



Vaccins

**L'importance des vaccins pour les patients
sous anti TNF alpha**

Dr Olivier Brocq

Rhumatologie

Centre Hospitalier Princesse Grace Monaco





Infection et biothérapies : étude CORRONA

- Données sur 18 305 PR aux États-Unis représentant 32 911 p-a
 - 586 infections avec hospitalisations, 21 258 infections ambulatoires

III - PR : stratégie - Tolérance

Infections graves	HR ajusté* (IC ₉₅)
DMARD classique	1
Anakinra	0,9 (0,6-1,3)
Abatacept	0,9 (0,7-1,1)
Rituximab	1,1 (0,9-1,3)
Étanercept	1,0 (0,9-1,1)
Adalimumab	1,0 (0,9-1,1)
Infliximab	0,9 (0,8-1,0)

* ajusté sur l'âge, le sexe, l'activité de la PR, le mHAQ, la durée PR, le diabète, la pathologie pulmonaire, la prednisone, les antécédents infectieux, le nombre de DMARD antérieurs

Facteurs associés aux infections graves	HR ajusté* (IC ₉₅)
Âge	1,01 (1,00-1,02)
mHAQ, par unité	2,08 (1,66-2,62)
Nombre de DMARD antérieurs	1,11 (1,00-1,23)
Durée de la PR, par an	1,02 (1,01-1,04)
Prednisone (mg/j) 1-2,5	0,91 (0,49-1,71) 1,54 (0,80-2,99) 2,08 (1,49-2,89) 3,77 (2,63-5,40)
3-4	
5-9	
≥ 10	
Antécédents infectieux	2,41 (1,72-3,37)
Diabète	1,70 (0,24-12,24)

- ➔ La fréquence des infections graves sous biothérapie (1 à 3/100 p-a) est proche de celle des DMARD conventionnels
- ➔ Pas ou peu de différence entre les biothérapies en utilisation courante
- ➔ Part importante liée à des facteurs favorisants autres que la biothérapie



