

Vaccination et traitements immunosuppresseurs

Dr Fatma Larbi Ammari

Le 08/01/2025



Introduction

- La vaccination constitue l'un des piliers fondamentaux de la prévention des maladies infectieuses, en particulier chez les populations vulnérables.
- Patients recevant des traitements immunosuppresseurs représentent un groupe à risque accru d'infections sévères, du fait de l'altération quantitative et/ou fonctionnelle de leur réponse immunitaire.
- L'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes, inflammatoires chroniques et des transplantations d'organes a conduit à une utilisation croissante des immunosuppresseurs, incluant les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs conventionnels et les biothérapies ciblées.

Introduction

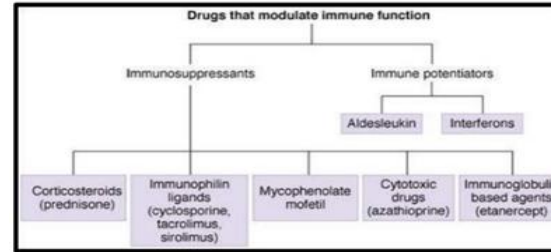
- Chez ces patients, la vaccination pose des enjeux spécifiques en raison de:
 - l'immunosuppression qui peut réduire l'immunogénicité des vaccins, compromettant ainsi leur efficacité protectrice.
 - risque infectieux accru en raison de la réplication vaccinale non contrôlée induite par certains vaccins, notamment les vaccins vivants atténués,
- La balance bénéfice–risque de la vaccination doit donc être évaluée avec rigueur, en tenant compte du type de vaccin, du degré d'immunosuppression et du contexte clinique individuel.

Introduction

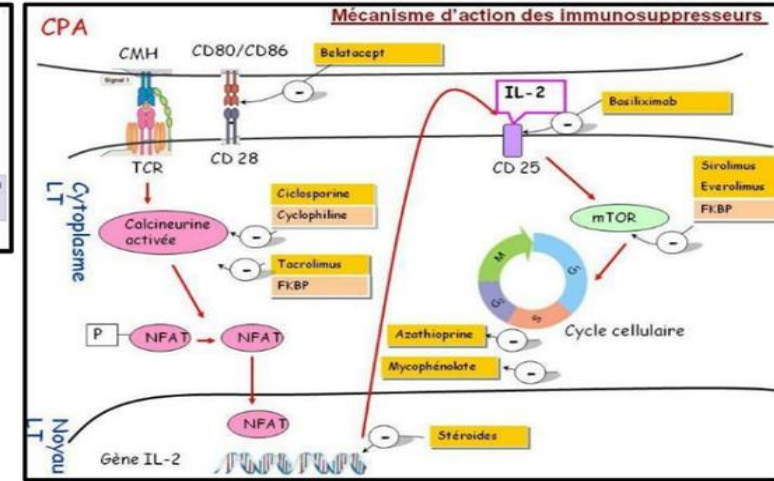
- importance d'une stratégie vaccinale anticipée, idéalement avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, afin d'optimiser la réponse immune et de minimiser les risques.
- Dans la pratique clinique, de nombreux patients sont déjà sous immunosuppresseurs au moment de l'évaluation vaccinale, rendant nécessaire une adaptation des calendriers et des schémas vaccinaux.
- une connaissance approfondie des mécanismes immunologiques, des données d'efficacité et de sécurité vaccinale, ainsi que des recommandations sociétés savantes est essentielle pour assurer une prise en charge optimale de ces patients..

Impact des Immunosuppresseurs?

- L'immunosuppression causée par les médicaments immunosuppresseurs peut varier considérablement en fonction:
 - type ou de la combinaison de médicaments,
 - posologie et
 - durée totale du traitement



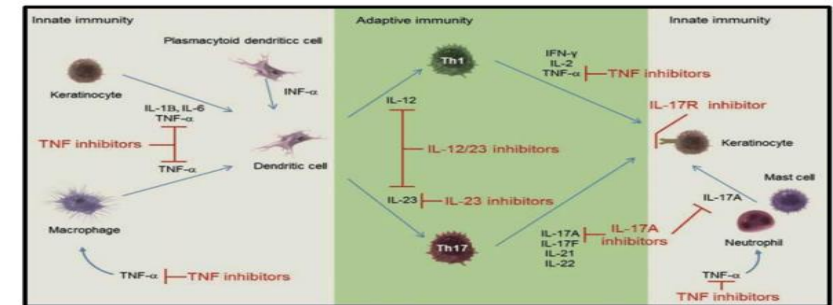
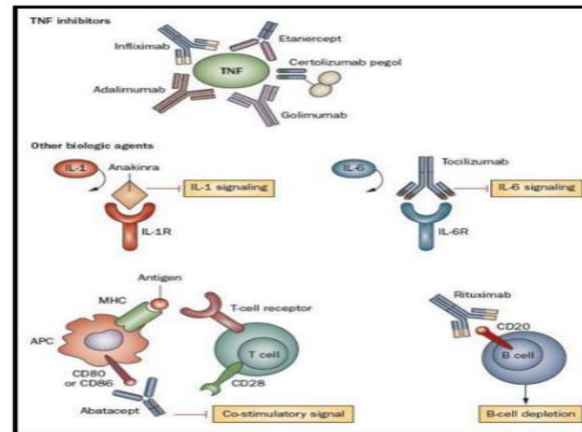
Les immunosuppresseurs
 ↓
 Forte immunodépression



© Paul DFSGM 2022

2017

Biothérapies



Stratégies d'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-17, IL12/IL-23) +
 Stratégies d'inhibition de migrations des lymphocytes +
 Stratégies de déplétion des lymphocytes + + + +

Impact des Immunosuppresseurs?

➤ Immunosuppression: dose dépendante

Corticothérapie

1/ Avant tout un risque lié à la dose et au cumul de dose

Prednisonne et équivalent > 10 à 20 mg/ jour pendant plus de 2 semaines

2/ Majoration nette en association avec d'autres immunosuppresseurs

« downregulation of multiple
- proinflammatory pathways,
- inhibiting cytokines, chemokines, adhesion molecules, and arachidonic acid metabolites »

Bolus: CI aux vaccins vivants pendant 3 mois

➤ immunogénicité réduite:

Méthotrexate: associé une réduction de la réponse immunitaire humorale, en particulier à des doses supérieures à 0,4 mg/kg/semaine

Vaccination

- Enjeux de la vaccination:
 - Quel vaccin,
 - Quand et
 - comment vacciner?
- Le maître mot pour maîtriser le risque infectieux : « Anticipation »
- Lors de l'annonce revoir la prise en charge du patient dans sa globalité et non pas en fonction des molécules que l'on pourra prescrire
- Bilan biologique et clinique

Les recommandations vaccinales

Journal cover for *Clinical Microbiology and Infection* (ESMID journal). The cover features the Elsevier logo and the journal title. A blue banner at the top contains the text: "L'APPROCHE OFFICIELLE". Below this, the journal title "Clinical Microbiology and Infection" is displayed, along with the website "www.clinicalmicrobiologyandinfection.com". The main article title is "ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective—immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine 1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors". The authors listed are G. Redelman-Sidi^{1,*}, O. Michielin², C. Cervera⁵, C. Ribí³, J.M. Aguado^{6,7}, and M. Fernández-Ruiz^{6,7}, O. Manuel⁴.

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblin,⁷ Athos Bousvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

Logo of the Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques

Recommandations

Collection *avis et rapports*

Mai 2015 - Mars 2017 HCSP

Bilan à réaliser dès que possible 4 à 6 semaines avant le début de traitement

Le bilan dépend d'un Interrogatoire précis

- facteurs de risque infectieux passés présents et futurs dont contact sociaux (enfants, amis, collaborateurs), animaux, voyages, projet de grossesse

Prévoir les possibilités thérapeutiques ultérieures

- Evocation avec le spécialiste des autres traitements en cas d'échec du premier
- Adapter le bilan d'amont à ces éventualités

Connaître la situation vaccinale afin de mettre à jour les schémas vaccinaux

- Selon le genre et l'âge du patient
- Selon ses projets évoqués en consultation
- Selon les traitements utilisés pour la pathologie concernée

Les bilans pré thérapeutiques

Clinique

Biologie

Etat immunitaire pré thérapeutique

BK Quantiferon

Prévention en se projetant sur l'échelle d'une vie (vivre avec)

Vaccination voyage

Vaccination vaccins vivants

Evocation des risques infectieux selon les comportements

Vaccination de l'entourage

VHB → biologie et thérapeutique

Quel vaccin?

- Règles générales en cas d'immunosuppression:

- contre indication l'utilisation des vaccins vivants

Risque de maladie vaccinale après vaccination

- Vaccins inactivés ou recombinants sont autorisés

- des schémas vaccinaux renforcés peuvent être proposés:

en raison d'une possible moins bonne réponse vaccinale,

Vaccins inactivés

➤ Types :

- ✓ Vaccins à virus entiers
- ✓ Vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous unités

➤ **Immunogénicité** souvent moindre et de plus courte durée

→ Plusieurs doses pour la primo-vaccination puis rappels réguliers

➤ **Dépourvus de pouvoir infectieux**

Peuvent être effectués sans danger

• Comment augmenter l'immunogénicité?

➤ Augmenter la dose d'antigène :

- vaccination par double dose et/ou
- augmenter le nombre d'injections

➤ Améliorer la présentation de l'antigène

- Vaccins avec adjuvant
- Polyosides conjugués

Vaccin vivants

- **Agents infectieux vivants atténués**

- Protection rapide (<14 jours)
- prolongée (dose unique)

- ✓ ROR
- ✓ Anti varicelle
- ✓ Le BCG
- ✓ Zona
- ✓ Rotavirus
- ✓ Fièvre jaune
- ✓ Grippe nasale
- ✓ Polio orale

risque de maladie infectieuse vaccinale chez les immunodéprimés (BCGite, varicelle, rubéole,..)

Protocoles de vaccination chez les patients sous immunosuppresseurs?

Vaccins inactivés



Grippe 1 dose annuelle



Pneumocoque PCV20 dose unique OU PCV15 puis PPSV23 après 8 S



Hépatite B : Schéma 0-1-6 mois, dose double (40 ug) si immunosuppression sévère.



Hépatite A : 0-6 mois.



Méningocoque ACWY : 1 dose + rappel tous les 5 ans.



Méningocoque B : Bexsero 0-1 mois ou Trumenba 0-1-6 mois.



Hib : 1 dose si non vacciné.



Zona recombinant : 0-2 mois.



HPV :11-14 ans: M0,M6 ;>15 ans :0-2-6 mois.



COVID-19 : primovaccination + dose supplémentaire à 6 mois pour immunodéprimés.

Pneumocoque

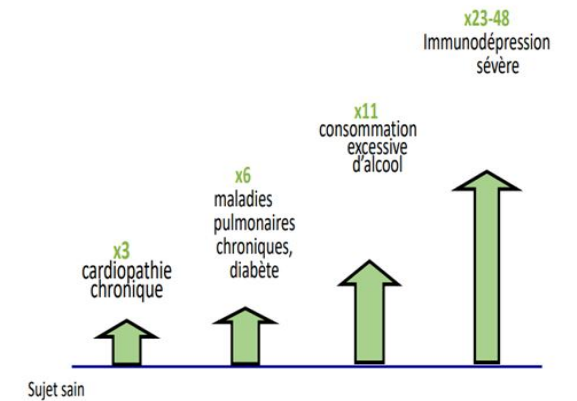
- Schéma recommandé en cas d'immunodépression :

- Une injection de VPC 13
- suivie **8 semaines** après d'une injection de VP 23

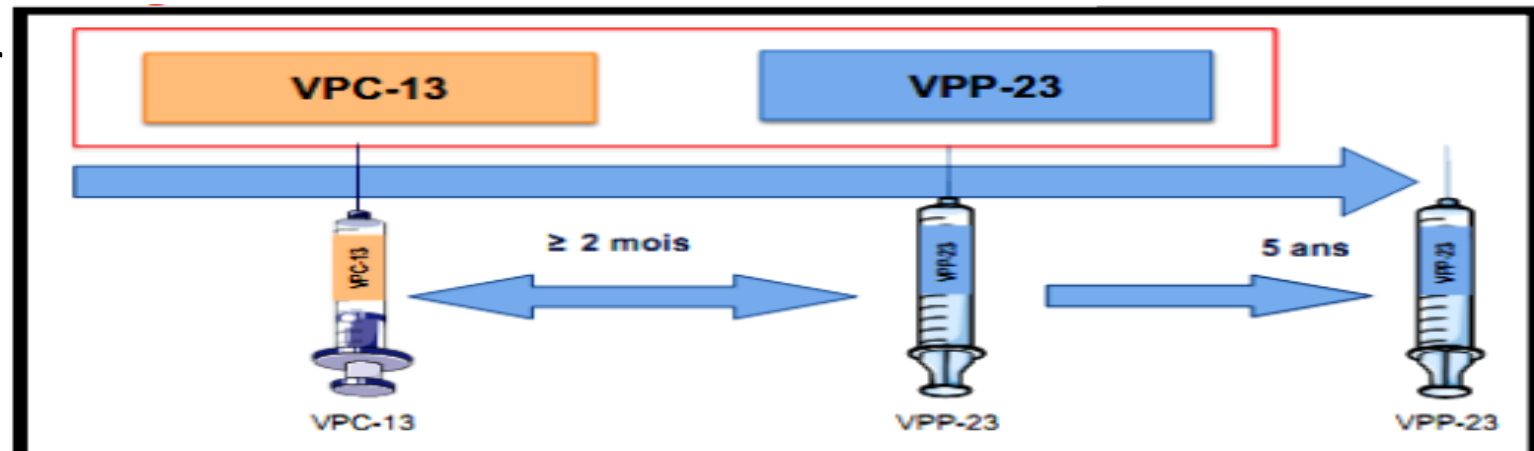
(Délai de 1 an si VP 23 antérieur

- VP 23 après **5 ans**

Risque d'infection invasive à pneumocoque : le poids des autres comorbidités



Kyaw et al J Infect Dis 2005;192:377-86.



COVID

Schémas vaccinaux

vaccins inactivés

Vaccin ARN pour l'immunodéprimé

Vaccin protéique si non immunodéprimé

2 - 3 à 4 doses à 4 semaines d'intervalle selon molécule et sérologie chez l'immunodéprimé

Rappel à 3 à 6 mois puis second rappel chez immunodéprimé

<https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>

Quelle personne éligible à la 3^e dose ?

