



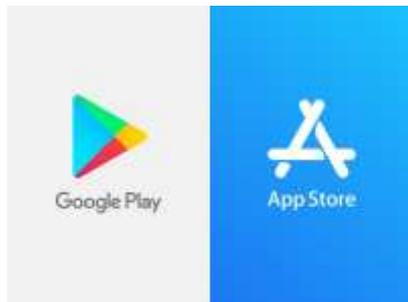
Vaccinations et biothérapies

Corinne MERLE DE BOEVER

Nathalie PANSU

Session interactive

Pour participer au vote, téléchargez l'application mobile JNI 2021 disponible sur l'App Store ou sur Google Play



L'application est également disponible en flashant ce QR Code



Mme M, 53 ans est adressée à votre consultation le 13/10/2019 par le service de rhumatologie pour faire un point sur ses vaccins.

Cette patiente est suivie pour une **spondylarthropathie** avec atteinte axiale et périphérique.

Elle a été traitée par SALAZOPYRINE, puis par **METHOTREXATE**. Celui-ci est responsable de troubles digestifs importants et a été **interrompu il y a 15 jours**.

Un traitement par **INFLIXIMAB** (REMICADE) est proposé, devant débuter dans les semaines à venir..

Elle a reçu un **bolus de SOLUMEDROL 250 mg** il y a 3 jours devant des douleurs des hanches intenses.

Elle aime voyager, a **déjà vécu aux Antilles** et aimerait partir faire un **safari au Kenya** lorsque sa maladie sera bien contrôlée...

Elle a réalisé un rappel du vaccin dTPCa à l'âge de 25 ans, a été vaccinée dans l'enfance *a priori* mais n'a pas son carnet de vaccination.

Elle ne se rappelle pas avoir eu la rougeole, ni la varicelle.

Quels vaccins pouvez-vous lui proposer dès maintenant ? (plusieurs réponses possibles)

1. Rappel dTP
2. Pneumocoque 13 puis Pneumocoque 23 valences
3. Rougeole
4. VZV
5. Haemophilus

Quels vaccins pouvez-vous lui proposer dès maintenant ?

1. **Rappel dTP** : Pas d'indication de la forme non atténuée de l'anatoxine diphtérique en dehors de la greffe de CSH, 1 vaccination coqueluche dans la vie adulte
2. **Pneumocoque 13 puis Pneumocoque 23 valences**
3. **Rougeole**
4. **VZV Vaccins vivants contre indiqués** (MTX < 3 mois et bolus < 3 mois) **idem fièvre jaune, BCG**
5. **Haemophilus => non indiqué, hors splénectomie/asplénisme et allogreffe**

+ Vaccination anti grippale et Covid 19

Quels sérologies sont utiles chez elle? (plusieurs réponses possibles)

1. Sérologie rougeole
2. Sérologie tétanos
3. Sérologie VZV
4. Sérologie VHB
5. Sérologie VIH

Quels sérologies sont utiles? (plusieurs réponses possibles)

1. **Sérologie rougeole**
2. **Sérologie tétanos non utile, vaccination connue**
3. **Sérologie VZV**
4. **Sérologie VHB**
5. **Sérologie VIH**

+ Sérologie VHA (projet de voyage)
+ Quantiferon

**La sérologie rougeole est positive en IgG,
Les sérologies VHB, VZV et le quantiféron sont négatifs.
Une vaccination contre la varicelle et la fièvre jaune seraient utiles...**

Quand pourriez vous les réaliser ? (1 réponse possible)

- 1. Dès maintenant**
- 2. 1 mois après l'arrêt du methotrexate**
- 3. 1 semaine avant l'introduction de l'infliximab**
- 4. 3 mois après les bolus de corticoïdes**

Une vaccination contre la varicelle et la fièvre jaune seraient utiles...

Quand pourriez vous les réaliser ?

1. Des maintenant
2. 1 mois après l'arrêt du methotrexate => **3 mois**
3. 1 semaine avant l'introduction de l'infliximab => **3 semaines**
4. **3 mois après les bolus de corticoïdes**

Contre indication des vaccins vivants

- Jusqu'à 3 mois après arrêt des immunosuppresseurs
(discuté pour le méthotrexate $<$ ou $=$ 0,4 mg/kg/semaine et l'azathioprine $<$ 3mg/kg/j) en monothérapie, mais restant contre indiqué dans les référentiel des traitements)
- 6 mois pour le rituximab
- 3 mois après un bolus de corticoïdes
- 3 semaines avant l'introduction d'une biothérapie

Quelles autres mesures de prévention sont à réaliser ?

