88)	1.16 (0.62 to 2.18)	0.98 (0.46 to 2.08)	0.62 (0.23 to 1.65)	<0.001
Type 2	1.22 (1.05 to 1.42)	1.09 (0.79 to 1.52)	1.02 (0.74 to 1.40)	0.97 (0.71 to 1.32)	
Unknown	1.20 (0.95 to 1.50)	1.30 (0.71 to 2.36)	1.02 (0.57 to 1.81)	1.07 (0.62 to 1.82)	

*Adjusted for HIV, leukaemia, lymphoma, myeloma, haematopoietic stem cell transplantation, other unspecified cellular immune deficiencies, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, chronic kidney disease, depression, diabetes, smoking, and alcohol.

†P value for interaction.

Risque d'infection à VZV sous anti-TNF

- Quantification du risque sous anti-TNF par une méta-analyse des infections à VZV dans les registres

	Anti-TNF		DMARD		Odds-ratio (IC ₉₅)
	Événements	Exposés	Événements	Exposés	
BIOBADASER	75	11 636	6	2 270	2,45 (1,06-5,63)
BSRBR	322	41 235	46	11 417	1,95 (1,43-2,65)
McDonald	96	9 054	208	25 986	1,33 (1,04-1,69)
RABBIT	62	6 112	24	4 291	1,82 (1,14-2,92)
Total (IC ₉₅)		68 037		43 964	1,61 (1,16-2,23)
Total événements	555		284		

RR poolé était de **1,61 [1,16-2,23]**; (p=0,004)

Risque d'infections à VZV dans la PR sous DMARDs

- Etude observationnelle CORRONA incluant 28 852 PR avec une durée d'exposition de 95287 PA

	Exposition PA	Evènements	IR pour 100 PA (IC95%)	HR (IC 95%) multivariée†‡
Anti-TNF	7 626	53	6,9 (5,3-9,1)	1
Non anti-TNF	3667	25	6,8 (4,6-10,1)	0,834 (0,509–1,367)
Synthétic DMARDs	2100	22	10,5 (6,9-15,9)	1,36 (8,82-2,225)
Total	13393	100	7,5 (6,1-9,1)	

† Stratified by propensity score quintiles using multinomial logistic regression; covariates are age, sex, prednisone use, modified Health Assessment Questionnaire, Clinical Disease Activity Index, history of cancer, and history of diabetes mellitus.

‡ Adjusted Cox regression model, for stratified data, adjusted with propensity score quintile.

Un risque de zona sous non anti-TNF n'est pas plus élevé que sous anti-TNF

Prévention des infections à VZV avant l'introduction d'un DMARDs

- Vaccin préventif du Zona : vaccin vivant avec une AMM dans la prévention du risque sous immuno-suppresseur
- Efficacité démontrée dans des études contre placebo: 65-79 ans

Critère de jugement	Efficacité du vaccin (Réduction du risque)
Incidence zona	51% (IC95 44-58%)
Incidence neuropathie périphérique	67% (IC 95 :48-79%)
Incidence douleur post zostérienne	61% (IC 95 :51-69%)

- Remboursé depuis le mois de juin 2015: ASMR4; 127€ (remboursé 30% par la CPAM) pour les sujets ≥65 ans
- **Zostavax® : 1 dose en sous cutanée plutôt au niveau deltoïde. Eviter une vaccination concomitante avec le Pneumo 23 (pour moindre efficacité). Peut être administré avec le vaccin contre la grippe**

Recommandations sur la vaccination anti-VZV

RECO AMERICAINES

Concernent les plus de 50 ans

Recommandée en routine chez les plus de 60 ans sans immunodépression

RECO 2008

CI si TT par immunosuppresseurs (biomédicaments, DMARDs conventionnels (MTX > 0,4mg/kg/sem) ou corticothérapie >20 mg d'équivalent-prednisone pendant plus de 2 mois)

RECO 2012

possible si déjà sous DMARDs conventionnels, mais CI si biothérapie

RECO FRANCAISES

Disponible en France depuis 2015

HCSP 2014

vaccins vivants

si indispensables:

vaccination au moins trois semaines avant le début du traitement par anti-TNF α ou

au moins après cinq demi-vies de l'arrêt de l'anti-TNF α

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 sDMARDs 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	1 mois	3 mois	0 ^a à 3 mois	3 à 6 mois ^b	Pas d'arrêt	
	Reprise	2 à 4 semaines					
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.

Délais d'arrêt des bDMARDs pour les vaccins vivants

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	2 à 12 semaines	10 à 12 semaines	8 à 12 semaines	10 à 12 semaines	6 à 12 semaines
	Reprise	3 semaines				
Inactivé	Arrêt	Pas d'arrêt				
	Reprise	Pas d'arrêt				

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

Morel J et al. Joint Bone Spine. 2015. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.008.