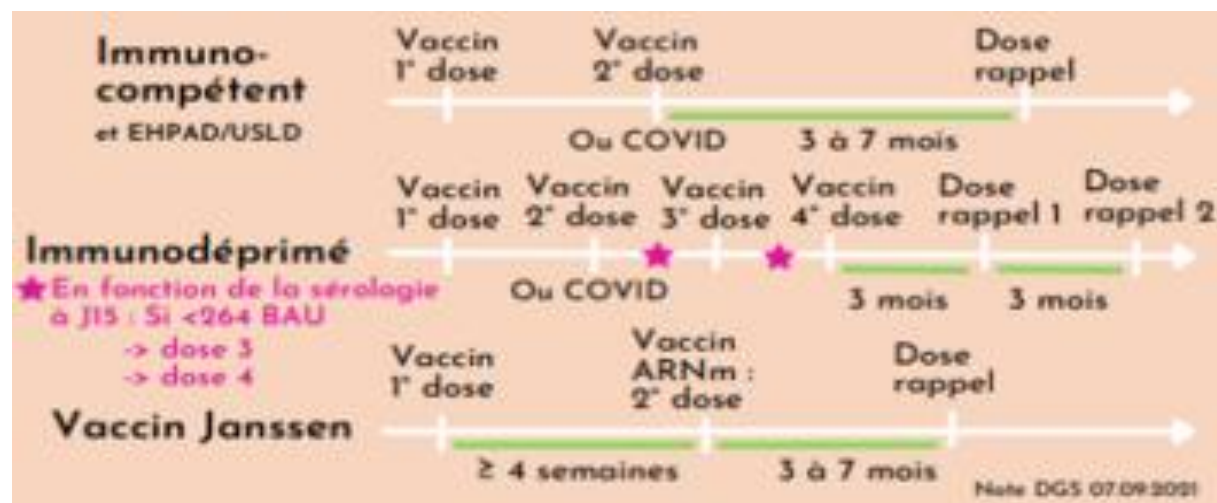
! ≠ du rappel

au moins 4 semaines après la 2^e dose

Note DGS
30.04.2021

- patient transplanté d'organes solides/récents de moelle osseuse
- patient dialysé
- patient recevant une chimiothérapie lymphopénisante
- patient sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-métabolites (cellcept, myfortic, mycophénolate mofétil, imurel, azathioprine) ou anti-CD20 (Rituximab : Mabthera, Rixathon, Truxima)
- patient sous immunosuppresseurs (non cité ci-dessus) ou porteuses d'un déficit immunitaire primitif au cas par cas
- patient atteint de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

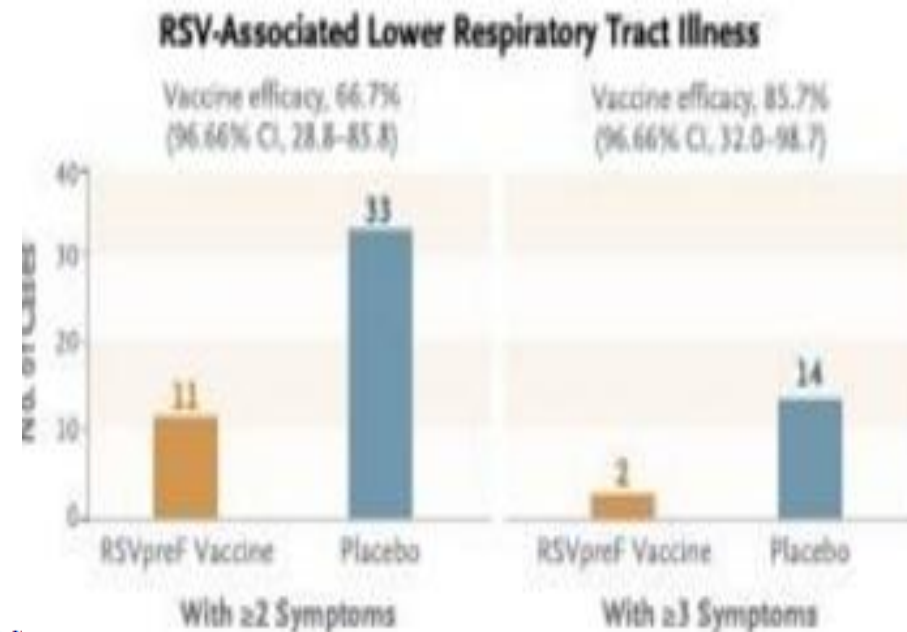
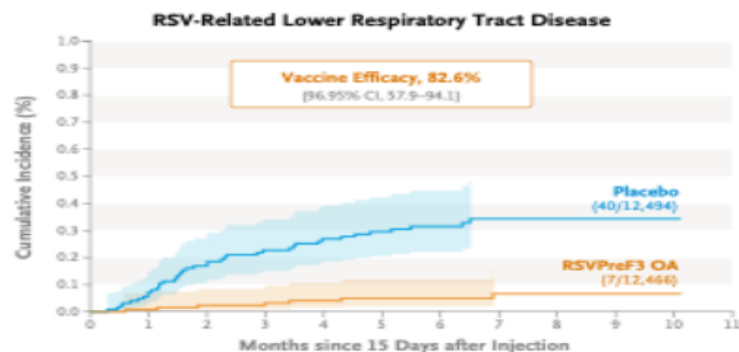
Vacciner l'entourage (famille/professionnel) à partir de 5 ans : "cocooning"



VRS

RSVpre-F3 chez l'adulte âgé (60 ans et plus)

- RSVpre-F = vaccin protéique sous-unitaire adjuvanté (ASO1_E)
- Essai international, randomisé vs Placebo, double aveugle
- Inclusions : adultes ≥ 60 ans
- 1 injection IM de RSVpre-F3 ou 1 injection de placebo
- Critères de jugement principal : Prévention infection respiratoire basse à VI
- 25 040 participants, âge moyen 69 ans, 8% ≥ 80 ans, 40% comorbidités



Efficacité du vaccin RSVpre-F3 chez l'adulte de 60 ans et plus

Pas de signal de sécurité

Papri A. N Engl J Med. 2023 Feb 16;388(7):595-608.



Recommandation : Abrysvo - 1 dose pendant la grossesse entre 32 et 36 SA à 2 semaines de dTcP (risque de baisse d'immunogénicité)



Recommandation : 1 dose pour les 65 ans et plus avec comorbidité et tous les plus de 75 ans non remboursé
En période épidémique

Vaccins vivants

- Rappel important: Éviter vaccins vivants en immunosuppression.

➔ FAITES LES AVANT !

- ROR : 2 doses (1 mois d'intervalle).
- Varicelle : 2 doses à 4–8 semaines.
- Fièvre jaune : 1 dose.

=> Administrer \geq 4 semaines avant immunosuppression.

CDC 2024–2025
 IDSA 2013
 HCSP/HAS France
 EULAR 2023–2024

	TABLEAU 1	Contre-indication aux vaccins vivants	
--	------------------	--	--

JAK: Janus kinases.

Sans contre-indication	Contre-indication
<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie courte à faible dose (< 20 mg/j d'équivalent prednisone) • Corticothérapie non systémique • Sulfasalazine • Antipaludéens • Aprémilast • Sels d'or 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie systémique (> 20 mg/j d'équivalent prednisone) • Traitement de fond classique: méthotrexate, léflunomide, azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide • Traitements biologiques: inhibiteurs du TNFα, rituximab, abatacept, anti-IL-6, anti-IL-17, bélimumab, ustékinumab, abatacept • Traitements ciblés: inhibiteurs de JAK

Vaccins vivants: BCG, choléra, polio oral, varicelle (Zostavax), fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole, fièvre typhoïde orale

Zona

Vaccin Zona

Zostavax

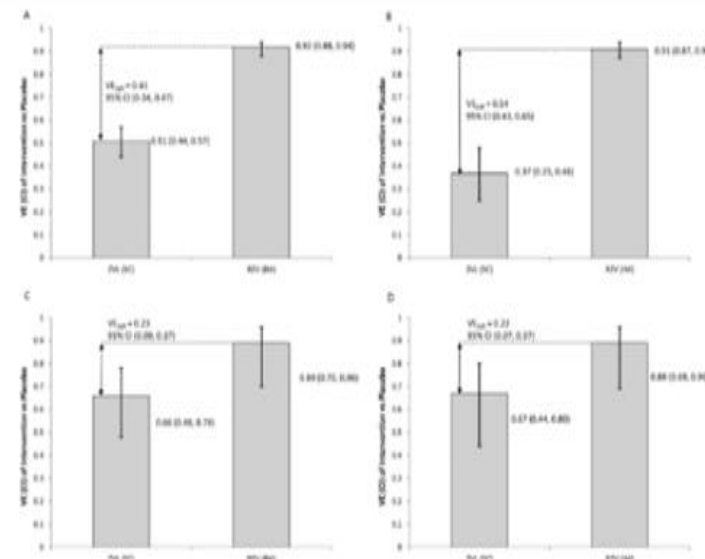
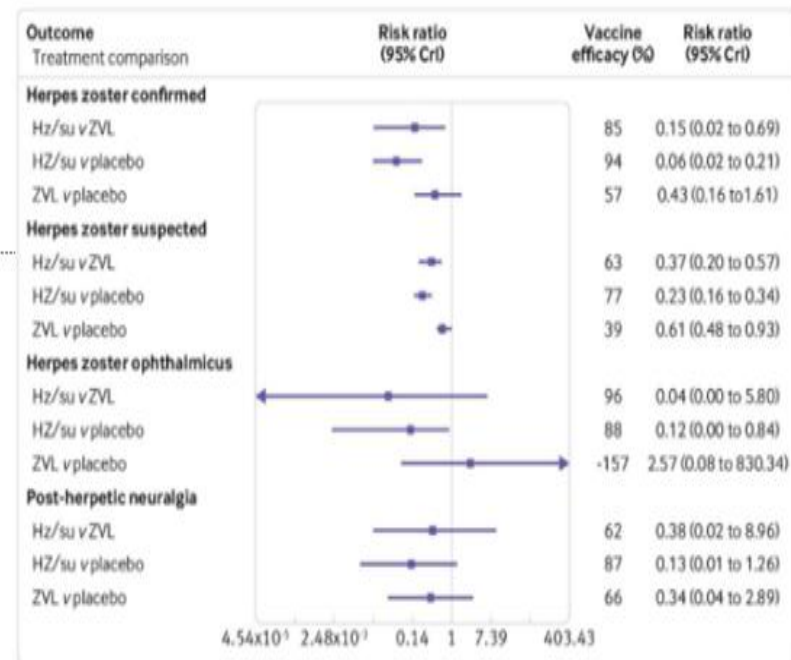
- AMM EU 2006 / Calendrier vaccinal Français 2016
- Efficacité à 50%
- Vaccin vivant : 1 dose sous-cutanée
- Contre-indiqué chez les immunodéprimés
- Efficacité faible après 8 ans

Shingrix

- Vaccin recombinant => Pas de CI pour les ID
- Efficacité vaccinale : Baisse du risque de zona de 83.9% chez les >70 ans
- Efficacité vaccinale : Baisse du risque de zona de 96.2% chez les >50 ans
- Efficacité > 7 ans
- 170 euros par dose, 2 doses

Comparaison des deux vaccins Zona

- Méta-analyses en réseau :
- 1 Tricco BMJ 2018,
- 2 McGirr A Vaccine 2019
- Shingrix supérieur sur l'efficacité vaccinale et les algies post-zosteriennes
- Mais + de réaction inflammatoires locales



Zona

Nouvelle recommandation

- Vaccination contre le zona
 - Préconisée pour les adultes immunocompétents de 65 ans et plus préférentiellement avec le vaccin Shingrix
 - Recommanée pour les personnes de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant

La vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.

- Le schéma de primovaccination par Shingrix : deux doses J0 M2 (au moins)
 - Si antécédents de zona ou de vaccination par Zostavax : un schéma complet avec le vaccin Shingrix, après un délai d'au moins un an.
 - Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition) : le vaccin Shingrix peut être administré dès la guérison du zona.

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION **Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix**

Validé par le Collège le 29 février 2024

Review

Vaccination in the Era of Immunosuppression

Fatima Alnaimat ^{1,*}, Jaleel Jerry G. Swels ^{2,†}, Jacqueline Jansz ^{3,†}, Zeel Modi ^{3,†}, Supritha Prasad ^{3,†}, Ayman AbuHelal ⁴, Christen Vagts ⁵, Hali A. Hanson ⁶, Christian Ascoli ⁵, Richard M. Novak ⁷, Ilias C. Papanikolaou ⁸, Israel Rubinstein ⁵ and Nadera Sweiss ⁹

Table 1. Recommended vaccinations for adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) receiving or planning to receive immunosuppressive therapy.

Vaccine Type	Examples	Indications
Non-live attenuated (inactivated, subunit, killed, or recombinant)	SARS-CoV-2 vaccine	All patients with AIIRDs who are receiving or planning to receive immunosuppressive therapy [10]
	Pneumococcal PCV15, followed by PPSV23 OR PCV20	All patients with AIIRDs who are receiving or planning to receive immunosuppressive therapy [78]
	Influenza vaccine	All patients should receive a seasonal influenza vaccine annually [79]
	Hepatitis A vaccine	At-risk patients who have not been previously vaccinated [80]
	Hepatitis B vaccine	All patients <60 years old, regardless of risk, and those ≥60 years old with risk factors (e.g., chronic liver disease, injection drug use, household contacts with hepatitis B, and occupational hazard) [80]
	Meningococcal vaccine <i>Haemophilus influenzae</i> vaccine	At-risk patients who have not been previously vaccinated [29]
	Human papillomavirus (HPV) vaccine	
	Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap), or tetanus, diphtheria (Td) vaccine	All patients are given per guidelines and schedules as the general adult population [7]
Live attenuated	Recombinant zoster vaccine (RZV)	All patients who are receiving or planning to receive immunosuppressive therapy [10,29]
	Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine	Patients who have not received prior vaccination against measles and/or do not show proof of immunity to measles (measles IgG seronegative) or those who may have a chance of being exposed to measles should be administered the vaccine before undergoing immunosuppression [77] For AIIRD patients who are at risk of contracting measles infection and are on a low grade of immunosuppression, administering a booster vaccination for the MMR vaccine can be considered [29]
	Varicella vaccine	Patients with uncertain varicella exposure may undergo evaluation of varicella-zoster serostatus to prevent primary varicella infection following the vaccine [29]
	Yellow fever vaccine	AIIRD patients under immunosuppression should avoid yellow fever vaccination due to the risk of infection. Temporarily halting immunosuppressive therapy or checking serology in previously exposed individuals is recommended for AIIRD patients when visiting yellow fever-endemic countries [29]



Live vaccinations in dermatology for immunosuppressed patients: a narrative review

Table 1 Recommendations for live vaccine administration in immunosuppressed individuals

Dose	MMR	Varicella	Yellow fever
Corticosteroids			
Low dose (< 20 mg prednisolone equivalent/day) or short-term (< 14 days) ^a	May be administered [3, 22]	May be administered [3, 23]	May be administered, no serious adverse events but possible risk of increased moderate/severe local reactions [24]
High dose (> 20 mg prednisolone equivalent/day)	Administer 2–4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Administer 2–4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Administer 2–4 weeks before treatment or greater than 1 month following treatment [11, 24]
Methotrexate			
Low dose (< 20 mg/week)	May be administered [3]	May be administered [11, 18]	Contraindicated but no major adverse events reported for inadvertently vaccinated patients ^b [4, 17]
High dose (> 20 mg/week)	Administer 2–4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Administer 2–4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Contraindicated [17]
Azathioprine			
All doses	Administer > 4 weeks before treatment or 3 months following treatment. May administer booster during low-dose treatment (< 3 mg/kg/day) [3, 25]	Administer > 4 weeks before treatment or 3 months following treatment [3]	Administer > 4 weeks before treatment or 3 months following treatment [3]
Mycophenolate mofetil			
Low dose (< 2 g/day)	May be administered [3]	May be administered [3]	Contraindicated [26]
High dose (> 2 g/day)	Administer 4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Administer 4 weeks before treatment or 2 months following treatment [3]	Contraindicated [26]
Cyclosporine			
Low dose (< 2.5 mg/kg/day)	May be administered [21]	May be administered [21]	Contraindicated [26]
High dose (> 2.5 mg/kg/day)	Administer 4 weeks before treatment or 3 months following treatment [21]	Administer 4 weeks before treatment or 3 months following treatment [21]	Contraindicated [26]
TNF inhibitors			
All doses	AAD-NPF recommends against administration, but no major adverse events have been reported [27]	May be administered [16, 23]	Contraindicated, but no major adverse events have been reported [4, 27]

MMR measles, mumps, and rubella, *Jak* janus kinase, *TNF* tumor necrosis factor

^aAs per guidelines in most countries, corticosteroids are contraindicated with corticosteroid doses > 20 mg of prednisone or equivalent per day for > 2 weeks, with some national guidelines stating > 10 mg of prednisone or equivalent for > 2 weeks [22]

^bLow dose methotrexate (10–30 mg/week) does not affect humoral response and are well-tolerated in patients with psoriasis and psoriatic arthritis [17]

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Challenges and recommendations of vaccination in immunosuppression

Number 7 – 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.51622/rbgo.v2025FPS7>

The National Specialized Commission on Vaccines of the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febraigo) endorses this document. Content production is based on scientific

- Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser le PCV20 ou le PCV15
si cela n'est pas possible, le PCV13 avec ou sans utilisation séquentielle du vaccin polysaccharidique pneumococcique (PPV23).
- Lorsque le PCV20 est utilisé, il n'y a pas d'indication pour un traitement séquentiel avec le PPV23.
- Haemophilus influenzae type b,
- conjugué méningococcique C ou ACWY (dans la mesure du possible),
- méningococcique B,
- hépatite A et B,
- grippe (de préférence le vaccin à forte dose [HD] chez les personnes âgées de 60 ans et plus),
- COVID-19,
- VZV à partir de 18 ans,
- HPV
- RSV à partir de 60 ans.