Radio de thorax

Déparasitage par IVERMECTINE (séjour aux Antilles + corticoïdes)

Proposition de vaccination contre le VHB

Elle vous demande si ces vaccins ne risquent pas d'aggraver la poussée de la maladie. Que lui répondez vous ?

- 1) Pas de risque de poussée de maladies auto immunes prouvé, risque restant théorique
- 2) L'infection peut également être un facteur déclenchant de poussée
- 3) Présence d'un risque d'infection lié à la maladie et aux traitements antérieurs et à venir

Table 4. All physician-documented infections in 699 rheumatoid arthritis (RA) and 699 non-RA subjects

| Infection type | Patients, no. | | Infections, no. | | Incidence/100 person-years (all events/person) | | Risk ratio ^a | 95% confidence interval ^f |
|--------------------------|---------------|--------|-----------------|--------|--|--------|-------------------------|--------------------------------------|
| | RA | Non-RA | RA | Non-RA | RA | Non-RA | | |
| Total | 471 | 456 | 2,417 | 2,124 | 32.05 | 24.04 | 1.33 | 1.28-1.41 |
| Bacteremia/septicemia | 55 | 39 | 40 | 47 | 0.70 | 0.51 | 1.50 | 1.10-2.00 |
| Septic arthritis | 22 | 2 | 31 | 2 | 0.40 | 0.02 | 14.88 | 6.12-73.71 |
| Osteomyelitis | 11 | 1 | 11 | 1 | 0.17 | 0.01 | 10.63 | 3.39-176.81 |
| Pneumonia | 179 | 135 | 311 | 238 | 4.02 | 2.39 | 1.66 | 1.46-1.95 |
| Lower respiratory tract | 244 | 227 | 924 | 636 | 3.07 | 2.39 | 1.19 | 1.05-1.27 |
| Urinary tract infections | 254 | 224 | 650 | 662 | 8.72 | 7.49 | 1.16 | 1.05-1.30 |
| Urosequipyelonephritis | 29 | 29 | 30 | 40 | 0.49 | 0.44 | 1.12 | 0.77-1.63 |
| Skin/soft tissue | 245 | 187 | 537 | 328 | 6.05 | 3.59 | 1.93 | 1.72-2.17 |
| Gastroenteritis | 40 | 88 | 43 | 119 | 0.62 | 1.30 | 0.65 | 0.48-0.81 |
| Intra-abdominal | 28 | 30 | 29 | 29 | 0.38 | 0.32 | 1.18 | 0.77-1.82 |
| Other | 42 | 34 | 53 | 40 | 0.69 | 0.44 | 1.56 | 1.11-2.22 |

^a Obtained by dividing infection incidence rates in RA patients by those in non-RA subjects.

^f Calculated by the method of Cox (15).

Risque d'infection chez les patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde

Doran, Arthritis and rheumatism, 2002

Qu'appelle t'on biothérapies ?

Agents ciblant un récepteur unique produits par un organisme vivant ou contenant des composants d'organismes vivants

Cibles :

Cytokine, ex : TNF (INFLIXIMAB), IL-6 (TOCILIZUMAB), IL-1 (ANAKINRA)

Antigène de surface lymphocytaire : CD20 (rituximab), CD19, CD52 ,,,

Check point immun

Protéasome : bortezomib

Récepteurs de surface : VEGF-R (AVASTIN)

...

+ Petites molécules à action ciblée

(ex anti JAK kinases..)

Utilisations multiples :
MAI, rhumatismes inflammatoires
Hématologie
Psoriasis
Asthme
Neurologie
...

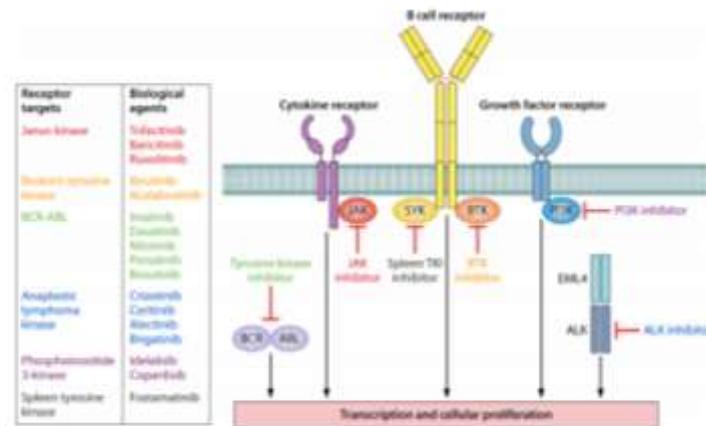


FIG 8 Overview of small molecule targeted therapies included in this article.