Efficacité du vaccin recombinant anti-VZV

- Etude randomisée contrôlée versus placebo évaluant le nombre d'infections à VZV vacciné avec le vaccin polysaccharidique
 - Population: 62,3 ans (± 9), 61% de femmes, 71% de caucasiens, 2 doses de vaccin espacés de 2 mois
 - Recueil des éruptions douloureuses évoquant un zona à confirmer par un médecin dans les 48h et PCR puis validation par un comité

Comparaison des récurrences de zona entre placebo/ vaccin anti-VZV

	Groupe Vacciné			Placebo			Efficacité vaccinale
	Nbre de zona	Durée exposition p-a	Incidence VZV n/1000 p-a	Nbre de zona	Durée exposition p-a	Incidence VZV n/1000 p-a	
Tous les sujets n=7344/ 7415	6	23 297	0,3	210	23 170,5	9,1	97,2 (93,7–99)
50-59 ans n=3492/ 3525	3	11 161,3	0,3	87	11 134,7	7,8	96,6 (89,6–99,3)
60-69 ans n=2141/ 2166	2	7 007,9	0,3	75	6 952,7	10,8	97,4 (90,1–99,7)
>70 ans n=1711/ 1724	1	5 127,9	0,2	48	5 083	9,4	97,9 (87,9–100)

Tolérance du vaccin recombinant anti-VZV

- Recueil des données de tolérance dans un cahier de recueil par un sous groupe incluant les sujets >70 ans et des sujets de 50-59 et 60-69 ans tirés au sort

Comparaison des effets secondaires entre placebo/ vaccin anti-VZV

	Placebo		Groupe Vacciné	
	n	% IC95%	n	% IC95%
Effets secondaires graves	689	9.0 (8.3–9.6)	686	8.9 (8.3–9.6)
Réactions immunes	78	1.0 (0.8–1.3)	97	1.3 (1.0–1.5)
Décès	167	2.2 (1.9–2.5)	174	2.3 (1.9–2.6)

- Effets secondaires liés au vaccin: douleur, rougeur, œdème au site d'injection; myalgies, fatigue, céphalées, fièvre,

Conclusions

- **Le risque d'infection sévère dans la PR est multiplié par 2**
- **Les traitements augmentent le risque d'infection sévère et en particulier le recours aux biothérapies ou la corticothérapie prolongée >7,5 mg/j**
- **Les vaccinations anti-pneumococciques et antigrippales sont recommandées pour prévenir les infections**
- **La réponse aux vaccins anti-pneumococciques et anti-grippaux est diminuée sous methotrexate et rituximab et peu influencée par les anti-TNF et le tocilizumab**

Conclusions

- **La résurgence de zona est augmentée dans la PR et encore plus sous corticoïdes et traitements de fond**
- **Il existe un vaccin contre la résurgence du zona mais son utilisation actuelle est rendue difficile car c'est un vaccin vivant**
- **Un nouveau vaccin inerte est en développement avec une bonne protection**

Question 1

Quels arguments parmi les suivants pourraient vous aider à convaincre une patiente atteinte de PR de l'intérêt des vaccinations recommandées par le HCSP?

1. le risque d'infection sévère est augmentée dans la PR
2. la mise sous anti-TNF va multiplier par 100 le risque d'infection sévère
3. une neuropathie périphérique augmente le risque d'infection sévère
4. en cas d'infection à pneumocoque le risque de décès est plus important
5. les infections pulmonaires sont les plus fréquentes sous biothérapie

Question 1

Quels arguments parmi les suivants pourraient vous aider à convaincre une patiente atteinte de PR de l'intérêt des vaccinations recommandées par le HCSP?

1. le risque d'infection sévère est augmentée dans la PR
2. la mise sous anti-TNF va multiplier par 100 le risque d'infection sévère
3. une neuropathie périphérique augmente le risque d'infection sévère
4. en cas d'infection à pneumocoque le risque de décès est plus important
5. les infections pulmonaires sont les plus fréquentes sous biothérapie

Question 2

La vaccination contre le pneumocoque

1. est remboursé pour les patients atteints de PR
2. est effectuée avec le vaccin polysaccharidique Pneumo 23 puis deux mois après avec le vaccin conjugué Prevenar 13
3. a démontré son efficacité dans la PR
4. nécessite un rappel à 5 ans quel que soit le vaccin utilisé
5. induit une réponse immunitaire équivalente quel que soit le traitement de fond

Question 2

La vaccination contre le pneumocoque

1. est remboursé pour les patients atteints de PR
2. est effectuée avec le vaccin polysaccharidique Pneumo 23 puis deux mois après avec le vaccin conjugué Prevnar 13
3. a démontré son efficacité dans la PR
4. nécessite un rappel à 5 ans quelque soit le vaccin utilisé
5. induit une réponse immunitaire équivalente quelque soit le traitement de fond

Question 3

Une patiente française atteinte de PR a un antécédent de zona. Concernant la vaccination contre la résurgence du zona:

1. Il est réalisé avec un vaccin vivant atténué
2. Il nécessite l'absence de traitement par méthotrexate
3. Il n'est pas disponible en France
4. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale
5. Il nécessite un rappel à 1 an

Question 3

Une patiente française atteinte de PR a un antécédent de zona. Concernant la vaccination contre la résurgence du zona

1. Il est réalisé avec un vaccin vivant atténué
2. Il nécessite l'absence de traitement par méthotrexate
3. Il n'est pas disponible en France
4. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale
5. Il nécessite un rappel à 1 an