2 vaccins contre le VRS : Arexvy® (GsK) et Abrysvo® (Pfizer).

Abrysvo® est autorisé les personnes atteintes de certaines maladies chroniques âgées de 18 à 59 ans et femme enceinte

Recommandations Tunisiennes de Bonne Pratique pour le Traitement des Spondyloarthrites par les Agents Biologiques

Tunisian Good Clinical Practice Recommendations for the Management of Spondyloarthritis by Biological Agents

Raoudha Tekaya¹, Aicha Ben Tekaya¹, Inès Mahmoud¹, Mohamed Manaa², Imene Gharsallah³, Nédia Testouri⁴, Khadija Baccouche⁵, Saoussen Zrour⁶, Kaouther Maatallah⁷, Mohamed Younés⁸, Wafa Hamdi⁷, Alia Fazaa⁹, Saoussen Miladi⁹, Ahmed Laatar⁹, Mohamed Montacer Kchir⁷

1. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Charles Nicolle, Service de rhumatologie, Tunis, Tunisie
2. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital des forces de sécurité intérieure de la Marsa, Service de médecine interne, La Marsa, Tunisie
3. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Militaire de Tunis, Service de rhumatologie, Tunis, Tunisie
4. Hôpital Habib Thameur, Service de médecine interne, Tunis, Tunisie
5. Université de Sousse, Faculté de médecine Ibn El Jazzar de Sousse, Hôpital Farhat Hached, Service de rhumatologie, Sousse, Tunisie
6. Faculté de médecine de Monastir, université de Monastir, Hôpital Fattouma Bourguiba, Service de rhumatologie, Monastir, Tunisie
7. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Institut d'orthopédie Kassab, Service de rhumatologie, Mannouba, Tunisie
8. Faculté de médecine de Monastir, université de Monastir, Hôpital Tahar Sfar Mahdia, Service de rhumatologie, Mahdia, Tunisie
9. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Mongi Slim, Service de rhumatologie, La Marsa, Tunisie

RÉSUMÉ

Objectif: Élaboration de recommandations Tunisiennes pour la prise en charge thérapeutique en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite et candidats à un traitement par un agent biologique.

Méthodes: Conformément aux procédures standardisées de l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) et en collaboration avec la Ligue Tunisienne Anti-Rhumatismale (LITAR), une revue systématique de la littérature, effectuée par 6 rhumatologues, à partir des questions individualisées par le groupe de travail (15 rhumatologues experts), a servi de base aux réunions de travail, avec détermination de la force des recommandations et du degré d'accord des experts. Les recommandations ont été validées par un groupe de lecture indépendant comportant 19 experts appartenant à diverses spécialités apparentées.

Résultats: Dix recommandations de bonne pratique sont été élaborées. Les 2 premières recommandations concernent le bilan pré-thérapeutique et l'actualisation du statut vaccinal avant l'initiation d'une biothérapie. Les recommandations 3 à 8 s'intéressent à l'usage des biomédicaments, intégrant les nouvelles classes, dans leurs indications (maladie active malgré le traitement conventionnel, et pour les formes axiales non radiographiques, présence de signes objectifs d'inflammation) et suivi, leur gestion en cas d'échec ou en rémission. Les recommandations 9 et 10 concernent leur gestion en cas de grossesse ou de néoplasie. La force des recommandations variait de 8 à 9 avec un degré d'accord entre 72% et 100%.

Conclusion: Ce travail soutenu par la LITAR et accrédité par l'INEAS tient compte des données de la littérature et de la présentation clinique prédominante. Il offre des recommandations pratiques aux médecins pour faciliter la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite et qui nécessitent le recours aux agents biologiques

Recommandation 1 :

Un bilan pré-thérapeutique approprié est recommandé avant toute biothérapie.

Mentions particulières pour:

- **La tuberculose:** Le dépistage d'une tuberculose active ou latente est obligatoire avant d'instaurer un traitement par anti TNF α (IA) et doit comporter:

- La recherche de facteurs de risque de réactivation tuberculeuse.
- La Radiographie thoracique (complétée par la recherche de BK dans les crachats en cas anomalies)
- Les tests IGRA ou à défaut l'IDR à la tuberculine (IB). L'IDR est considérée positive au-delà de 10mm (IIB). En cas de tuberculose latente, l'anti TNF α ne peut être initié qu'après au moins 3 semaines d'une

chimiothérapie prophylactique antituberculeuse (IIB).

- **L'hépatite B et C :** Le dépistage est obligatoire par la recherche de l'Ag HBs, de l'Ac anti-HBc (pour l'hépatite B) et des Acanti-HVC (pour l'hépatite C) (IIIC). En cas d'hépatite, la prise en charge sera réalisée en concertation avec les spécialités concernées.

Recommandation 2 :

➡ Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal et d'effectuer les mises à jour selon le calendrier vaccinal en vigueur.

- Chez les patients traités par immunosuppresseurs (biothérapie, méthotrexate, ou corticothérapie générale), il est suggéré de vacciner contre:

- ➡ * la grippe: tous les ans (CE)
- * le pneumocoque: vaccin pneumococcique polysidique (13-valent) suivi à 8 semaines et à 5 ans par le vaccin pneumococcique polysidique (23-valent) (CE)
- * l'hépatite B : avant l'instauration du traitement (CE).

- Contrairement aux vaccins inactivés, les vaccins atténués ne peuvent être utilisés qu'après un délai d'arrêt des immunosuppresseurs d'au moins 3 mois (CE). La reprise du traitement ne pourra se faire que 3 semaines après la vaccination.

Quand?

- Pour optimiser l'efficacité, il convient de tenir compte du temps nécessaire pour développer une réponse immunitaire robuste aux vaccins administrés.
- Les vaccinations de rappel réactivent la mémoire immunitaire et induisent des titres élevés d'IgG spécifiques au vaccin dès **7 jours** après la vaccination.
- les réponses humorales à la vaccination primaire se caractérisent par la production initiale d'anticorps immunoglobulines M (IgM) spécifiques de l'antigène et à faible affinité après une phase de latence pouvant durer jusqu'à une semaine après la vaccination.
- Des anticorps immunoglobulines G (IgG) à affinité et avidité plus élevées deviennent finalement détectables dans le sang dans les **10 à 14 jours** et peuvent prendre jusqu'à 4 à 6 semaines pour atteindre des niveaux maximaux.
- Il est donc **idéal de reporter le traitement immunosuppresseur pendant ≥ 2 semaines après la vaccination** afin de laisser suffisamment de temps pour développer une réponse humorale robuste et protectrice.

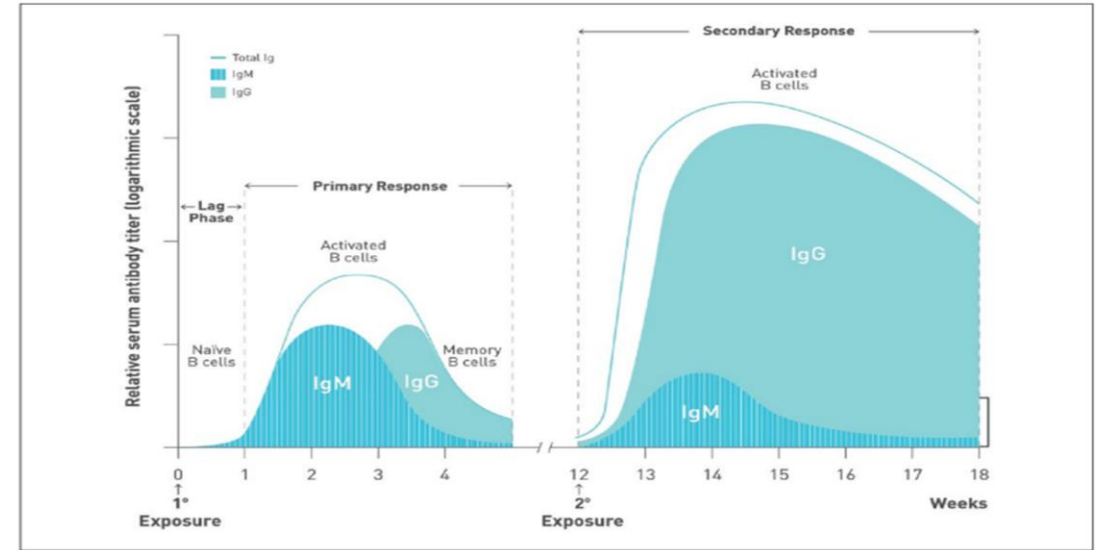


Figure 3. Kinetics of antibody response following immunization. The kinetics of B-cell activation and antibody (immunoglobulin M [IgM], immunoglobulin G [IgG]) production during primary and secondary responses to antigen are depicted. The primary response is characterized by a short lag phase lasting approximately 1 week, followed by the production of low-affinity IgM. IgG becomes detectable within 10 to 14 days after antigen exposure. Conversely, secondary responses reactivate memory B cells, resulting in quicker responses and higher IgG titres than those observed during a primary response.

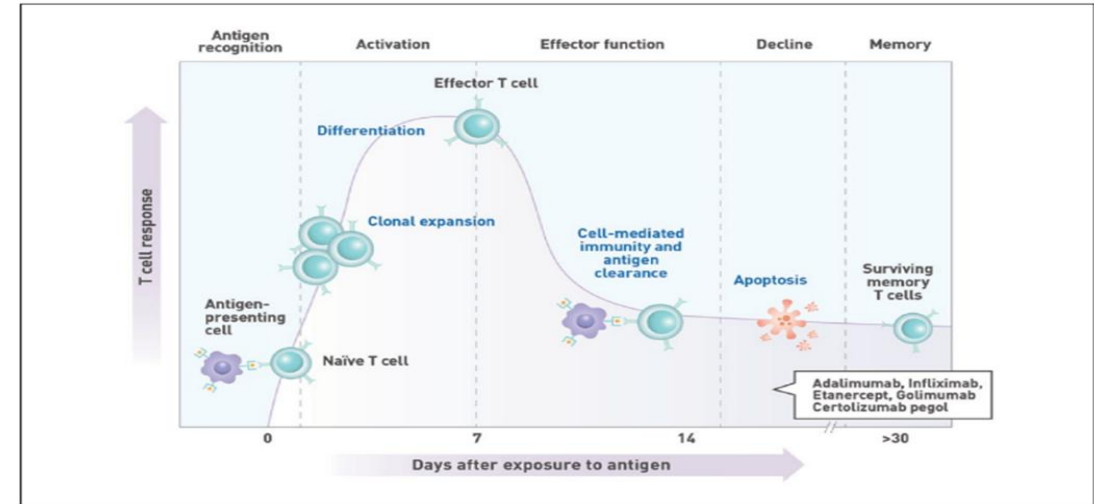


Figure 4. Kinetics of T-cell response. T-cell activation is initiated by the recognition of antigenic peptides displayed on the surface of antigen-presenting cells in the draining lymph nodes. This results in the clonal expansion of the activated T cell and the acquisition of effector cell function within approximately 1 week of antigen exposure. Cellular immunity plays a vital role in the clearance of intracellular pathogens and the development of robust T-cell-dependent humoral immune responses.

Quand?

Timing par rapport à l'immunosuppression

- **Vaccins vivants** : ≥ 4 semaines avant début IS.
- **Vaccins inactivés** : ≥ 2 semaines avant IS.
- **Après anti-CD20** : revaccination 6–12 mois après.
- **Après chimiothérapie** : vaccins inactivés après 3 mois.
- **Après greffe de moelle** : revaccination complète selon calendrier CDC (3–12 mois).

Rappels importants

- Réponse diminuée possible : envisager doses supplémentaires ou considérer des rappels rapprochés.
- Approche individualisée selon traitement : corticoïdes, MTX, anti-TNF, anti-CD20, etc
- Mise à jours du statut vaccinal

Table 4. Pharmacokinetic Half-Lives of Biologic Agents.

Family	Biologic	Isotype	Target	Half-Life	Status
TNF inhibitors	Adalimumab	human IgG1	TNF α	10-20 days ¹⁸⁴	Approved
	Etanercept	IgG1 Fc domain + TNF receptor extracellular ligand-binding domain	TNF α , LT α (TNF β)	4.2 days ¹⁸⁵	Approved
	Certolizumab pegol	Humanized Fab' conjugated to polyethylene glycol	TNF α	14 days ¹⁸⁶	Approved
	Golimumab	Human IgG1 κ	TNF α	11-12 days ¹⁸⁷	Approved
Interleukin inhibitors	Infliximab	Chimeric IgG1 κ	TNF α	7.7-14.7 days ¹⁸⁸	Approved
	Dupilumab	Human IgG4	IL-4R α	NA ^{189,a}	Approved
	Mepolizumab	Humanized IgG1 κ	IL-5	16-22 days ¹⁹⁰	Approved
	Tocilizumab	Humanized IgG1 κ	IL-6R	11-13 days ¹⁹¹	Approved
	Sarilumab	Human IgG1	sIL-6R α , mL-6R α	Initial: 8-10 days Terminal: 2-4 days ¹⁹²	Approved
	Anakinra	IL-1 receptor antagonist	IL-1R1	4-6 hours ¹⁹³	Approved
	Canakinumab	Human IgG1 κ	IL-1 β	26 days ¹⁹⁴	Approved
	Tralokinumab	Human IgG4	IL-13	17.7 days ¹⁹⁵	In development
	Lebrikizumab	Humanized IgG4	IL-13	25 days ¹⁹⁶	In development
	Secukinumab	Human IgG1 κ	IL-17A	27 days ¹⁹⁷	Approved
	Ixekizumab	Humanized IgG4	IL-17A	13 days ¹⁹⁸	Approved
	Bimekizumab	Humanized IgG1	IL-17A, IL-17F	17-22 days ¹⁹⁹	In development
	Brodalumab	Human IgG2 κ	IL-17RA	NA ^{200,b}	Approved
	Ustekinumab	Human IgG1	IL-12, IL-23	15-32 days ²⁰¹	Approved
Guselkumab	Human IgG1 λ	IL-23	15-18 days ²⁰²	Approved	
Risankizumab	Human IgG1	IL-23	20-28 days ²⁰³	In development	
Tildrakizumab	Humanized IgG1 κ	IL-23	24.5 days ²⁰⁴	In development	
Nemolizumab	Humanized IgG2	IL-31RA	12.6-16.5 days ²⁰⁵	In development	
B-cell inhibitor	Rituximab	Chimeric IgG1 κ	CD20	20.8 days ⁵⁹	Approved
	Belimumab	Human IgG1 λ	BAFF (BLYS)	12.5-19.4 days ²⁰⁶	Approved
Integrin blockers	Vedolizumab	Humanized IgG1	α 4 β 7	25 days ²⁰⁷	Approved
	Natalizumab	Humanized IgG4 κ	α 4	9.6-11.1 days ²⁰⁸	Approved
Costimulatory modulator	Abatacept	CTLA-4 extracellular domain + modified IgG1 Fc domain	CD80, CD86	13.1-16.7 days ²⁰⁹	Approved

Abbreviations: BAFF, B-cell-activating factor; BLYS, B-lymphocyte stimulator; CD, cluster of differentiation; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; Fab', fragment antibody binding; Fc, fragment constant; IgG, immunoglobulin G; IL, interleukin; IL-1R1, interleukin 1 receptor 1; IL-17RA, interleukin 17 receptor A; LT, lymphotoxin; mL-6R α , membrane-bound IL-6 receptor α ; NA, not available; sIL-6R α , soluble IL-6 receptor α ; TNF, tumour necrosis factor.

^aAs dupilumab has a distinct target-mediated phase and the instantaneous half-life decreases over time to values close to zero, its terminal half-life cannot be calculated or used for any practical purposes.

^bExpected to be similar to endogenous IgG.

Table 5. Pharmacokinetic Half-Lives of Nonbiologic DMARDs.