Risque infectieux et biothérapies

Table 6 Rate ratios for hospitalized infection in patients with RA using data from Smitten et al. [17]

| Infection | Cases N= 1993 | Controls N= 9965 | Adjusted ^a rate ratio (95 % CI) |
|---------------------------------------|---------------|------------------|--|
| Biologics | 254 | 1214 | 1.21 (1.02–1.43) |
| Methotrexate | 352 | 2200 | 0.81 (0.70–0.93) |
| Hydroxychloroquine | 172 | 1207 | 0.74 (0.62–0.89) |
| Leflunomide | 90 | 428 | 1.02 (0.79–1.32) |
| Sulfasalazine | 44 | 328 | 0.82 (0.58–1.16) |
| Other traditional DMARDs ^b | 32 | 123 | 0.89 (0.58–1.38) |
| Oral corticosteroids (any) | 442 | 1353 | 1.92 (1.67–2.21) |
| Oral corticosteroids | | | |
| ≤5 mg/day | 144 | 633 | 1.32 (1.06–1.63) |
| 6–10 mg/day | 119 | 376 | 1.94 (1.53–2.46) |
| >10 mg/day | 179 | 344 | 2.98 (2.41–3.69) |

Adapted from Table 6 of Smitten et al. [17] with permission from The Journal of Rheumatology/The Journal of Rheumatology Publishing Company Limited

DMARD disease modifying antirheumatic drugs

^aAdjusted for age, sex, other current RA medication use, diabetes, chronic lung disease, organic brain disease, cancer, orthopedic procedures, number of hospitalizations between cohort entry and the index date, and whether or not the patients saw a rheumatologist during follow-up

^bOther traditional DMARD include tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide, gold thiomalate, aurothioglucose, auranofin, and penicillamine

Risque plus élevé au début du traitement (anti TNF)

| Results | nbDMARD | All TNF | ETN | INF | ADA |
|-----------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Follow-up, yrs | 9259 | 36 230 | 15 874 | 9622 | 10 733 |
| Number of SIs | 296 | 1512 | 609 | 441 | 462 |
| Rate/1000 pyrs (95% CI) | 32 (26, 36) | 42 (40, 44) | 38 (35, 42) | 46 (42, 50) | 43 (39, 47) |
| Unadjusted HR | Ref. | 1.5 (1.3, 1.7) | 1.4 (1.2, 1.6) | 1.6 (1.4, 1.9) | 1.4 (1.2, 1.7) |
| adjHR ^a (95% CI) | Ref. | 1.2 (1.1, 1.5) | 1.2 (1.0, 1.4) | 1.3 (1.1, 1.6) | 1.3 (1.1, 1.5) |
| Follow-up, months | | | | | |
| 0–6 | Ref. | 1.8 (1.2, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) | 1.7 (1.1, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) |
| 6–12 | Ref. | 1.4 (0.9, 2.0) | 1.3 (0.8, 2.0) | 1.4 (0.9, 2.2) | 1.4 (0.9, 2.1) |
| 12–24 | Ref. | 1.2 (0.8, 1.6) | 1.1 (0.8, 1.5) | 1.1 (0.7, 1.5) | 1.3 (0.9, 1.8) |
| 24–36 | Ref. | 0.9 (0.6, 1.3) | 0.8 (0.6, 1.2) | 1.2 (0.8, 1.8) | 0.8 (0.6, 1.3) |

Risque d'infection sévère sous anti TNF versus IS non biologiques

Galloway, Rheumatology 2011

Risque infectieux et biothérapies

Risque variable selon le type de molécule. au sein d'une même classe, selon la pathologie sous-jacente