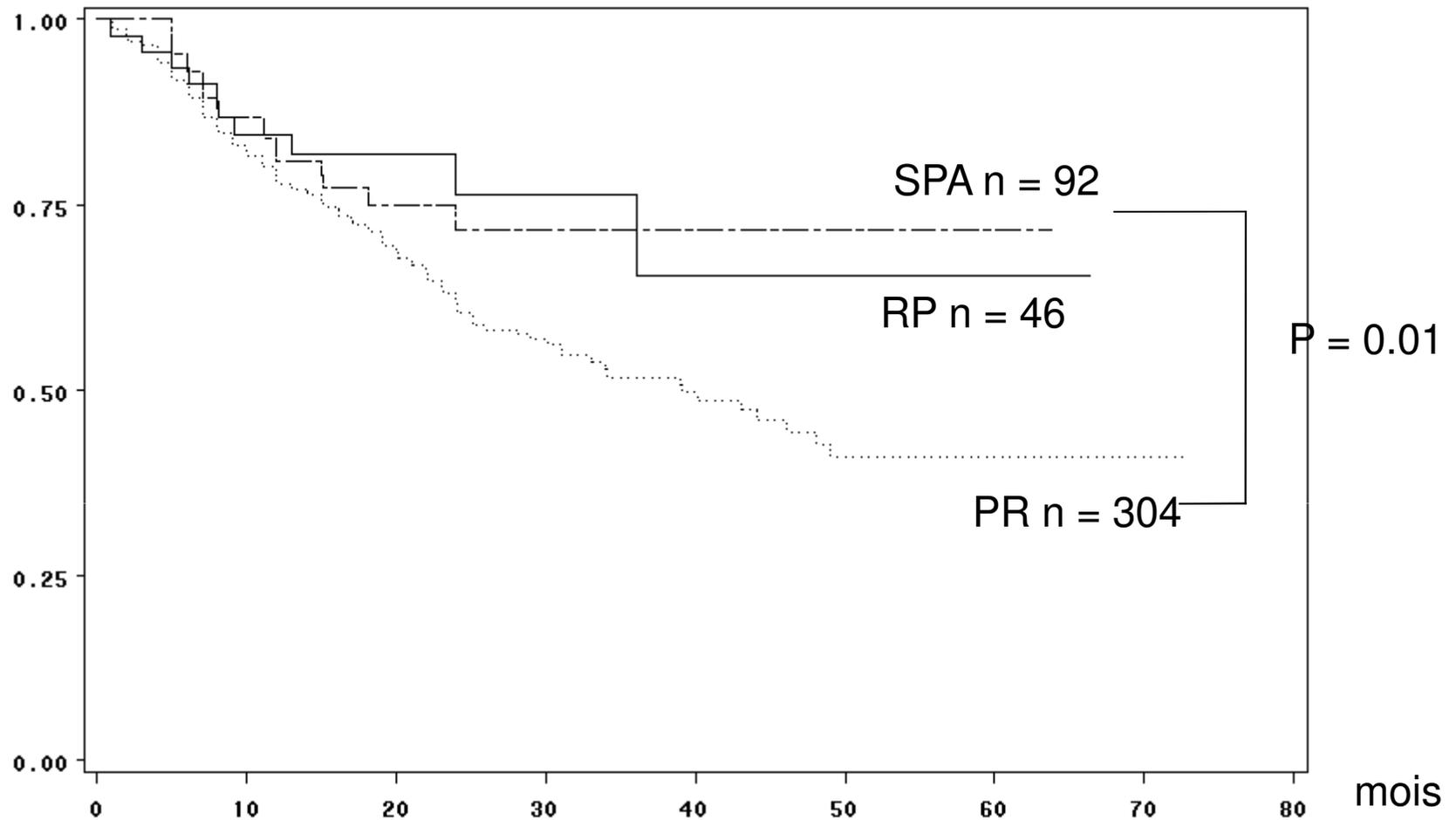
Effectifs

- Analyse rétrospective: 442 pts de 08/1999 – 06/2005
- 304 PR (247 F + 57 H) : 58 ans
- 92 SPA (30 F + 62 H) : 46 ans
- 46 RP (17 F + 29 H) : 52 ans
- 442 pts ont eu une 1^o biothérapie
 - suivi moyen 20 mois (3-72, écart type 15 mois)
- 111 pts ont eu une 2^o biothérapie
 - suivi moyen 15 mois (1-56, écart type 11.85 mois)
- 18 pts ont eu une 3^o biothérapie
 - suivi moyen 10.71 mois (1-34, écart type 10 mois)

Total de 571 biothérapies : E = 289, I = 182, A = 100



Survie globale des anti TNF



Survie des anti TNF plus grande dans SPA / PR (p = 0.01)



Les Arrêts : PR , SpA et anti TNF

Biothérapie PR = 304 pts, SpA = 138 (suivi 6 ans)

Arrêts	PR N = 304	SpA N = 138
échecs	40	10
échappements	46	12
intolérances	41	9
infections	17 (5,5%)	3 (2,1%)
LMNH	3	0



Bilan pré-thérapeutique par anti TNF (Fiches du CRI)

Interrogatoire et examen clinique

- **Rechercher les antécédents de :**
 - **cancer solide, hémopathie, lymphome**
 - **tuberculose** (ou contact avec un cas)
 - **SEP, névrite optique, neuropathie démyélinisante**
 - **infections sévères** bactériennes ou virales (chroniques ou récidivantes)
 - **affection prénéoplasique** (polypose, BPCO oesophagite)
 - **affection auto-immune systémique** (lupus, hépatite, vascularite)
 - **pneumopathie** interstitielle, BPCO ou asthme sévère
 - **dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque**

Vaccinations

- **Mise à jour des vaccinations à proposer si possible avant le début du traitement**
- **Vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale saisonnière recommandées**

Examens complémentaires

• Systématiques en 1^{ère} intention :

- Hémogramme
- Transaminases
- Electrophorèse des protéines sériques
- Rx Thorax
- IDR à la tuberculine 5 UI (Tubertest[®]) ou test *in vitro* Quantiféron Gold[®] ou T-Spot-TB[®]
- Sérologies hépatites B et C systématiques
- Sérologie VIH avec accord du patient, si sérologie ≥ 5 ans (sauf facteurs de risque)
- Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs.



Calendrier vaccinal de l'adulte

Vaccins \ Âge / an	18 -24	< 30	< 45	45-65	> 65
dTP rappel	Une dose rattrapage de l'un ou l'autre selon dernier vaccin		Une dose / 10 ans		
dTPca si > 10ans			1 dose si pas de vaccin à l'âge adulte		
ROR / Rubéole	2 doses si jamais vacciné		1 dose femme réceptive		
Varicelle	2 doses si risques d'exposition				
Méningo C conj	1 dose si non faite				
Hépatite A	2 doses M0-M6 si risque d'exposition				
Hépatite B	3 doses M0-M1-M6 si risque d'exposition				
HPV : 3 doses	M0-M2-M6				
Pneumo 23 val.	Une dose si facteurs de risques				
Grippe annuelle	Si facteurs de risques				I dose



Vaccins possibles et contre-indiqués *sous anti-TNF*

Vaccins possibles au cours d'un traitement par anti-TNF α (vaccins « inactivés »)	Vaccins contre-indiqués au cours d'un traitement par anti-TNF α (vaccins « vivants »)
Grippes Hépatites B et C Vaccin Pentavalent Méningocoque	BCG Rougeole, Oreillons, Rubéole
Pneumocoque Fièvre Typhoïde Polio par voie injectable Haemophilus	Varicelle Fièvre jaune Polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations épidémiques)

À proposer systématiquement (CRI)



Toux,
éternuement,
parole,
rire...