Family	Drug	Half-Life
JAK family kinase inhibitor	Tofacitinib	3 hours ²¹⁰
	Folate antagonist	Methotrexate
Calcineurin inhibitor		Tacrolimus
		Cyclosporine
Alkylating agent	Cyclophosphamide	7 hours ²¹⁴
	Antimalarials	Chloroquine
	Hydroxychloroquine	50 days ²¹⁶
Purine analog	6-Mercaptopurine	1.5 hours ^{217,a}
	Azathioprine	5 hours ^{218,b}
Sulfa drug	Sulfasalazine	6-8 hours ²¹⁹
	Inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor	Mycophenolate mofetil
		Mycophenolate sodium
Glucocorticoid	Prednisolone	2-4 hours ²²²
Phosphodiesterase-4 inhibitor	Apremilast	8.9-9.7 hours ²²³
Isoxazole	Leflunomide	14 days ²²⁴

Abbreviations: JAK, Janus kinase; MPA, mycophenolic acid; MPAG, mycophenolic acid glucuronide.

^aActive metabolites have longer half-lives.

^bFor azathioprine's sulfur-containing metabolites.

2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

- **Vaccin anti- grippal** : reporter Méthotrexate 2 semaines après vaccin si la maladie le permet/ continuer rituximab/autre IS
- **Autres vaccins inactivés**: continuer Méthotrexate et autres IS sauf rituximab (reporter au moins 2 semaines après vaccination)

Vaccin Rotavirus: (bébé exposé à IS in utéro):
Anti-TNF: donner au cours 6 premier mois de vie
Rituximab: > 6 premiers mois de vie

Antenatal drug exposure in second or third trimester	Within the first 6 months of life	After 6 months of life
TNFi	Give rotavirus vaccine	–
Rituximab	Do not give rotavirus vaccine	Give rotavirus vaccine

Table 1. Drugs that can cause immunocompromise and the interval between the discontinuation of treatment and the application of attenuated vaccines

Drugs	Immunosuppressive Dose	Vaccination interval
Corticosteroids (Prednisone or equivalent)	≥ 2 mg/kg/day or ≥ 20 mg/day for more than two weeks	One month
Methotrexate	≥ 0.4 mg/kg/week; ≥ 20 mg/day	One to three months
Leflunomide	0.25-0.5 mg/kg/day; ≥ 20 mg/day	When serum levels are below 0.02 mg/L
Sulfasalazine and hydroxychloroquine	–	None
Mycophenolate mofetil	3 g/day	Three months
Azathioprine	1-3 mg/kg/day	Three months
Cyclophosphamide	0.5-2.0 mg/kg/day	Three months
Cyclosporine	>2.5 mg/kg/day	Three months
Tacrolimus	0.1-0.2 mg/kg/day	Three months
6-mercaptopurine	1.5 mg/kg/day	Three months
Biologicals: anticytokines and T-lymphocyte costimulation inhibitors	–	Three months, a minimum of five half-lives, or whichever is shorter
B-lymphocyte depleting biologicals	–	Six months
Target-specific synthetics: JAK inhibitors (Tofacitinib)	–	Two weeks

Notes: 1. Vaccinate preferably before immunosuppression. Inactivated vaccines should be administered at least 14 days before starting immunosuppressive therapy and live attenuated vaccines, ideally four weeks prior. If it is not possible to wait, maintain a minimum interval of two weeks. 2. Babies of women who used biologicals during pregnancy: live attenuated vaccines can be administered after 6-8 months of age.

Source: Adapted from Brazilian Society of Immunizations (2025).^[4]

Table 5.**Immunosuppressive medication management at the time of live attenuated virus vaccine administration ***

	Hold before live attenuated virus vaccine administration	Hold after live attenuated virus vaccine administration
Glucocorticoids [†]	4 weeks	4 weeks
Methotrexate, azathioprine [‡]	4 weeks	4 weeks
Leflunomide, mycophenolate mofetil, calcineurin inhibitors, oral cyclophosphamide	4 weeks	4 weeks
JAK inhibitors	1 week	4 weeks
TNF, IL-17, IL-12/23, IL-23, BAFF/BLyS inhibitors	1 dosing interval [§]	4 weeks
IL-6 pathway inhibitors	1 dosing interval [¶]	4 weeks
IL-1 inhibitors		
Anakinra	1 dosing interval [¶]	4 weeks
Rilonacept	1 dosing interval [¶]	4 weeks
Canakinumab	1 dosing interval [¶]	4 weeks
Abatacept	1 dosing interval [§]	4 weeks
Anifrolumab	1 dosing interval [§]	4 weeks
Cyclophosphamide, intravenous	1 dosing interval [§]	4 weeks
Rituximab	6 months	4 weeks
IVIG [#]		
300–400 mg/kg	8 months	4 weeks
1 gm/kg	10 months	4 weeks
2 gm/kg	11 months	4 weeks

* TNF = tumor necrosis factor; IL = interleukin; BLyS = B lymphocyte stimulator; IVIG = intravenous immunoglobulin.

[†] For patients taking the equivalent of prednisone <20 mg/day or <2 mg/kg/day for patients weighing <10 kg or alternate-day glucocorticoid therapy (i.e., “low-level immunosuppression” [15,68]), these low doses can be continued if vaccination is critical and the risk of a disease flare or adrenal insufficiency when the patient is not taking glucocorticoids is high.

[‡] For patients taking methotrexate ≤0.4 mg/kg/week or azathioprine ≤3 mg/kg/day (“low-level immunosuppression” [15,68]), hold times can be shortened if vaccination is critical and the risk of a disease flare when the patient is not taking immunosuppression is high.

[§] For medications with >1 dosing interval approved by the Food and Drug Administration, the longest interval should be chosen (e.g., hold subcutaneous adalimumab for 2 weeks, although it can be dosed every 1 or every 2 weeks).

[¶] In children with autoinflammatory disorders or systemic juvenile idiopathic arthritis in whom the risk of disease flare if biologic disease-modifying antirheumatic drugs are held is very high, shorter hold times can be considered if live attenuated vaccination is critical.

[#] The recommendation to hold IVIG prior to vaccination is designed to enhance vaccine efficacy, not safety. In some situations, such as during a measles outbreak, earlier vaccination would be preferred over delay.

Zona

- La HAS recommande la vaccination avec le vaccin Shingrix avant d'initier une thérapie immunosuppressive :
 - le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement.
 - dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois.



GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE

Recommandations Tunisiennes de Bonne Pratique pour le Traitement des Spondyloarthrites par les Agents Biologiques

Tunisian Good Clinical Practice Recommendations for the Management of Spondyloarthritis by Biological Agents

- Contrairement aux vaccins inactivés, les vaccins atténués ne peuvent être utilisés qu'après un délai d'arrêt des immunosuppresseurs d'au moins 3 mois (CE). La reprise du traitement ne pourra se faire que 3 semaines après la vaccination.

Impact des IS sur l'immunogénicité des vaccins?

Optimisation de la réponse vaccinale contre le pneumocoque à l'initiation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde (VACIMRA) : un essai randomisé ouvert - 26/11/24

Doi : 10.1016/j.rhum.2024.10.312

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est le traitement de première ligne utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais peut diminuer la réponse immunitaire à la vaccination anti-pneumococcique chez les patients atteints de PR. Il est recommandé de vacciner avant l'initiation du MTX, mais il est également recommandé de commencer le MTX dès que le diagnostic de PR est posé. Comment gérer la vaccination chez les patients PR débutant du MTX ?

Patients et méthodes

Des patients atteints de PR (critères ACR/EULAR 2010) ont été vaccinés avec le vaccin conjugué 13 valents (VPC13) lors de la randomisation et deux mois plus tard avec le vaccin polysaccharidique 23-valents (VPP23). Les concentrations d'Ig G des 13 sérotypes contenus dans le VPC13 ont été mesurées à 0, 1, 3, 6 et 12 mois. Après randomisation 1:1, le MTX a été initié immédiatement dans le groupe GI ou après un mois dans le groupe GD. Les corticoïdes oraux étaient autorisés mais pas plus de 10mg/jour. L'activité de la maladie, les infections et les effets secondaires ont été collectés tout au long de l'étude. Les concentrations spécifiques d'IgG des 13 sérotypes contenus dans le VPC13 ont été mesurées par ELISA et par un test de neutralisation opsonophagocytaire (OPA), rapportée sous forme d'indices d'opsonisation (IOs). La réponse anticorps positive était définie comme une augmentation d'au moins 2 fois la concentration d'IgG par ELISA. Pour l'IO, la réponse était définie comme une valeur \geq au seuil de sérotype fourni par le laboratoire. Le critère de jugement principal était les taux de répondeurs un mois après le VPC13, définis par au moins 3 réponses anticorps positives sur 5 des sérotypes d'intérêt (1, 3, 5, 7F, 19A) par ELISA ou OPA. L'analyse principale a été réalisée sur l'ensemble de l'analyse complète (FAS) avec un modèle logistique mixte.

Résultats

276 patients atteints de PR ont été randomisés. Pour le critère principal, les données de 249 patients ont été analysées dans le FAS. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes : 70 % de femmes, âge moyen de 55,6 ans, durée de la PR de 2 mois, 69 % ACPA+, 21 % érosive, DAS28-CRP 4,6. Comparé au groupe GI, les taux de répondeurs étaient significativement plus élevés dans le groupe GD : 88 % contre 75 % ($p < 0,01$) et 96 % contre 88 % ($p = 0,02$) par ELISA et OPA respectivement. Les proportions de répondeurs à 12 mois étaient encore plus élevées dans le groupe GD en ELISA. L'évolution des concentrations géométriques moyennes au cours de l'année de suivi était plus élevée pour 8 des 13 sérotypes dans le groupe GD par rapport au groupe GI. Dans l'analyse multivariée, appartenir au GD et avoir moins de 8 articulations gonflées étaient des facteurs prédictifs d'un doublement des réponses humorales (GMC et GMT) 1 mois après la vaccination. Les doses cumulées de stéroïdes et le recours à un traitement ciblé étaient similaires entre GI et GD pendant le suivi. Il y avait des proportions similaires d'infections graves entre les groupes à 1 an. Au-delà du premier mois, les scores DAS28 étaient similaires entre les deux groupes.

Conclusion

Cette étude démontre clairement que chez les patients PR, le vaccin VPC13 administré 1 mois avant le début du MTX permet une réponse humorale significativement plus élevée à 1 mois, par rapport aux patients vaccinés simultanément avec le MTX, et cette différence est maintenue à 1 an ; ceci sans aucun impact sur le contrôle de la maladie. Ces résultats soutiennent fortement la vaccination des patients avant l'initiation du MTX.

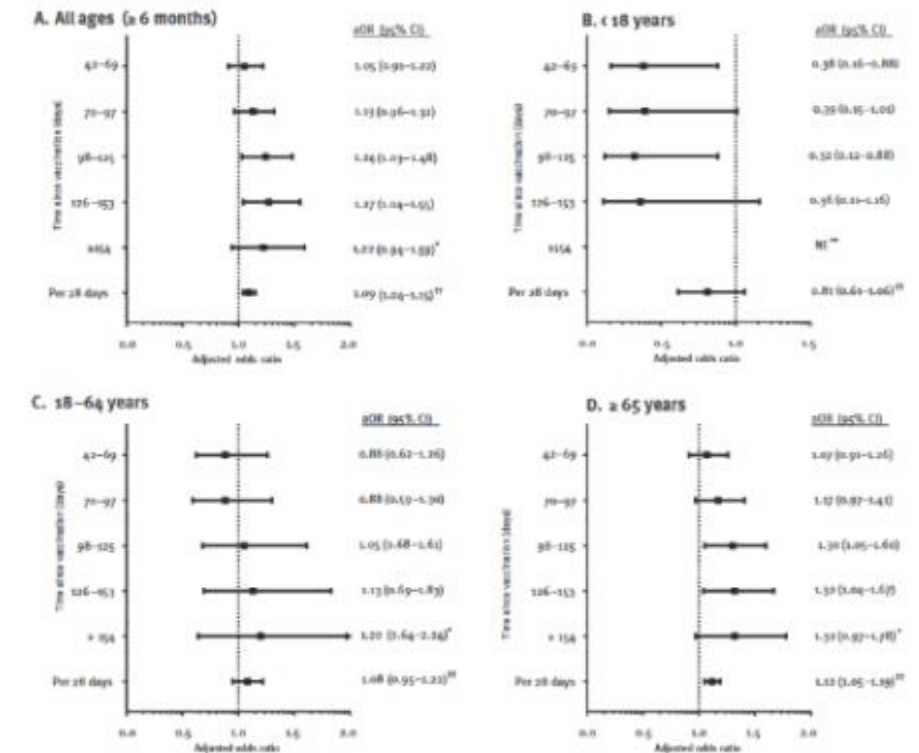
- Essai : 276 PR
- Vaccin VP13 administré 1 mois avant début du MTX : réponse humorale plus élevée à 1 mois VS vaccin simultané avec MTX
- Différence maintenue à 1 an
- Cc: vaccination avant initiation du MTX

Measuring waning protection from seasonal influenza vaccination during nine influenza seasons, Ontario, Canada, 2010/11 to 2018/19

Hannah Chung¹, Michael A Campbell¹, Sarah A Buchan^{1,2,3}, Aaron Campigotto^{4,5}, Natasha S Crowcroft^{1,2,4,7}, Jonathan B Gubbay^{2,4,7}, James KH Jung¹, Timothy Karnauchow^{6,8}, Kevin Katzo¹, Allison J McGeer^{1,2,9}, J Daye McNally⁶, David C Richardson¹⁰, Susan E Richardson¹¹, Laura C Rosella^{1,2,3}, Margaret L Russell¹², Kevin L Schwartz^{1,2,3}, Andrew Simor^{1,4}, Marek Smieja¹³, Maria E Sundaram^{1,2,4}, Bryna F Warshawsky^{2,17}, George Zahariadis^{1,2,4}, Jeffrey C Kwong^{1,2,4,18,19}, on behalf of the Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators²⁰

FIGURE 1

Adjusted odds ratios for any laboratory-confirmed influenza infection by time since seasonal influenza vaccination (categorised into intervals and divided by 28 days) in community-dwelling individuals aged ≥ 6 months, Ontario, Canada, seasons 2010/11 to 2018/19 (n = 53,065)



Grippe – quand vacciner

- Ces données recueillies en Ontario révèlent que **l'efficacité du vaccin antigrippal diminue de 9 % tous les 28 jours à partir de 41 jours après la vaccination chez les adultes, mais pas chez les enfants..**
- Réseau de collaboration provinciale (PCN) du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI)
 - bases de données des laboratoires et de l'administration de la santé dans la province, de la saison grippale 2010-2011 à la saison grippale 2018-19.
 - Les participants étaient des Ontariens âgés de 6 mois et plus vivant dans la communauté et ayant reçu un vaccin antigrippal avant d'être testés pour la grippe à l'aide de tests PCR.
- Sur les 53 065 personnes vaccinées avant le test, 10 264 (19%) ont été testées positives à la grippe.
 - la probabilité de contracter la grippe augmentait de 1,05 [IC à 95 %, 0,91 à 1,22 entre 42 et 69 jours après la vaccination
 - maximum de 1,27 (IC à 95 %, 1,04 à 1,55) entre 126 et 153 jours après la vaccination = baisse de 5% à 27% de l'efficacité vaccinale (EV) par rapport à peu de temps après la vaccination.
- EV diminuait de 9 % tous les 28 jours, soit un risque de grippe multiplié par 1,09 tous les 28 jours** (rapport de cotes ajusté [RCA], 1,09 ; IC à 95 %, 1,04 à 1,15). pas de diminution de l'EV chez les enfants.
 - C'est chez les adultes de 18 à 64 ans que la baisse de la protection contre la souche H1N1 a été la plus importante (OR ajusté par 28 jours, 1,26 ; IC à 95 %, 0,97 à 1,64).
 - Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, c'est contre la souche H3N2 que la baisse de protection a été la plus importante (OR ajusté par 28 jours, 1,20 ; IC à 95 %, 1,08 à 1,33).
- les programmes annuels de vaccination contre la grippe doivent trouver un équilibre entre une vaccination trop précoce et une vaccination trop tardive de la population, tout en tenant compte de la capacité de vaccination du système et de la variabilité d'une année sur l'autre du calendrier de la saison grippale.**
- certains groupes d'âge peuvent connaître une diminution plus prononcée de la protection contre des types/sous-types de grippe spécifiques.**

Quand vacciner contre la Grippe : Avis d'experts

En milieu d'inter-cure quand cela est possible

- Revacciner à au moins un mois d'intervalle en période d'épidémie
 - En début de saison sous traitement par chimiothérapie.
- ➔ meilleure séroconversion après administration 2 doses de vaccins.