TABLE 5 Infectious complications of TNF- α inhibitors

| Inhibitor, type of pathogen or infectious complication | Disease or pathogen | Differential factor | Frequency (% or no. of events/no. of PY) ^a |
|--|--------------------------------|--|---|
| All inhibitors Viruses | Hepatitis B virus reactivation | HBsAg ⁺ Anti-HBcAb ⁺ , HBsAg ⁻ | 12-39 (84, 86) 5 (86) |
| | Herpes zoster reactivation | | 1.01/100 (97) |
| Bacteria | Tuberculosis | | 116.7/100,000 (1227) |
| | Nocardiosis | | 8.66/100,000 (82) |
| | Listeriosis | | 6.93/100,000 (82) |
| | Fungi | Invasive candidiasis | |
| Serious infections | Pneumocystosis | | 4.5-14.0/100 (1229, 1230) |

TABLE 8 Infectious complications of rituximab therapy based on treatment indication

| Disease, infectious complication | Disease, pathogen, or differential factor | Frequency (% or no. of events/no. of person yrs, unless otherwise stated) (reference[s]) |
|----------------------------------|---|--|
| Non-Hodgkin lymphoma | | |
| Serious infections | | 31.8/100 (1237) |
| Viral reactivation | Herpes zoster | 6.9/100 (453) |
| | Hepatitis B virus | 52-67 (406, 410-412) |
| | HBsAg ⁺ patients without prophylaxis | 4-42 (402, 413, 414) |
| | Anti-HBcAb ⁺ without prophylaxis | 2.9/1,000 (1238) |
| | PML ^a | 0.72/100 (1237) |
| | Bacteria | <i>M. tuberculosis</i> |
| Rheumatoid arthritis | | |
| Serious infections | | 3.8-5.0/100 (396, 473) |
| Opportunistic infections | | 0.05/100 (396) |
| Respiratory tract infections | | 6.1/100 (1242) |
| Urinary tract infections | | 2.6/100 (1242) |
| Viruses | Herpes zoster | 0.8-2.3/100 (185, 476, 1243) |
| | PML | 1/25,000 patients (1244) |
| Systemic lupus erythematosus | | |
| Serious infections | | 6.6-16.6/100 (454, 1245, 1246) ^b |
| Glomerular disease | | |
| Serious infections | | 16.6-43/100 (466, 1247) |

^aPML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

^bHigher rates are associated with renal involvement.

Risque infectieux et biothérapies

- **Anti interleukines** : peu d'infections associées, infection des VAS et cellulites sous Tocilizumab
- **Inhibiteurs de tyrosines kinases** :
 - JAK** pneumonies, infections cutanées, HSV, tuberculose
 - BTK** : infections fongiques, infections des VAS
- **Anti integrines** : LEMP (natalizumab)
- **Inhibiteurs de check point** : peu ou pas de sur risque infectieux

Avant traitement par biothérapie ...

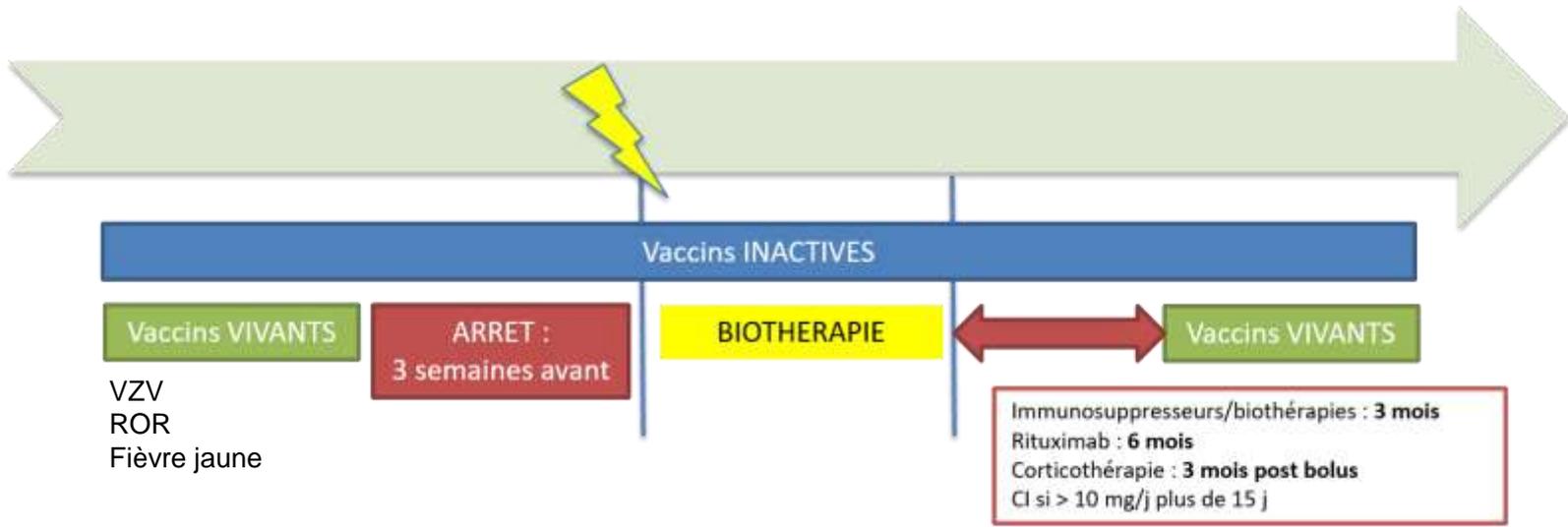
- **Sérologie VIH, VHB, VHC**
- **Sérologie VZV si pas d'antécédent de varicelle ou de vaccination**
- **Sérologie rougeole si pas d'antécédent de rougeole et vaccination non réalisée ou incertaine**
- **Dépistage ITL (radio de thorax + quantiferon)**