La grippe est très contagieuse !

...mains.

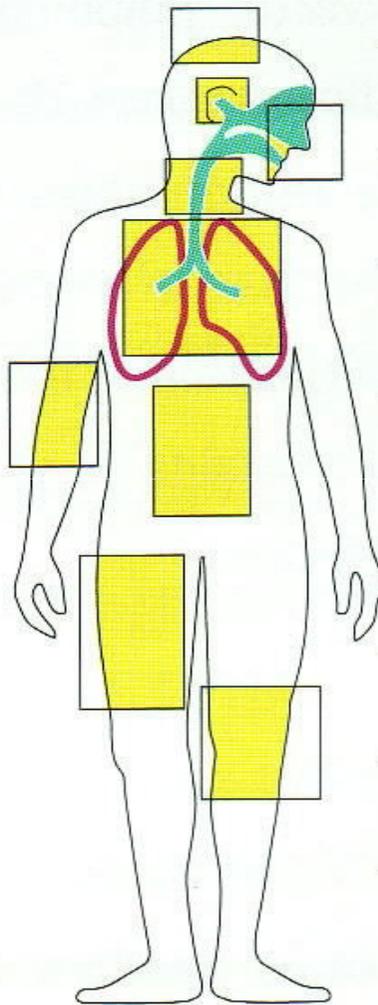


Réalisation - asbl Question Santé





Apparition brutale des symptômes



- Fièvre/sensation fébrile/frissons
- Céphalées
- Sinusalgie/otalgie
- Problèmes respiratoires: toux, mal de gorge, congestion nasale
- Symptômes gastro-intestinaux
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires
- Malaise/fatigue



Complications de la grippe

Surinfections bactériennes:

bronchites, sinusites, pneumonies...

Pneumonie virale :

rare mais taux élevé de mortalité

Autres manifestations plus rares :

encéphalites, myocardites...