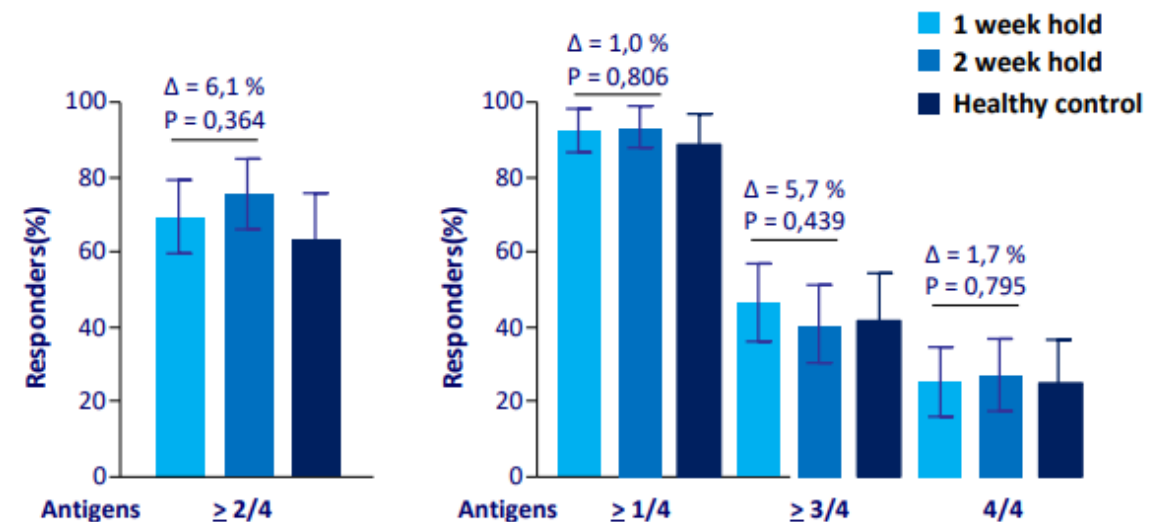
« Avis d'expert :

une revaccination réalisée à au moins un mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie. »

Suspendre 1 seule semaine le MTX pour améliorer l'immunogénicité ?

- Essai randomisé groupes parallèle de non-infériorité, Corée du Sud, saison 2021-2022
- 178 patients avec Rhumatismes inflammatoires sous Méthotrexate
- Randomisés pour recevoir : Vaccin quadrivalent inactivé « standard » avec interruption MTX pendant 1 semaine ou 2 semaines après la vaccination
- 1 groupe contrôle sans maladie auto-immune
- Critère jugement = Immunogénicité : séroconversion (X4 titres Ac entre inclusion et J28 pour ≥ 2 des 4 souches)

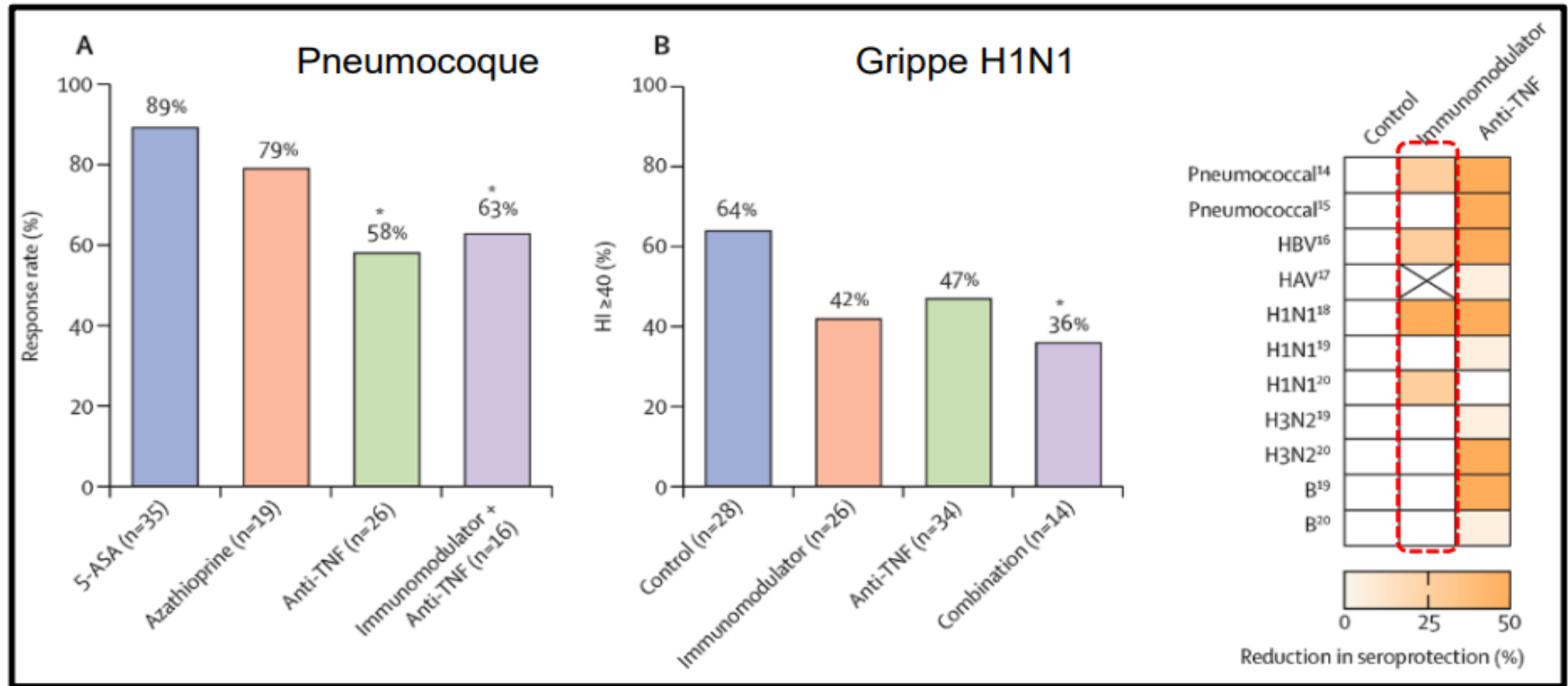
	1 week MTX hold group (n = 90)	2 week MTX hold group (n = 88)	Healthy control group (n = 62)
Female	80 (88,9)	73 (83,0)	50 (80,6)
Age, mean \pm SD years	57,9 \pm 12,5	58,7 \pm 10,8	54,1 \pm 13,3
Duration of RA mean \pm SD years	11,1 \pm 8,1	9,9 \pm 6,9	-
Body mass index, mean \pm SD kg/m ²	23,2 \pm 3,6	23,2 \pm 3,6	24,6 \pm 4,0
Diabetes mellitus	5 (5,6)	7 (8,0)	8 (12,9)
Hypertension	33 (36,7)	21 (23,9)	15 (24,2)
Smoking, ever smoked	16 (17,8)	13 (14,8)	14 (22,6)
RF positivity	71/90 (78,9)	64/88 (72,7)	-
Anti-CCP positivity	73/88 (83,0)	61/84 (72,6)	-
DAS28-CRP score, mean \pm SD	2,2 \pm 1,1	2,3 \pm 1,0	-
Treatment			
GC	39 (43,3)	42 (47,7)	-
GC dose, mean \pm SD mg/day	3,9 \pm 1,8	4,3 \pm 1,9	-
MTX	90 (100)	88 (100)	-
MTX dose, mean \pm SD mg/week	12,6 \pm 3,4	12,9 \pm 3,3	-
Sulfasalazine	5 (5,6)	7 (8,0)	-
Hydroxychloroquine	23 (25,6)	25 (28,4)	-
Leflunomide	17 (18,9)	18 (20,5)	-
Tacrolimus	1 (1,1)	3 (3,4)	-
Biologic DMARDs			
TNF inhibitor	12 (13,3)	4 (4,5)	-
Abatacept	3 (3,3)	1 (1,1)	-
Tocilizumab	1 (1,1)	4 (4,5)	-
Rituximab	0	1 (1,1)	-
JAK inhibitor	3 (3,3)	5 (5,7)	-



Suspension 1 semaine = Suspension 2 semaines > Poursuite du MTX
Pas augmentation activité de la maladie

Réponse aux vaccins chez les patients sous anti-TNF et immunosuppresseurs

Les anti-TNF réduisent l'efficacité vaccinale

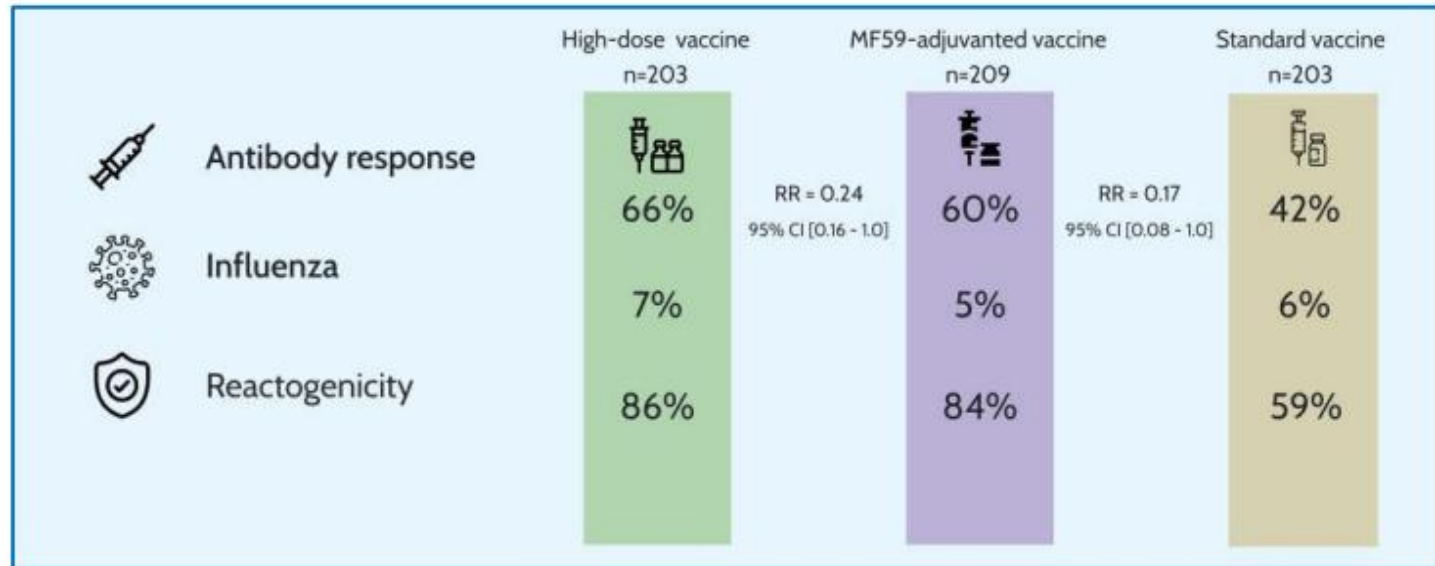


n : nombre d'études

Alexander et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021

Comment améliorer l'immunogénicité du vaccin chez le transplanté d'organe solide ?

- Essai randomisé dans 9 cliniques de transplantation en Suisse et Espagne (2018-2020)
- 619 transplantés d'organe solide (70 % reins) depuis au moins 3 mois
- Randomisés pour recevoir : Vaccin quadrivalent inactivé « **standard** » ou Vaccin quadrivalent **Haute dose** (x4 antigène) ou vaccin trivalent **adjuvanté** (MF59)
- Critère jugement = Immunogénicité : séroconversion (X4 titres Ac entre inclusion et J28 pour ≥ 1 des 4 souches communes)



Amélioration de l'immunogénicité par l'augmentation des doses antigènes ou utilisation adjuvant

COVID19: immunogénicité?

Absence d'effet des anti-TNF sur l'immunogénicité d'une injection de vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2 chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires

- **123 participants** ayant reçu leur première dose entre le 8 janvier et le 12 février 2021
- Type de vaccin
 - PfbNT162b2 (Pfizer-BioNTech) : 52 %
 - RNA-1273 (Moderna) : 48 %
- Détermination des anticorps anti-S1 dirigés contre la protéine Spike de surface, 22 jours (18-26 jours) après la première dose
- Détection des AC chez 91 des 123 participants : 74 % (IC 95%, 65 % à 81 %)
- **Sur 17 patients traités par anti-TNF, 16 ont développé des anticorps**

Traitement	Ac détectables (n = 91)	Ac non détectables (n = 32)	P
Azathioprine	9 (69%)	4 (31%)	0,7
Hydroxychloroquine	27 (73%)	10 (27%)	0,9
→ Mycophenolate	3 (27%)	8 (73%)	0,001
Sulfasalazine	4 (80%)	1 (20%)	0,9
Tacrolimus	0 (0%)	6 (100%)	0,07
Leflunomide	2 (25%)	6 (75%)	0,3
Methotrexate	10 (77%)	3 (23%)	0,9
Abatacept	3 (50%)	3 (50%)	0,5
Belimumab	5 (50%)	5 (50%)	0,1
Anti-interleukine*	6 (100%)	0 (0%)	0,3
→ Rituximab	2 (33%)	4 (67%)	0,04
Anti-TNF	16 (94%)	1 (6%)	0,07
Tofacitinib	2 (67%)	1 (33%)	0,9

Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2

A Prospective Cohort Study

Parakkal Deepak, MBBS, MS*; Wooseob Kim, PhD*; Michael A. Paley, MD, PhD*; Monica Yang, MD; Alexander B. Carvidi, BA; Emanuel G. Demissie, BS; Alia A. El-Qunni, BS; Alem Haile, BS; Katherine Huang, BA; Baylee Kinnett, BS; Mariel J. Liebeskind, BA; Zhuoming Liu, PhD; Lily E. McMorrow, BA; Diana Paez, BS; Niti Pawar, BA; Dana C. Perantie, MPH; Rebecca E. Schriever, BA; Shannon E. Sides, BA; Mahima Thapa, BS; Maté Gergely, MD; Suha Abushamma, MD; Sewuse Akuse, MBBS, MPH; Michael Klebert, PhD, RN, ANP-BC; Lynne Mitchell, MA, MS; Darren Nix; Jonathan Graf, MD; Kimberly E. Taylor, PhD, MPH; Salim Chahin, MD, MSCE; Matthew A. Ciorba, MD; Patricia Katz, PhD; Mehrdad Matlobian, MD, PhD; Jane A. O'Halloran, MD, PhD; Rachel M. Presti, MD, PhD; Gregory F. Wu, MD, PhD; Sean P.J. Whelan, PhD; William J. Buchser, PhD; Lianne S. Gensler, MD; Mary C. Nakamura, MD; Ali H. Ellebedy, PhD† and Alfred H.J. Kim, MD, PhD†

Background: Patients with chronic inflammatory disease (CID) treated with immunosuppressive medications have increased risk for severe COVID-19. Although mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination provides protection in immunocompetent persons, immunogenicity in immunosuppressed patients with CID is unclear.

Objective: To determine the immunogenicity of mRNA-based SARS-CoV-2 vaccines in patients with CID.

Design: Prospective observational cohort study.

Setting: Two U.S. CID referral centers.