Avant traitement par biothérapie ...

- Vaccin VZV : 7 semaines avant le début du traitement, 2 doses à 4 semaines d'intervalle
- Vaccin rougeole dans les 4 semaines avant le début du traitement et pas moins de 3 semaines avant
 - Nés avant 1980 : 1 dose
 - Après 1980 : 2 doses
- Vaccin fièvre jaune si projet de voyage en l'absence de vaccin antérieur
(recommandations OMS / intérêt possible du dosage des anticorps anti-amarile)

Si possible avant de débuter, sinon sous traitement

- Vaccins dTP, pneumocoque, grippe, VHB
- Coqueluche 1 fois dans la vie adulte
- HPV jusqu'à 26 ans (âge limite en discussion actuellement....)
- Méningocoque C jusqu'à 24 ans
- Covid : 3 doses de vaccin à ARNm



Avant traitement par biothérapie ...

**Optimiser les vaccinations de l'entourage pour les infections contagieuses
(car vaccins vivants contre indiqués ou risque de réponse vaccinale
imparfaite avec les vaccins inactivés)**

Rougeole

Varicelle

Grippe

Covid

Vaccination en cours de traitement

Le traitement par Infliximab toutes les 3 semaines a été débuté avant que la vaccination contre le VZV n'ait été réalisée.

Elle a reçu le PREVENAR13 mais pas le PNEUMOVAX (ex PNEUMO 23)

Elle vous demande quand cette injection de PNEUMOVAX doit être faite ?
(plusieurs réponses possibles)

1. Juste après l'injection de REMICADE
2. Juste avant l'injection suivante
3. Entre les 2 injections
4. Au moins 2 mois après le PREVENAR
5. Jamais

Vaccination on cours de traitementc

Elle vous demande quand cette injection de PNEUMOVAX doit être faite ?

1. Juste après l'injection de REMICADE
2. Juste avant l'injection suivante
3. **Entre les 2 injections**
4. **Au moins 2 mois après le PREVENAR**
5. Jamais

Rappels

Doit elle faire un rappel de vaccination contre le pneumocoque ?

- **OUI**
- **PNEUMOVAX à 5 ans puis STOP**

Et en cas de contagé ?

3 mois plus tard, l'interne de rhumatologie vous appelle un lundi matin
Mme M a passé le week-end avec sa petite fille, qui a développé des **lésions très évocatrices de varicelle** ce jour...

Que pouvez vous proposer ?

⇒ Immunoglobulines spécifiques VARITECT

Dans les 72h suivant le contact

En l'absence d'antécédent certain quelque soit la sérologie (chez l'immunodéprimé)

Ig polyvalentes recommandées également pour la rougeole (dans les 6 jours suivant le contagé)



Références

- **Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française,**
- **HCSP : vaccinations et immunoglobulines post exposition**
- **HCSP : vaccinations de l'immunodéprimé**
- **Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies Joshua S. Davis
CMR, July 2020**
- **Infections With Biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies Jasvinder A. Singh**
- **Recommandations du CRI**
- **Infectedologie.com**