Hospitalisations, décès

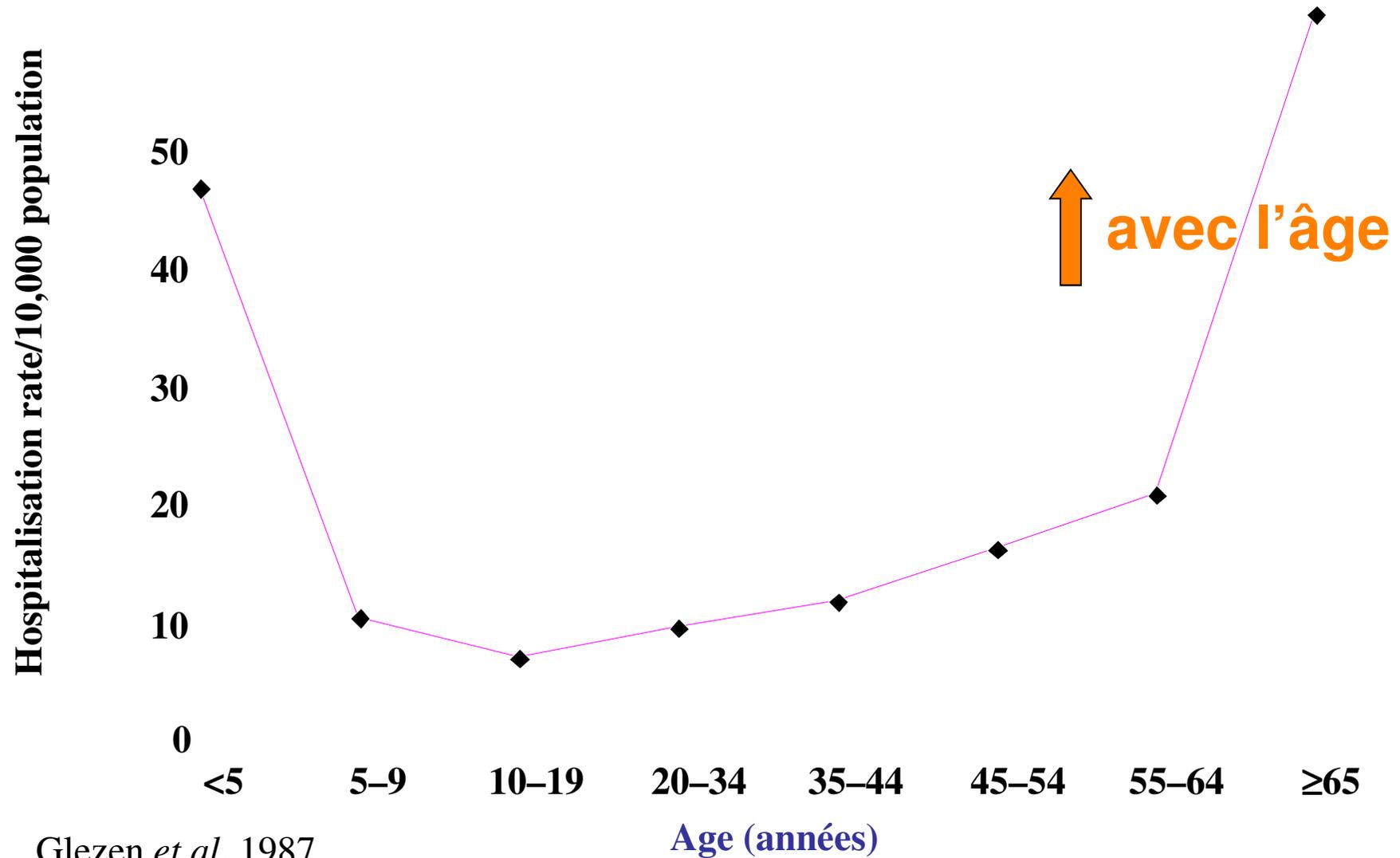


Personnes à Risque Accru de Complications Liés à la Grippe

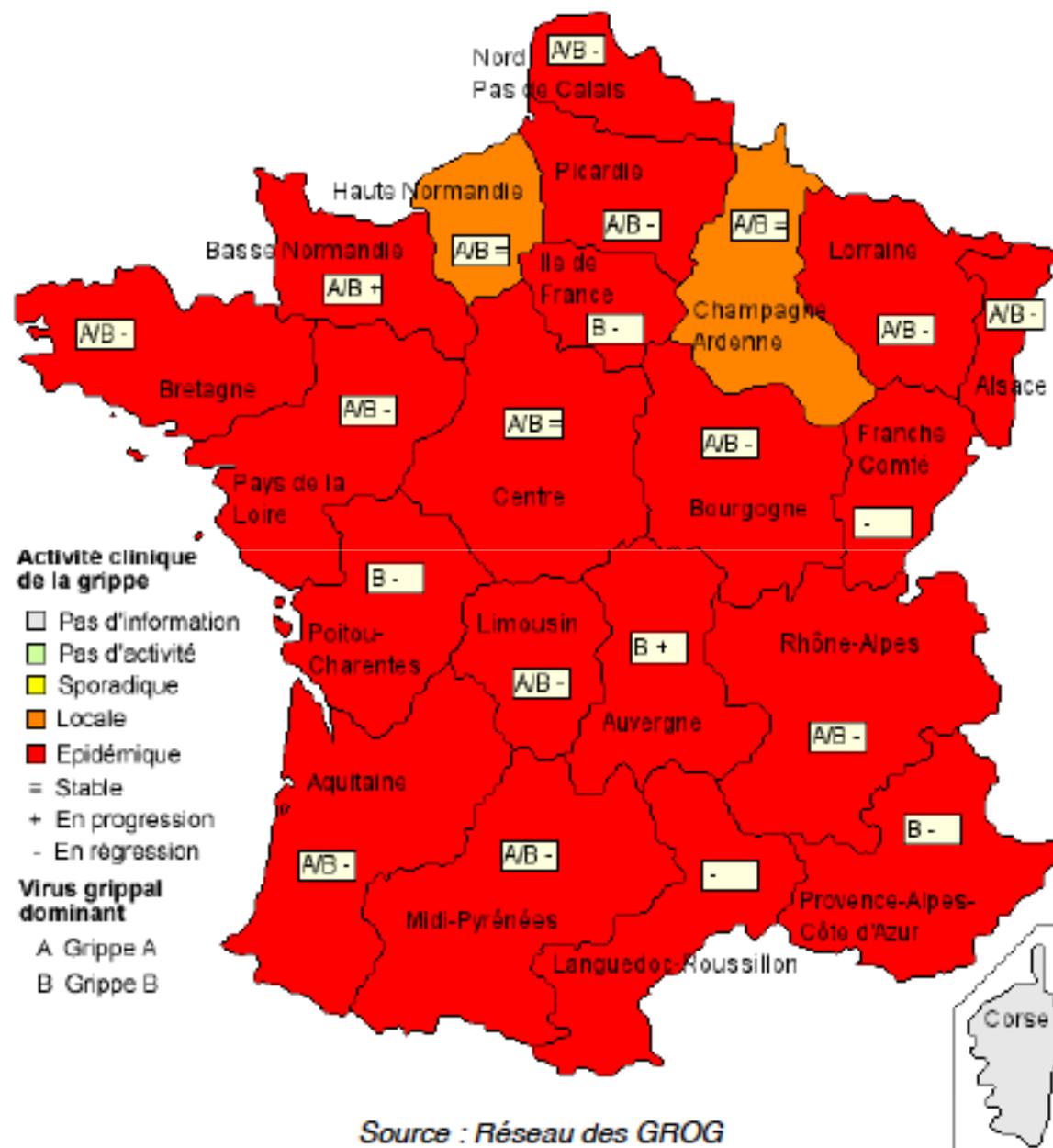
- Nourrissons < 2 ans.
- Personnes âgées > 65 ans.
- Sujets avec maladies chroniques sous-jacentes:
 - Insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque.
 - Affection neurologique ou musculo-squelettique avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale
 - Hépatopathie
 - Troubles métaboliques avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale (par exemple diabète)
 - Asplénie ou dysfonction splénique (y compris hémoglobinopathies)
 - **Immunodéprimés** (infection VIH, cancer, **traitement immunosuppresseur**)