Participants: Volunteer sample of adults with confirmed CID eligible for early COVID-19 vaccination, including hospital employees of any age and patients older than 65 years. Immunocompetent participants were recruited separately from hospital employees. All participants received 2 doses of mRNA vaccine against SARS-CoV-2 between 10 December 2020 and 20 March 2021. Participants were assessed within 2 weeks before vaccination and 20 days after final vaccination.

antibodies was 357 (95% CI, 96 to 1324) for participants receiving prednisone versus 2190 (CI, 1598 to 3002) for those not receiving it. Anti-S IgG antibody titers were also lower in those receiving B-cell depletion therapy (BCDT) ($n=10$). Measures of immunogenicity differed numerically between those who were and those who were not receiving antimetabolites ($n=48$), tumor necrosis factor inhibitors ($n=39$), and Janus kinase inhibitors ($n=11$); however, 95% CIs were wide and overlapped. Neutralization titers seemed generally consistent with anti-S IgG results. Results were not adjusted for differences in baseline clinical factors, including other immunosuppressant therapies.

Limitations: Small sample that lacked demographic diversity, and residual confounding.

Conclusion: Compared with nonusers, patients with CID treated with glucocorticoids and BCDT seem to have lower SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody responses. These preliminary findings require confirmation in a larger study.

Primary Fundina Source: The Leona M. and Harv B.

Figure 2. Immunogenicity among participants with CID receiving glucocorticoids (prednisone).

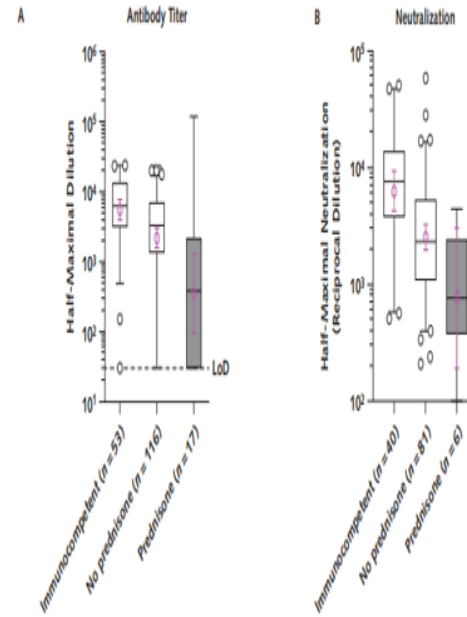


Figure 4. Immunogenicity among participants with CID receiving JAKis.

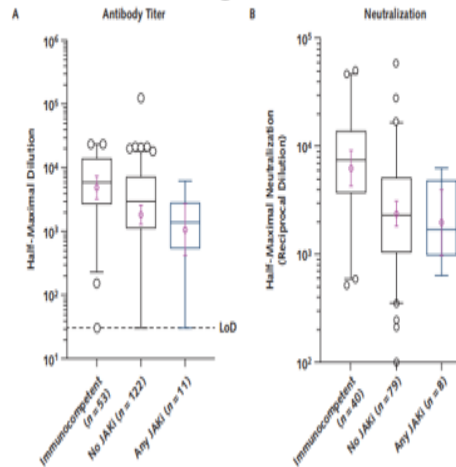


Figure 3. Immunogenicity among participants with CID receiving TNFis.

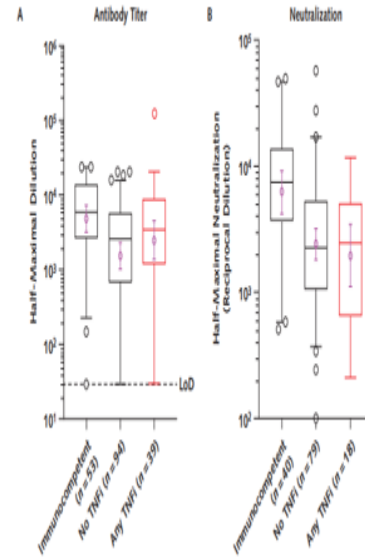
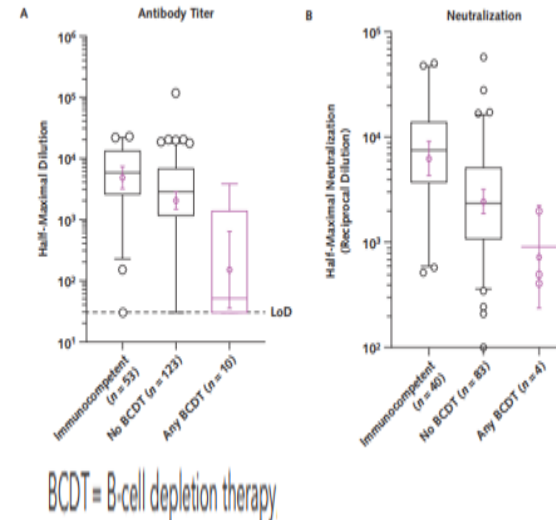


Figure 5. Immunogenicity among participants with CID receiving BCDT.



REVIEW

Open Access



Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis

Mohammad-Mehdi Mehrabi Nejad^{1†}, Fatemeh Moosaie^{2†}, Hojat Dehghanbanadaki³, Abdolkarim Haji Ghadery¹, Mahya Shabani², Mohammadreza Tabary⁴, Armin Aryannejad⁵, SeyedAhmad SeyedAlinaghi^{6*} and Nima Rezaei^{7,8*}

Abstract

Background: Immunocompromised (IC) patients are at higher risk of severe SARS-CoV-2 infection, morbidity, and mortality compared to the general population. They should be prioritized for primary prevention through vaccination. This study aimed to evaluate the efficacy of COVID-19 mRNA vaccines in IC patients through a systematic review and meta-analysis approach.

Method: PubMed-MEDLINE, Scopus, and Web of Science were searched for original articles reporting the immunogenicity of two doses of mRNA COVID-19 vaccines in adult patients with IC condition between June 1, 2020 and September 1, 2021. Meta-analysis was performed using either random or fixed effect according to the heterogeneity of the studies. Subgroup analysis was performed to identify potential sources of heterogeneity.

Results: A total of 26 studies on 3207 IC patients and 1726 healthy individuals were included. The risk of seroconversion in IC patients was 48% lower than those in controls (RR = 0.52 [0.42, 0.65]). IC patients with autoimmune conditions were 54%, and patients with malignancy were 42% more likely to have positive seroconversion than transplant recipients ($P < 0.01$). Subgroup meta-analysis based on the type of malignancy, revealed significantly higher proportion of positive seroconversion in solid organ compared to hematologic malignancies (RR = 0.88 [0.85, 0.92] vs. 0.61 [0.44, 0.86], $P = 0.03$). Subgroup meta-analysis based on type of transplantation (kidney vs. others) showed no statistically significant between-group difference of seroconversion ($P = 0.55$).

Conclusions: IC patients, especially transplant recipients, developed lower immunogenicity with two-dose of COVID-19 mRNA vaccines. Among patients with IC, those with autoimmune conditions and solid organ malignancies are mostly benefited from COVID-19 vaccination. Findings from this meta-analysis could aid healthcare policymakers in making decisions regarding the importance of the booster dose or more strict personal protections in the IC patients.

Méta-analyse: 26 études

- 3207 ID VS 1726 IC (2 doses de vaccins)
- Taux Séroconversion ID 48% << IC (RR:0,52 [0,42-0,65])
- Séroconversion chez M autoimmunes était 54% , Néoplasie 42% meilleure que transplantés
- Séroconversion transplanté d'organe >> hémopathie maligne
- Séroconversion idem qlq soit Pas de l'organe

CC: après 2 doses de vaccins à ARNm Meilleur immunogénocité chez patients ayant M systèmes et néo solide/ transplantés
Importance des doses rappels +++
Mesures de protections strictes

Le MTX réduit l'immunogénicité d'une injection de vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2 chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires

TRANSLATIONAL SCIENCE

Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease

Rebecca H Haberman,^{1,2} Ramin Herati,^{2,4} David Simon,^{5,6} Marie Samanovic,^{3,4} Rebecca B Blank,^{1,4} Michael Tuan,^{3,4} Sergei B Korolov,⁷ Raja Atreya,^{8,9} Koray Tascilar,¹⁰ Joseph R Allen,² Rochelle Castillo,^{1,2} Amber R Cornelius,² Paula Rackoff,¹ Gary Solomon,¹ Samrachana Adhikari,⁸ Natalie Azar,¹ Pamela Rosenthal,¹ Peter Izmirly,¹ Jonathan Samuels,^{1,10} Brian Golden,¹ Soumya M Reddy,^{1,2} Markus F Neurath,⁶ Steven B Abramson,^{4,11} Georg Schett,^{5,6} Mark J Mulligan,^{3,4} Jose U Scher,^{1,2,4}

ABSTRACT

Objective: To investigate the humoral and cellular immune response to messenger RNA (mRNA) COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) on immunomodulatory treatment.

Methods: Established patients at New York University Langone Health with IMiD (n=51) receiving the BNT162b2 mRNA vaccination were assessed at baseline and after second immunization. Healthy subjects served as controls (n=26). IgG antibody responses to the spike protein were analyzed for humoral response. Cellular immune response to SARS-CoV-2 was further analyzed using high-parameter spectral flow cytometry. A second independent, validation cohort of controls (n=182) and patients with IMiD (n=31) from Erlangen, Germany, were also analyzed for humoral immune response.

Results: Although healthy subjects (n=208) and patients with IMiD on biologic treatments (mostly on tumour necrosis factor blockers, n=17) demonstrate robust antibody responses (over 90%), those patients with IMiD on background methotrexate (n=45) achieve an adequate response in only 62.2% of cases. Similarly, patients with IMiD on methotrexate do not demonstrate an increase in CD8+ T-cell activation after vaccination.

Conclusions: In two independent cohorts of patients with IMiD, methotrexate, a widely used immunomodulator for the treatment of several IMiDs, adversely affected humoral and cellular immune response to COVID-19 mRNA vaccines. Although precise cut-offs for immunogenicity that correlate with vaccine efficacy are yet to be established, our findings suggest that different strategies may need to be explored in patients with IMiD taking methotrexate to increase the chances of immunization efficacy against SARS-CoV-2 as has been demonstrated for augmenting immunogenicity to other viral vaccines.

INTRODUCTION

Patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) have an adversely impacted susceptibility to infection and may thus be considered high risk for developing COVID-19. Importantly, however, the strength of response to viral

Key messages

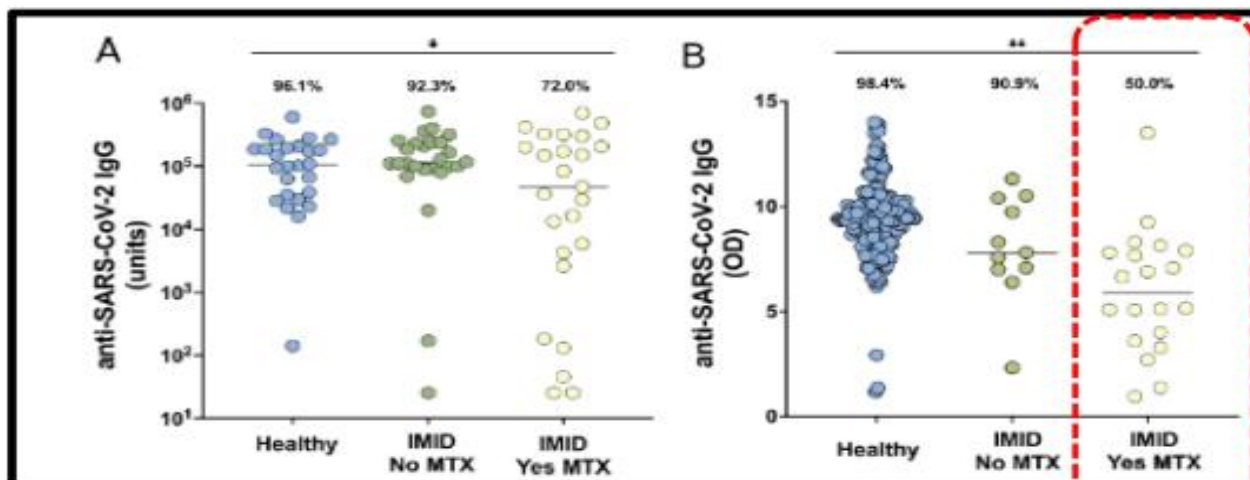
What is already known about this subject?

- The impact of COVID-19 has been felt across the globe, and new topics have arisen with the approval of messenger RNA (mRNA) vaccines against SARS-CoV-2. Studies have shown immunogenicity and efficacy rates of over 90% in the immunocompetent adult population. However, there is a lack of knowledge surrounding the response of patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMiD) who may also be on immunomodulatory medications.
- Patients with IMiD have been shown to have attenuated immune responses to seasonal influenza vaccination.

What does this study add?

- This study looks at the humoral and cellular immune response to two doses of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in participants with IMiD (on immunomodulators) compared with healthy controls.
- Individuals with IMiD on methotrexate demonstrate up to a 62% reduced rate of adequate immunogenicity to BNT162b2 mRNA vaccination. Those on anticytokine or non-methotrexate oral medications demonstrate similar levels of immunogenicity as healthy controls (greater than 50%).
- Similarly, vaccination did not induce an activated CD8+ T cell response in participants on background methotrexate, unlike healthy controls and patients with IMiD not receiving methotrexate.

vaccines (ie, influenza and hepatitis B) and their long-lasting protective effects in patients with IMiD taking conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), such as methotrexate, or biologic DMARDs, such as tumour necrosis factor inhibitors (TNFi), may not be as robust



Dans deux cohortes indépendantes de patients atteints d'IMiD, le méthotrexate, a un effet négatif sur la réponse immunitaire humorale et cellulaire aux vaccins à ARNm COVID-19.

Handling editor: David S. Strick

► Additional supplemental material is published online only. To view please visit the journal online (https://doi.org/10.1136/epidemiol-2021-220587).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: Dr Jose U Scher, New York University School of Medicine, New York, NY 10016, USA; jpscher@nyulangone.org

REB, RH, DS and MS contributed equally. GS, MW and MS contributed equally.

Received 20 April 2021; Accepted 10 May 2021

Check for updates

© Author(s) 2021. Re-use and distribution is permitted by BMJ. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Haberman RH, Herati R, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiology* 2021;22:0587.

Use of Additional Doses of 2024–2025 COVID-19 Vaccine for Adults Aged ≥ 65 Years and Persons Aged ≥ 6 Months with Moderate or Severe Immunocompromise: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024

Lauren E. Roper, MPH¹; Monica Godfrey, MPH¹; Ruth Link-Gelles, PhD¹; Danielle L. Moulia, MPH¹; Christopher A. Taylor, PhD¹; Georgina Peacock, MD¹; Noel Brewer, PhD^{2,3}; Oliver Brooks, MD⁴; George Kuchel, MD⁵; H. Keipp Talbot, MD⁶; Robert Schechter, MD⁷; Katherine E. Fleming-Dutra, MD¹; Lakshmi Panagiotakopoulos, MD¹

Abstract

COVID-19 remains an important cause of morbidity and mortality, especially among adults aged ≥ 65 years and persons with moderate or severe immunocompromise; these persons are among those at highest risk for severe disease from COVID-19. On June 27, 2024, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended 2024–2025 COVID-19 vaccination for all persons aged ≥ 6 months to target currently circulating strains of SARS-CoV-2 and provide additional protection against severe COVID-19. Because SARS-CoV-2 circulates year-round and immunity from vaccination wanes, on October 23, 2024, ACIP recommended a second 2024–2025 COVID-19 vaccine dose for all adults aged ≥ 65 years and for persons aged 6 months–64 years with moderate or severe immunocompromise, 6 months after their last dose of 2024–2025 COVID-19 vaccine (minimum interval = 2 months). Further, ACIP recommended that persons aged ≥ 6 months who are moderately or severely immunocompromised may receive additional doses of 2024–2025 COVID-19 vaccine (i.e., a total of ≥ 3 doses of 2024–2025 COVID-19 vaccine) based on shared clinical decision-making. Staying up to date with COVID-19 vaccination is recommended to decrease the risk for severe COVID-19, especially among adults aged ≥ 65 years and persons with moderate or severe immunocompromise.

adults aged ≥ 75 years, followed by rates among adults aged 65–74 years (2). Adults aged ≥ 65 years are less likely to have infection-induced immunity to SARS-CoV-2 compared with adults aged 30–64 years (2). In addition, age-related immune system changes result in reduced ability to develop robust immunity after infection or vaccination (4,5). Thus, older adults are both more reliant on vaccination-related immunity and might require more frequent vaccination for protection against severe illness due to COVID-19. Approximately 6% of persons in the United States have an immunocompromising condition (6); however, 16% of persons hospitalized with COVID-19 during July 2023–May 2024 had an immunocompromising condition* (3). Persons with moderate or severe immunocompromise might not develop robust immunity after infection or vaccination.