Taux des hospitalisations liées à la grippe **saisonnnière**



Situation de la grippe pour la semaine 2013/9



Estimations du nombre de consultations pour Infection Respiratoire Aiguë (IRA), grippe clinique (GC) et grippe confirmée virologiquement (G+) en France, médecine générale et pédiatrie – Période 2012/07-2013/09

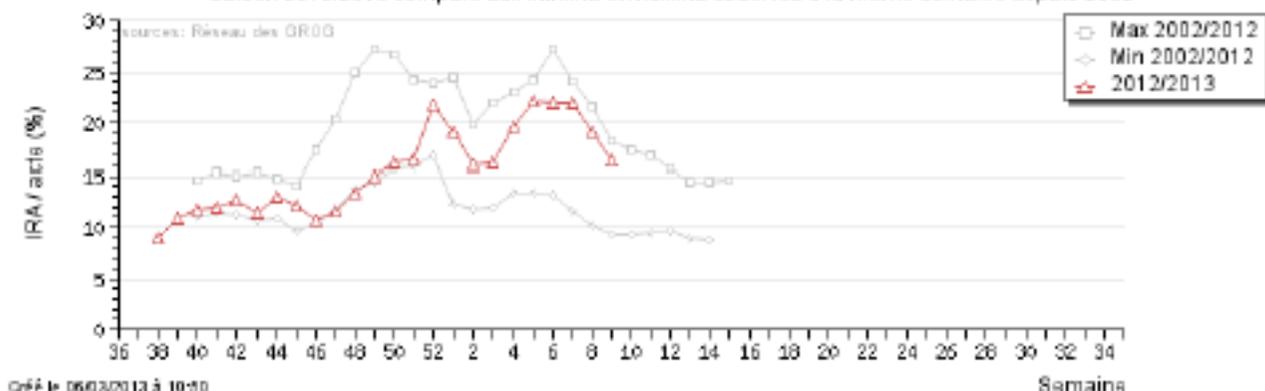


Infections Respiratoires Aiguës (IRA) en médecine générale (MG), en pédiatrie et nombre de virus grippaux isolés ou détectés en France - Période 2012/07-2013/09



Au sein du Réseau des GROG, le nombre hebdomadaire de détectons et isoléments de virus grippaux dépasse rarement 250 au cours des épidémies saisonnières. En 2009-2010, ce nombre a dépassé 250 pendant 6 semaines.

Infections Respiratoires Aiguës (IRA) en médecine générale Saison 2012/2013 comparé aux minima et maxima observés à la même semaine depuis 2002





Les Vaccins Antigrippaux

- Souche vaccinale produite sur œuf embryonné de poule.
- Virus **inactivé, fragmenté.**
- 3 souches (2 sous-types A, 1 sous-type B).
- Composition revue tous les ans adaptée à la surveillance épidémiologique.
- Pour 2010/2011 :
 - **A/H1N1/California/7/2009** (sous type pandémique)
 - **A/H3N2/Perth/16/2009**
 - **B/Brisbane/60/2008A**



Modalités de la Vaccination Antigrippale

- Seringue unidose :
 - 0,5 ml adulte, 0,25 ml enfant < 3 ans
- IM ou sous-cutanée profonde,
- Adulte : 1 injection tous les ans,
- Enfant < 8 ans jamais vacciné : 2 doses à 1 mois d'intervalle
- Peut être prescrite et pratiquée par une infirmière diplômée d'état à partir de la 2^{ème} injection



Objectifs de la Vaccination Antigrippale

- Protection individuelle directe

Prévenir le risque de survenue de grippe et la morbi-mortalité liée à la grippe:

chez les sujets < 60 ans vaccinés,

efficacité de l'ordre de 70% sur les gripes documentées virologiquement

(Monto AS N Engl J Med 2009 ;361:1260-7)

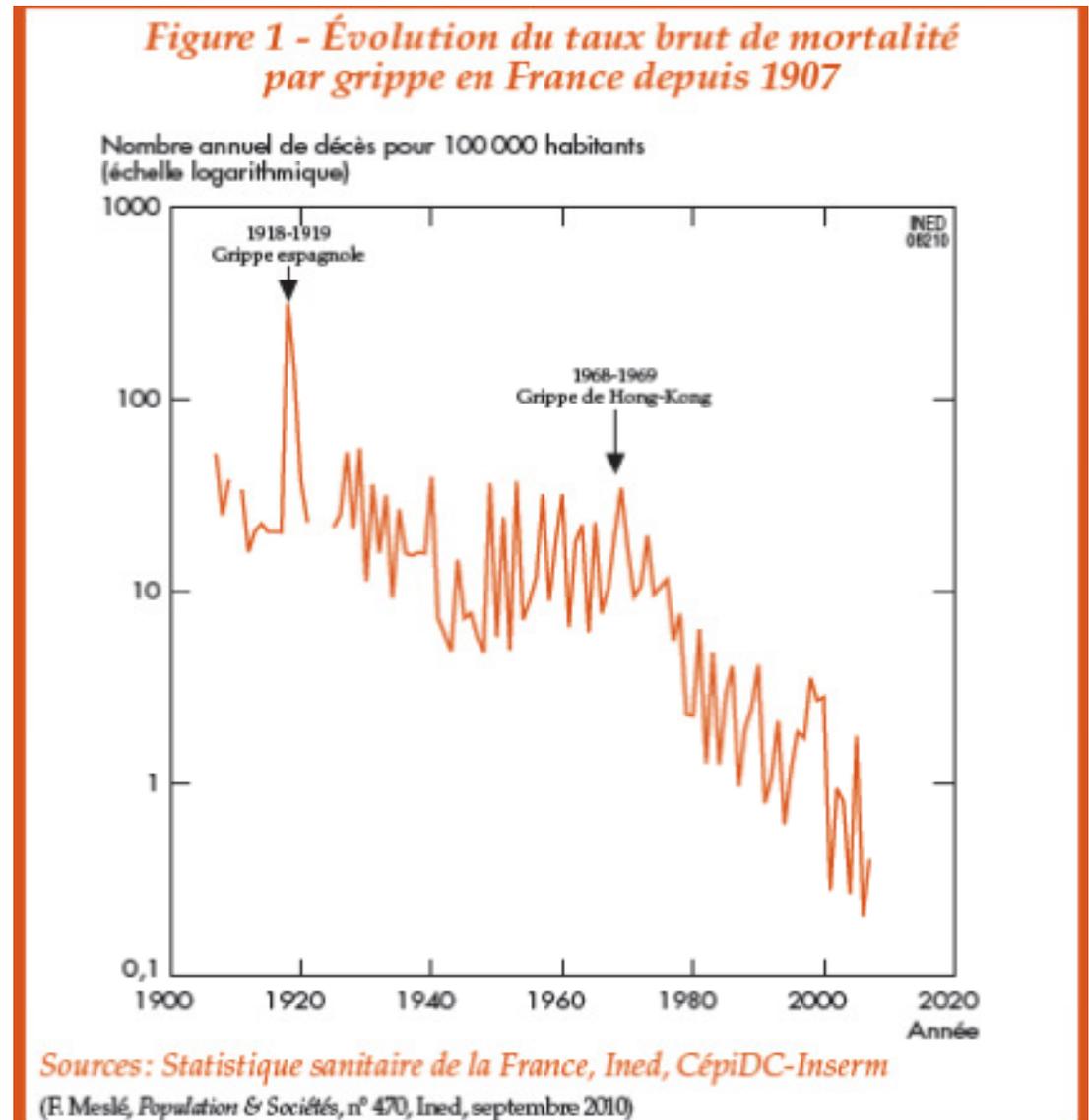
- Protection collective indirecte

Diminuer la transmission en particulier vers les sujets fragiles : jeunes enfants, sujets âgés, personnes hospitalisées



Effacité de la Vaccination Antigrippale

- Avant 1960: en France, environ 10 000 à 20 000 décès par an directement liés à la grippe
- En 2005: 1 000 décès liés à la grippe
- **Diminution d'un facteur 10 du nombre de décès imputables à la grippe:**
 - succès de la vaccination
 - mais aussi de l'amélioration du niveau d'hygiène et de la prise en charge médicale





Effacité du vaccin contre la grippe saisonnière

Commissariat
interministériel
Influenza

Infections

- 70% le risque d'infection chez les jeunes
- 50% le risque d'infection chez les personnes âgées