Since June 2020, CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) has convened 41 public meetings to review data and consider recommendations related to the use of COVID-19 vaccines (7). On June 27, 2024, ACIP recommended that all persons aged ≥ 6 months receive 2024–2025 COVID-19 vaccination to target currently circulating strains of SARS-CoV-2 and provide additional protection against severe COVID-19-associated illness and death (8). In August 2024, the Food and Drug Administration (FDA)

TABLE. Routine 2024–2025 COVID-19 vaccination schedule for persons aged ≥ 65 years,* by COVID-19 vaccination history[†] — United States, October 2024

COVID-19 vaccination history before 2024–2025 vaccine	No. of 2024–2025 COVID-19 doses recommended	2024–2025 vaccination schedule
≥ 1 mRNA vaccine dose (Moderna or Pfizer-BioNTech) or ≥ 2 Novavax doses or ≥ 1 Janssen dose	2	2024–2025 dose 1 (Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech): ≥ 8 wks after last dose 2024–2025 dose 2 (Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech): 6 mos (minimum interval = 2 mos) after 2024–2025 dose 1
1 Novavax dose	2	2024–2025 dose 1 (Novavax): 3–8 wks after last dose [§] 2024–2025 dose 2 (Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech): 6 mos (minimum interval = 2 mos) after 2024–2025 dose 1
Unvaccinated	2	2024–2025 dose 1 (Moderna or Pfizer-BioNTech): day 0 2024–2025 dose 2 (Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech): 6 mos (minimum interval = 2 mos) after dose 1 or
	3	2024–2025 dose 1 (Novavax): day 0 2024–2025 dose 2 (Novavax): 3–8 wks after dose 1 [§] 2024–2025 dose 3 (Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech): 6 mos (minimum interval = 2 mos) after dose 2

* Routine schedule applies to persons who are not moderately or severely immunocompromised. Additional clinical considerations, including detailed schedules and tables by age and vaccination history, are available at <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.

[†] COVID-19 vaccination history refers to all doses of COVID-19 vaccine from any manufacturer received before the availability of the 2024–2025 COVID-19 vaccines and includes original, bivalent, and 2023–2024 COVID-19 vaccines.

[§] If ≥ 8 weeks have elapsed since receipt of the first dose of Novavax, any 2024–2025 COVID-19 vaccine (i.e., Moderna, Novavax, or Pfizer-BioNTech) may be administered.

Summary

What is already known about this topic?

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends 2024–2025 COVID-19 vaccination for all persons aged ≥ 6 months.

What is added by this report?

In October 2024, ACIP recommended that all persons aged ≥ 65 years and persons aged 6 months–64 years with moderate or severe immunocompromise receive a second 2024–2025 COVID-19 vaccine dose 6 months after their last dose. Further, ACIP recommended that persons aged ≥ 6 months with moderate or severe immunocompromise may receive additional doses based on shared clinical decision-making.

What are the implications for public health practice?

Adults aged ≥ 65 years should receive 2 doses of 2024–2025 COVID-19 vaccine, and persons aged ≥ 6 months with moderate or severe immunocompromise should receive ≥ 2 doses to protect against severe COVID-19.

CDC recommends the 2024-25 COVID-19 vaccine for everyone 6 months and older

An updated vaccine protects against:

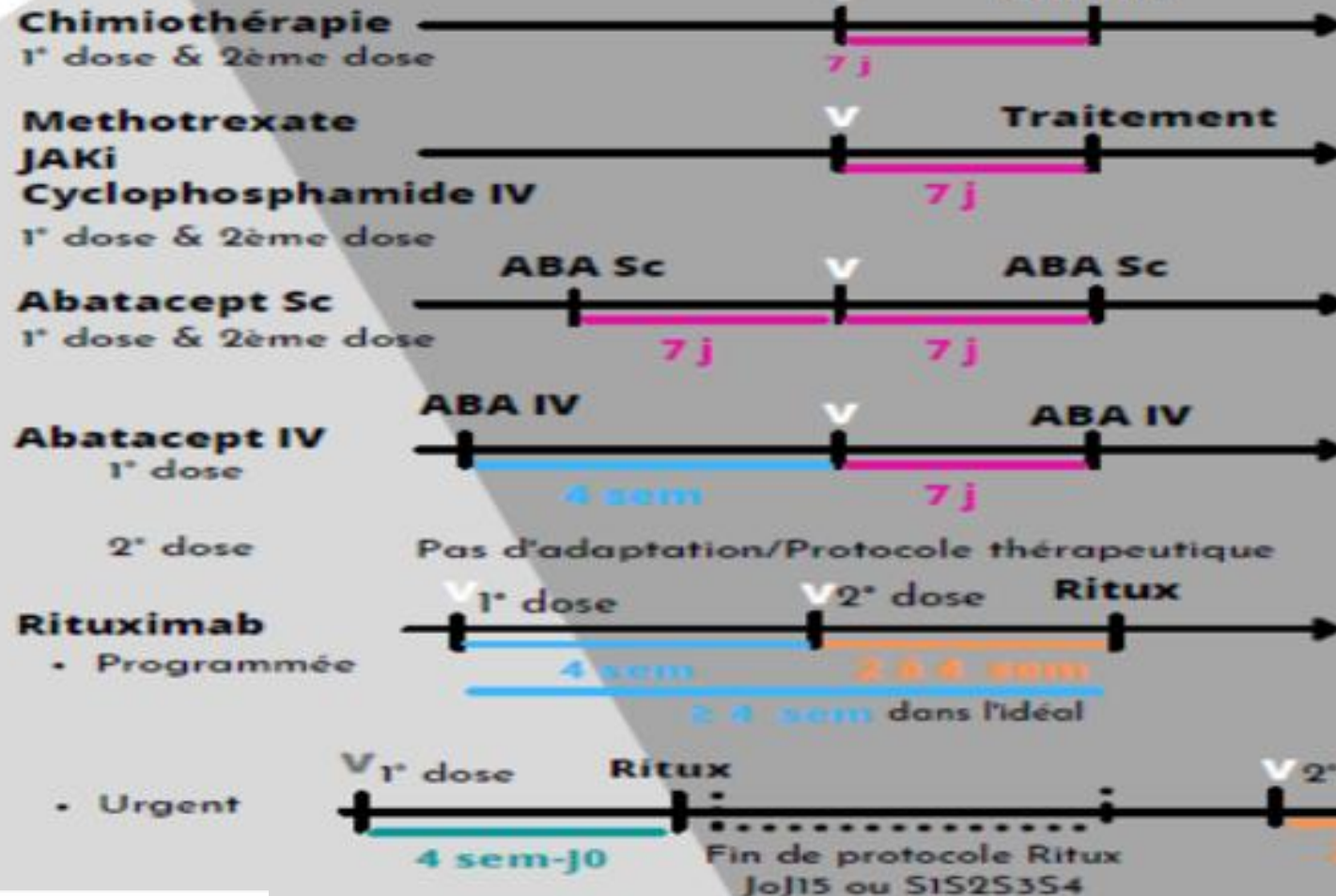
- COVID-19 variants spreading now
- Severe illness, hospitalization, and death

The graphic features an illustration of a diverse group of people: a man with a beard, an elderly woman with a cane, a young girl, and a woman. The CDC logo is in the bottom left, and the MMWR logo is in the bottom right. A date stamp '10/10/2024' is visible in the bottom right area.

COVID

Immunosuppresseur & vaccins... dans l'idéal

V = vaccin



Vaccin ARN

Pas de changement de :

- protocole thérapeutique
- schéma vaccinal

Hydroxychloroquine, IgIV, Corticoïdes, Sulfasalazine, Leflunomide, Micophénolate, Azathioprine, Cyclophosphamide oral, Anti-TNFα, AntiIL6R, AntiIL1, AntiIL17, AntiIL12/23, Belimumab, Anticalcineurine

Reco EULAR

Vaccin du voyageur

Hépatite A :

1 dose ; rappel 6 à 12 mois plus tard.

Prix indicatif : 22 euros la dose (2021)

NB possibilité de vaccin combiné avec la valence HBV

Fièvre jaune *vaccin VIVANT !* : 1 dose renouveler une fois 10 ans après si circulation active du virus

disponible uniquement en centre de vaccination international

Prix indicatif : 49 euros la dose (2021)

Méningocoque ACYW

M0 M6 (+/- 5 ans si le patient va voyager dans les 5 ans à venir)

Prix indicatif : 42 euros la dose (2021) (*Prise en charge à 60 % si < 24 ans*)

Tick born encephalitis

Encephalite japonnaise



CONSIGNES DE SECURITE EN CAS DE VACCINATION par UN VACCIN VIVANT et IMMUNOSUPPRESSION

Voyageur immunosupprimé: recommandations vaccinales

DR GILLES EPERON¹, SILJA BÜHLER², NATALIA ENRIQUEZ³ et BERNARD WAUDAUX⁴

Rev Med Suisse 2018; 14: 922-33

VACCIN VIVANT



PAS D'IMMUNOSUPPRESSEUR

DEPUIS 3 MOIS

PAS D'IMMUNOSUPPRESSEUR

PENDANT 3-4 SEMAINES



6 voire 12 mois si rituximab !

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins vivants					
		Délai avant* début du traitement	En cours* de traitement	Délai après* la fin de traitement			
Sans précaution vaccinale							
Anti-intégrines intestinales	védolizumab [®]	Aucun délai nécessaire (théorique) [¶]					
Anticytokiniques (anti-IL-5)	mépolizumab [®]						
Anti-IgE	omalizumab [®]						
Anti-RANKL	dénocumab [®]						
Inhibiteurs interaction VCAM-1 et intégrine α4β1	natalizumab [®]						
Immunostimulateurs/immunomodulateurs	acétate de glutarimère	Aucun délai nécessaire					
	interféron-β						
	mésalazine						
	sulfasalazine						
Corticostéroïdes							
Topiques/locaux (dont budésoïdide)		Aucun délai nécessaire					
Systémiques [§]	< 20 mg/j prednisone équivalent	Aucun délai nécessaire					
	≥ 20 mg/j prednisone équivalent < 2 semaines [¶]				Aucun délai nécessaire	Contre-indiqués	2 semaines
	> 20 mg/j prednisone équivalent ≥ 2 semaines				1 mois strict	Contre-indiqués	1 mois

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins vivants					
		Délai avant* début du traitement	En cours* de traitement	Délai après* la fin de traitement			
Sans précaution vaccinale							
Dépresseurs de lymphocytes B matures et naifs (anti-CD20)	obinutuzumab [®]	1 mois strict	Contre-indiqués	12 mois strict [¶]			
	obinutuzumab [®]						
	ocrelizumab [®]						
	ofatumumab [®]						
	rituximab						
Anti-CD122 (lymphocytes B-B-T, NK, etc.)	atenizumab [®]	1 mois strict	Contre-indiqués	6 voire 12 mois strict [¶]			
Chémothérapies cytotoxiques hors de catégorie		1 mois strict	Contre-indiqués	Voir figure 2			
Cytostatiques (hors utilisation oncologique)	cyclophosphamide, etc.	1 mois strict	Contre-indiqués	3 mois strict			
	6-mercaptopurine						
	MTX (antilymphocyte globuline) [¶]						
Anti-αβ (inhibiteurs de la calcineurine, antiproliférants, etc.)	everolimus	1 mois strict	Contre-indiqués	3 mois strict			
	crétinine						
	sirolimus [®]						
	mycophénolate mofétil						
	sirolimus [®]						
	temsirolimus						
Méthotrexate	< 20 mg/semaine [¶]	Aucun délai nécessaire					
	> 20 mg/semaine	1 mois strict					
Anti-TNF	adalimumab	1 mois strict	Contre-indiqués	1 mois strict			
	adalimumab			3 mois strict			
	certolizumab pégié			1 mois strict			
	etanersépt			3 mois strict			
Anticytokiniques	anakinra [®]	1 mois strict	Contre-indiqués	2 semaines strict [¶]			
	canakinumab [®]			7 mois strict			
	tocilizumab [®]			2 mois strict [¶]			
	tocilizumab [®]			4 mois strict			
	Anti-IL-6R			tocilizumab [®]	1 mois strict	Contre-indiqués	3 mois strict
	Anti-IL-12 et 23			vedolizumab			
Anti-IL-17A	séculizumab [®]						
Dépresseurs polyclonaux de lymphocytes B et T	diméthyl fumarate	1 mois strict	Contre-indiqués	1 mois strict			
	férriméd			2 mois strict			
	milveximab			6 mois strict			
Inhibiteurs costimulateurs de lymphocytes T	abatacept	1 mois strict	Contre-indiqués	3 mois strict			
	beractimb						
Anti-IL-1	canakinumab	1 mois strict	Contre-indiqués	6 semaines strict			
Anti-IL-18	acémisumab [®]	2 semaines strict	Contre-indiqués	2 semaines strict			
Anti-IL-15	altuvimab [®]	3 mois strict	Contre-indiqués	3 mois strict			

Table 2. Safety and Efficacy of Vaccination in Patients on Biologic Agents.

Vaccine	Biologic Agent	Patient Population	Efficacy	Safety
Inactivated and subunit vaccines				
Cholera (oral)	Vedolizumab	Healthy individuals	No significant difference in seroconversion rates but diminished the magnitude of antibody titre increase ¹³¹	Well tolerated ¹³¹
Hepatitis A	TNFi (pooled)	RA	Diminished humoral response compared to healthy individuals, but 86% of patients achieved seroprotection with 2 vaccine doses ¹³²	Well tolerated and did not result in exacerbation of disease activity ¹³²
Hepatitis B	Infliximab TNFi (pooled)	IBD	Diminished humoral response to the vaccine ²⁸	NA
		IBD	Reduced humoral response to the vaccine ¹³³	NA
		SpA	Diminished humoral response to the vaccine ¹³⁴	NA
		IBD	Humoral response unaffected by TNFi treatment; however, patients with IBD generally had lower responses than healthy controls regardless of treatment ¹³⁵	NA
Influenza	Vedolizumab	Healthy individuals	No significant difference ¹³¹	Well tolerated ¹³¹
	Abatacept	RA	Results are variable but may reduce humoral response to the vaccine ^{136,137}	Well tolerated ^{136,137}
	Adalimumab	RA	No significant effect ¹³⁸	Well tolerated ¹³⁸
	Belimumab	SLE	Lower fold-increase in titres for some influenza strains compared with controls ¹³⁹	NA
	Certolizumab pegol	RA	No significant effect ⁴⁵	Well tolerated ⁴⁵
	Infliximab	RA	No significant effect ¹⁴⁰	Well tolerated and did not exacerbate disease activity ¹⁴⁰
		IBD	Diminished humoral response ^{141,142}	Well tolerated, without incidence of serious adverse events ^{141,142}
	Rituximab	RA	Cellular responses maintained but diminished humoral response to the vaccine ³²⁻³⁶	Well tolerated ³²⁻³⁴
	Secukinumab	Healthy individuals	No significant effect among individuals who received a single secukinumab dose ¹⁴³	Well tolerated ¹⁴³
	Tocilizumab	RA	No significant effect ^{43,144}	Well tolerated and did not result in exacerbation of disease activity ^{43,144}

Table 2. (continued)