Complications

- 56% infections respiratoires
- 50% hospitalisations
- 68 % décès

Monto A. et al. PharmacoEconomics, 1996

Remarque E et al. Exp Gerontol, 1999

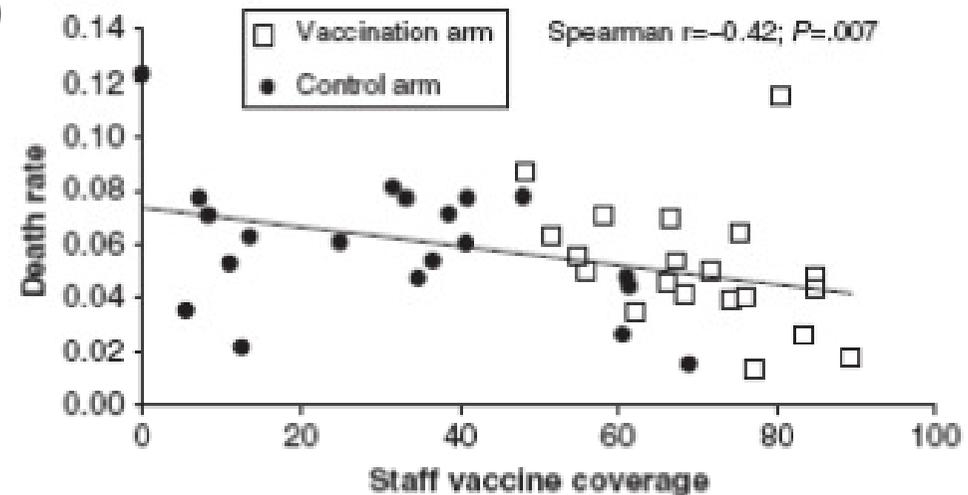
Gross PA et al, Ann Int Med, 1995



Effacité de la Vaccination des Soignants sur la Mortalité des Personnes Agées en EHPAD

(établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes)

- **Essai randomisé en clusters:** 3 400 personnes âgées en institution
 - 1 722 dans le bras vaccination
 - 1 878 dans le bras contrôle
- **Couverture vaccinale**
 - bras contrôle : 31.8% (0-69%)
 - bras vaccinés: 69.9% (48.4-89.5%)





Pourquoi se vacciner ?

Pour protéger les personnes dont je m'occupe, ma vaccination est très utile

Pour protéger mes collègues, ma vaccination est très utile

Pour me protéger moi-même et ma famille, ma vaccination est très utile



Pourquoi Faut-il se Faire Vacciner Chaque Année contre la Grippe ?

- **Les virus grippaux circulants changent chaque année ; cela implique que :**
 - Il est possible d'avoir la grippe plus d'une fois dans sa vie, et l'immunité développée à la suite d'une infection par un virus peut ne pas protéger contre une autre souche virale.
 - Le vaccin dirigé contre les souches virales circulantes de l'année précédente peut ne pas protéger contre les nouvelles souches ; c'est la raison pour laquelle les vaccins sont adaptés chaque année.

De plus, l'immunité vaccinale diminue et peut être insuffisante pour protéger au bout d'un an.



Tableau 4: Couvertures vaccinales (pourcentages redressés) contre la grippe saisonnière, enquête vaccinale, France, janvier 2011

Groupes cibles de la vaccination grippale	Effectif	Couvertures vaccinales	
		%	IC95 %
65+ avec pathologie sous-jacente	262	71,0 %	64,9 – 76,5
65+ sans pathologie sous-jacente	396	57,8 %	52,5 – 62,9
65+ total	658	61,0 %	56,7 – 65,0
<65 avec pathologie sous-jacente	222	46,6 %	39,7 – 53,6
Professionnels de santé	198	27,6 %	21,3 – 34,9



Tableau 5: Raisons de non-vaccination par le vaccin contre la grippe 2010-2011, France, janvier 2011

Je ne suis pas vacciné contre la grippe car (N=514)	Proportion	IC95 %
Je suis en bonne santé et n'ai pas besoin d'être vacciné	25,2 %	21,3 – 29,5
J'ai peur du vaccin contre la grippe ou de ses effets secondaires	22,0 %	18,3 – 26,1
Le vaccin contre la grippe n'est pas utile	18,2 %	14,7 – 22,4
Je suis contre les vaccinations en général	10,7 %	7,9 – 14,4
Plus vacciné depuis la pandémie, souche pandémique dans le vaccin	7,1 %	5,1 – 9,8
La grippe n'est pas une maladie grave, avoir une grippe grave est très rare	3,8 %	2,3 – 6,1



Acceptabilité de la vaccination par les patients - rhumatismes inflammatoires ?

- Évalué dans deux études UK :
 - 50 à 80 % d'acceptation du vaccin contre la grippe (saisonnière)
 - <50% d'acceptation du vaccin contre le pneumocoque

Doe S. Rheumatology 2007; 46:716–7

Fahy WA. Rheumatology 2006; 45:912–3



Puis-je attraper la grippe avec le vaccin ?

- **NON** car vaccin « tué », constitué de « débris » de virus
- Mais parfois réaction générale : < 15 %
 - fièvre modérée, myalgies, arthralgies, malaise (nettement moins intenses qu'une grippe)
 - 6 à 12 heures après administration





J'ai été vacciné et j'ai été « grippé »...