Vaccine	Biologic Agent	Patient Population	Efficacy	Safety
	TNFi (pooled)	RA, PsO, PsA, SpA, and other immune-mediated diseases	Results are variable but may result in suppression of humoral response to the vaccine ^{44,46,56,145-147} TNFi monoclonal antibodies such as infliximab and adalimumab may have a greater suppressive effect than etanercept ⁵⁸	Generally well tolerated ^{44,56} May trigger short-lasting PsA exacerbation following vaccination ²² Higher incidence of mild, systemic reactions such as fever, arthralgia, and nasal congestion in TNFi-treated patients ⁵⁹
Neisseria meningitidis Pneumococcal (polysaccharide or conjugate)	Secukinumab	IBD Healthy individuals	Diminished humoral response to the vaccine ^{24,26,29} No significant effect among individuals who received a single secukinumab dose ¹⁴³	Well tolerated ²⁶ Well tolerated ¹⁴³
	Abatacept	RA	Results are variable but may reduce humoral response to the polysaccharide and conjugate vaccines ^{137,148,149}	Well tolerated ^{137,148,149}
	Adalimumab	RA	No significant effect on the immunogenicity of the polysaccharide vaccine ¹³⁸	Well tolerated ¹³⁸
	Certolizumab pegol	RA	No significant effect on the pneumococcal polysaccharide vaccine ⁴⁵	Well tolerated ⁴⁵
	Etanercept	RA	May reduce humoral response to the conjugate vaccine ¹⁵⁰	Well tolerated ¹⁵⁰
	Infliximab	RA	No significant effect on immunogenicity of the polysaccharide vaccine ¹⁵¹	NA
	Golimumab	IBD RA	Reduced humoral response to the polysaccharide vaccine ²⁷ Reduced fold-increase in vaccine-specific IgG titres in response to the polysaccharide vaccine but maintained opsonophagocytic function ¹⁵²	Well tolerated ²⁷ Well tolerated ¹⁵²
	Rituximab	RA	Diminished humoral response to the polysaccharide and conjugate vaccines ^{37,148,153}	Well tolerated ^{148,153}
	Tocilizumab	RA	No significant effect on the immunogenicity of the polysaccharide or conjugate vaccines ^{51,144,148,154}	Well tolerated ^{51,144,148,154}
	TNFi (pooled)	RA, SpA	No significant effect on the immunogenicity of the polysaccharide and conjugate vaccines ^{23,37,47}	Well tolerated, but some patients treated with methotrexate or TNFi reported a transient worsening of joint pain 1 week after vaccination ²³
Tetanus	Ustekinumab	IBD PsO	Diminished humoral response to the polysaccharide and conjugate vaccines ^{18,25,27,30} No significant effect on the immunogenicity of the polysaccharide vaccine ¹⁵⁵	Well tolerated ^{25,27} Higher incidence of mild injection site reactions in ustekinumab-treated patients but otherwise well tolerated ¹⁵⁵
	Abatacept	Type I diabetes	Achieved protective titres but diminished the magnitude of recall humoral response compared to controls ¹⁵⁶	NA
	Rituximab	RA	Recall response not significantly affected ¹⁵³	Well tolerated ¹⁵³
	Tocilizumab	RA	No significant effect on recall humoral response to tetanus toxoid ¹⁵⁴	Well tolerated ¹⁵⁴
	Ustekinumab	PsO	No significant difference ¹⁵⁵	Higher incidence of mild injection site reactions but otherwise well tolerated ¹⁵⁵
Pertussis	TNFi (pooled)	IBD	TNFi monotherapy had no significant effect on the immunogenicity of booster vaccination ¹⁵⁷	Well tolerated, without incidence of disease flares ¹⁵⁷
	TNFi (pooled)	IBD	TNFi monotherapy had no significant effect on the immunogenicity of booster vaccination ¹⁵⁷	Well tolerated, without incidence of disease flares ¹⁵⁷
Live attenuated vaccines				
Herpes zoster	TNFi (pooled)	RA, PsA, PsO, AS, IBD	Vaccination effectively protected patients from disease ⁷⁴	Vaccination was not associated with short-term increase in herpes zoster risk ⁷⁴
Measles, mumps, rubella	Etanercept	JIA	No significant effect on humoral response to vaccination; insignificant trend toward lower cellular response ⁶⁰	Well tolerated and did not cause disease exacerbation ⁶⁰
	Vedolizumab	IBD	Single case report of a patient achieving a positive measles antibody index following revaccination ¹⁵⁸	No adverse effect observed ¹⁵⁸
Yellow fever	Infliximab	RA	Similar response rates following revaccination in infliximab-treated patients with RA and controls; trend toward lower titres in patients, but analysis limited by small study numbers ⁸¹	No adverse effect observed ⁸¹

Abbreviations: AS, ankylosing spondylitis; IBD, inflammatory bowel disease; IgG, immunoglobulin G; JIA, juvenile idiopathic arthritis; NA, not available; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; SpA, spondyloarthritis; TNFi, tumour necrosis factor α inhibitor.

Les 5 règles en vaccination chez l'immunodéprimé

1 Les mises à jour vaccinales ne doivent pas retarder l'instauration du traitement

en cas de maladie très active avec indication à instaurer un traitement rapide

2 Lors du diagnostic il est préférable de proposer toutes les vaccinations d'emblée

afin de ne pas compliquer les modifications thérapeutiques éventuelles ultérieures

3 Vaccins potentiellement à proposer pour les voyageurs : fièvre jaune, typhoïde (3 ans), hépatite A

Proposer une consultation en médecine des voyages.

Pour les voyageurs ou ceux qui espèrent voyager un jour adresser en consultation

Le vaccin de la fièvre jaune ne s'effectue qu'en Centre de Vaccination Internationale

4 Si possible privilégier un délai de 4 semaines avant de vacciner après une poussée

Respecter un délai d'au moins 1 mois après un flash de corticoïdes pour réaliser un vaccin inactivé, au moins 3 mois pour un vaccin vivant atténué

5 Vaccins vivants atténués :

contre-indiqués sous immunosuppresseurs –

penser au traitement en cours et au traitement précessif si switch de traitement en cours

Entourage des patients : il faut les vacciner!

- Pour toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade...) : les personnes de l'entourage des patients immunodéprimés
- Calendrier vaccinal de la population générale
- Vaccinations anti-grippale saisonnière et COVID
- Vaccination contre la varicelle en cas de sérologie négative pour l'entourage
- Mise à jour de vaccination ROR

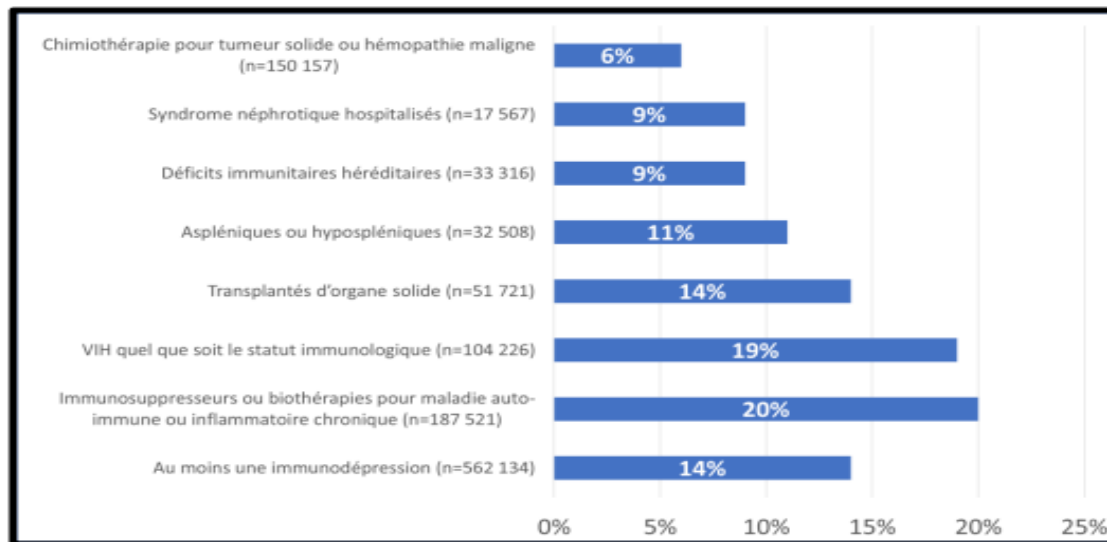
Et ... Au delà de la famille et des amis , les soignants font partie de l'entourage

Couverture vaccinale chez IS?

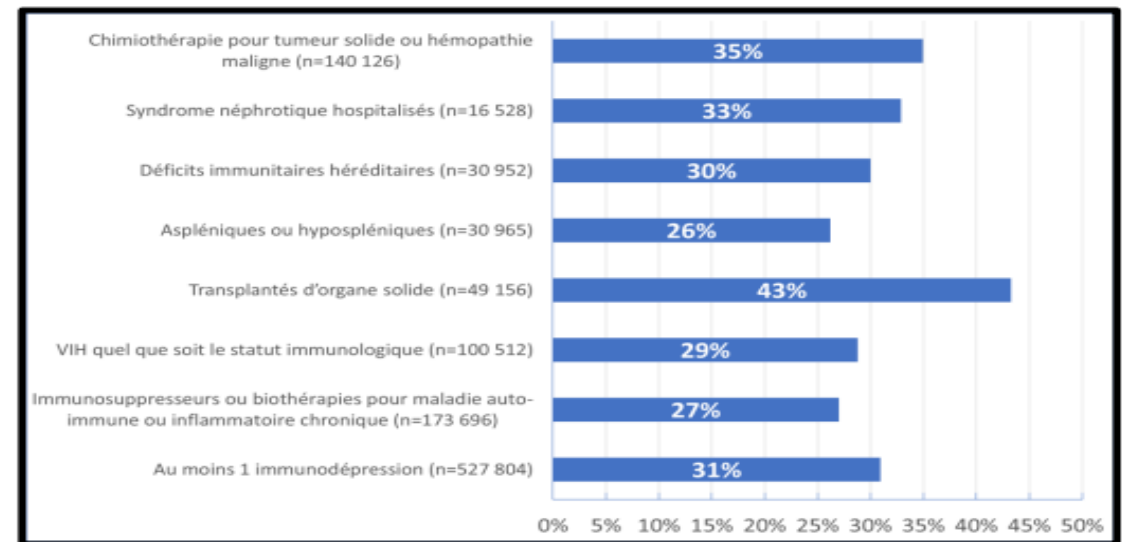
Couverture vaccinale

Quelle couverture vaccinale anti pneumococcique et anti grippale ?

Couvertures vaccinales contre les pneumocoque en 2017



Couvertures vaccinales contre la grippe (saison 2016-2017)*



Et chez les malades immunodéprimés...

Étude prospective en consultation d'infectiologie (Saint-Étienne 2015-2017)

Malades immunodéprimés	DTP	Grippe	Pneumococcique *
Rhumatologie (n = 57)	93 %	56,1 %	33,3 %
Gastro-entérologie (n = 103)	85,4 %	19,4 %	1,9 %
Néphrologie (n = 137)	43,1 %	43,1 %	1,5 %
<small>*Schéma à jour : VPC-13+VPP-23</small> Infectiologie (n = 561)	46 %	46 %	6,2 %
Total (n = 858)	53,4 %	39,7 %	6,8 %

Couverture vaccinale

- Taux de vaccination restent faibles chez les patients en dermatologie sous immunosuppresseurs .
- Etude transversale rétrospective menée en Allemagne:

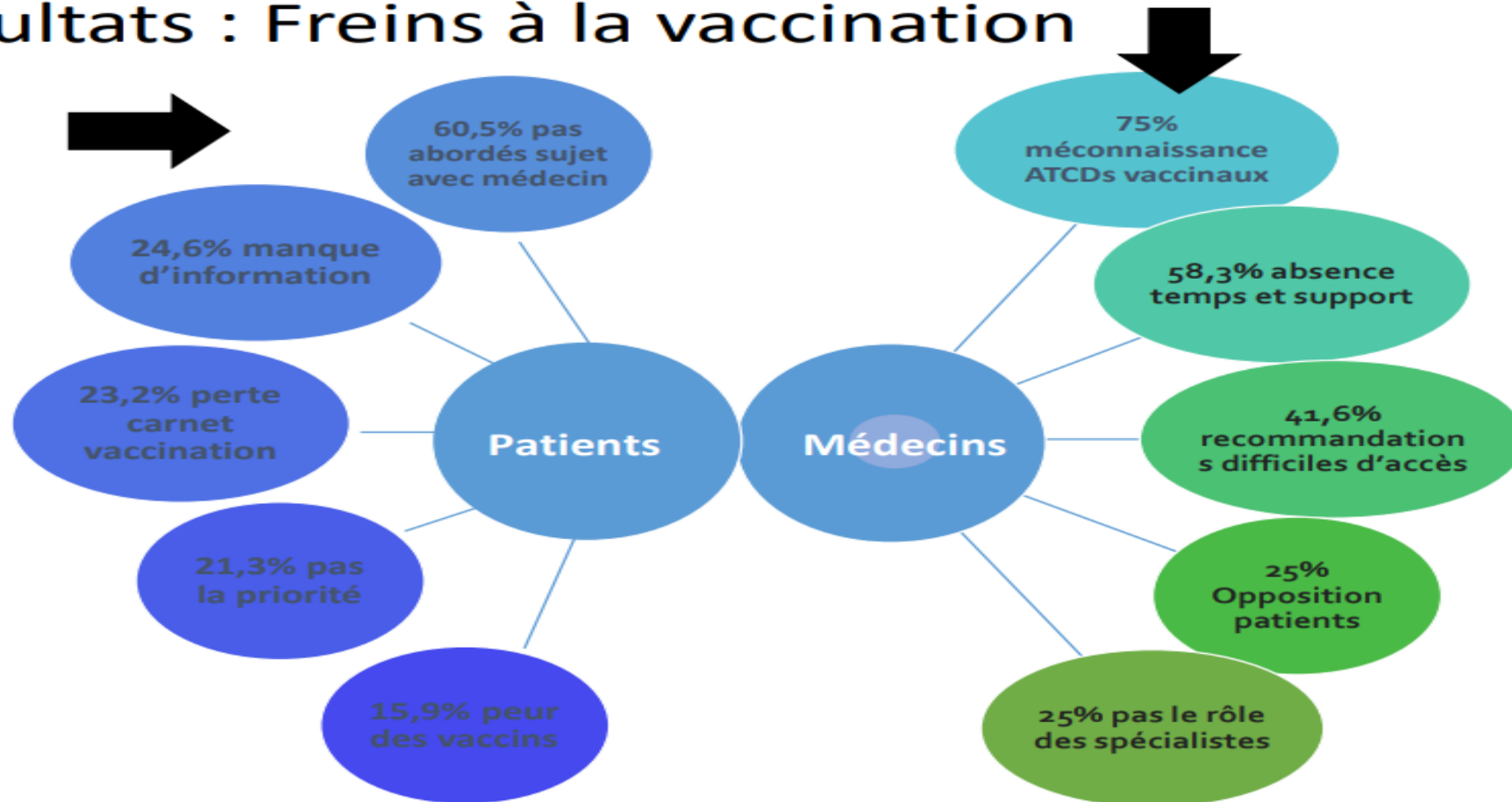
seuls **28 %** des patients atteints de psoriasis modéré à sévère ou d'arthrite psoriasique ont reçu des vaccins antigrippaux, ce qui est inférieur à la population générale .

[JDDG J Dtsch Dermatol Ges 11\(9\):837–844.](#)

- Etude rétrospective menée en Irlande auprès de patients dermatologiques sous traitements immunosuppresseurs, **40 %** des patients non vaccinés ignoraient les recommandations en matière de vaccination. Cette tendance s'applique également aux vaccins vivants

Couverture vaccinale

Résultats : Freins à la vaccination



Les modalités d'organisation pour appliquer les recommandations

- Sensibilisation des patients
- Formation des vaccinateurs, des spécialistes
- Organisation du parcours patient

Communiquer sur le risque de la maladie

- Quelles informations sont connues ou retenues par le patient ?
- Que manque t il pour que les réfractaires, les hésitants puissent se faire vacciner ?

Valoriser la vaccination impact et motivations

- appels sur l'impact de la vaccination sur les pathologies non virales telles que les risques de décompensation de maladies cardiovasculaires



Vacciner contre Grippe/ VRS/ Pneumocoque/ COVID19

expliquer les effets indésirables

- Conversation sur les inquiétudes
- rareté , souvent bénins
- tous les symptômes après la vaccination ne sont pas causés par le vaccin
- Conseils médicaux pour limiter les EI, accessibilité aisée à un médecin en cas d'EI