Ne pas oublier :



Ne pas confondre grippe et
« refroidissement »...

Saison hivernale (de novembre à avril) :
propice à tous les autres virus qui attaquent
les voies respiratoires

Vaccin pas efficace à 100 % contre le risque
d'infection



Les Vaccins Antigrippaux : Tolérance

- **Effets secondaires du vaccin :**
 - Fréquents (1-10%), sans gravité
 - Locaux : douleur, œdème, erythème
 - Généraux : malaise, céphalées, fièvre, myalgies
 - Rares
 - Syndrome de Guillain-Barré
- **Contre-indications :**
 - Allergie à l'œuf
 - Réaction allergique sévère à une vaccination antérieure

- Syndrome de Guillain et Barré = complication exceptionnelle de la grippe saisonnière :
 - Fréquence habituelle : 2,8 cas pour 100.000 habitants
 - Après grippe naturelle : 4 à 7 cas pour 100.000 grippés
 - Après vaccin grippal saisonnier : 1 cas pour un million de vaccinés



Les vaccins peuvent-ils déclencher ou acutiser une maladie auto-immune ?

- Nombreuses observations ponctuelles :
 - Synthèse de cytokines pro-inflammatoires
 - Phénomènes de mimétisme moléculaire ?
- Phénomènes les plus fréquemment rapportés :
 - Vaccin hépatite B :
 - Arthrites, Vascularites
 - Neuropathies, encéphalites, SEP
 - Grippe :
 - Guillain-Barré
 - Varicelle :
 - Troubles neurologiques variés
 - Rougeole-rubéole-oreillon :
 - Arthrites aiguës ou chroniques

La vaccination et le risque de PR (2)

- Résultat
 - 582 (31 %) patients atteints de PR et 617 sujets témoins (31 %) ont été vaccinés
 - Aucun effet des vaccins sur le risque de PR n'a été rapporté : OR = 1 (IC₉₅ : 0,9-1,1) et ce, quel que soit :
 - le type de PR (ACPA+ ou ACPA-) : OR = 1 (IC₉₅ : 0,8-1,2)
 - le vaccin

Type de vaccination	PR/témoins	IC ₉₅
Grippe	272/259	1,1 (0,9-1,3)
Tétanos	170/179	1,0 (0,8-1,2)
Diphtérie	71/70	1,0 (0,7-1,4)
Encéphalite à tiques	91/112	0,8 (0,6-1,1)
Hépatites (A, B, C)	105/124	0,9 (0,7-1,2)
Poliomyélite	29/31	1,1 (0,6-1,8)
Pneumocoques	22/22	1,0 (0,5-1,9)
Pas de vaccin (référence)	1 269/1 367	1,0

➔ **Conclusion : les vaccins n'augmentent pas le risque de PR**



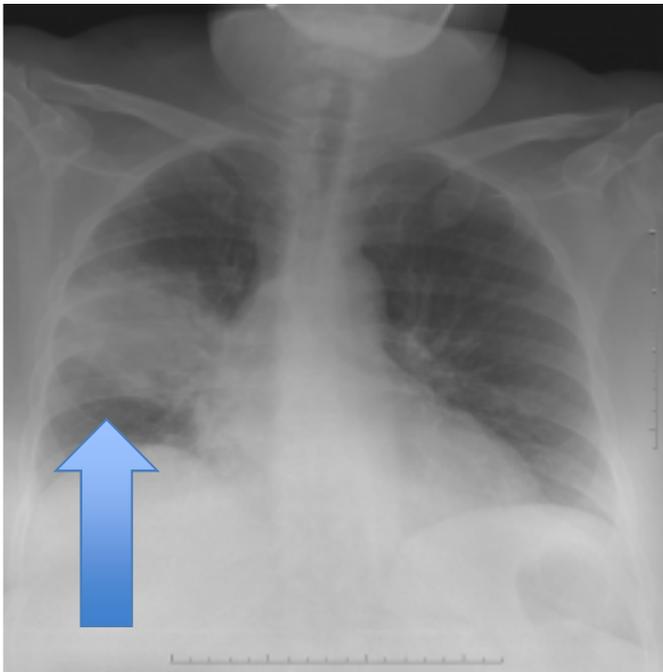
Vaccin avec ou sans adjuvant ?

- Aucun problème pour la PR et les SpA :
 - vaccin avec adjuvant
 - 1 seule injection
 - 1 injection de rappel éventuellement chez les patients faisant l'objet de traitement immunosuppresseurs importants
- Pour les connectivites type lupus, Sjögren... :
 - Vaccin sans adjuvant
 - Nécessité d'une injection de rappel à S3



Pneumocoque

- Première cause des pneumopathies
- Fièvre , douleur, essoufflement
- Mise en jeu du pronostic vital si forme grave
- Traitement curatif par antibiotique, préventif par vaccin



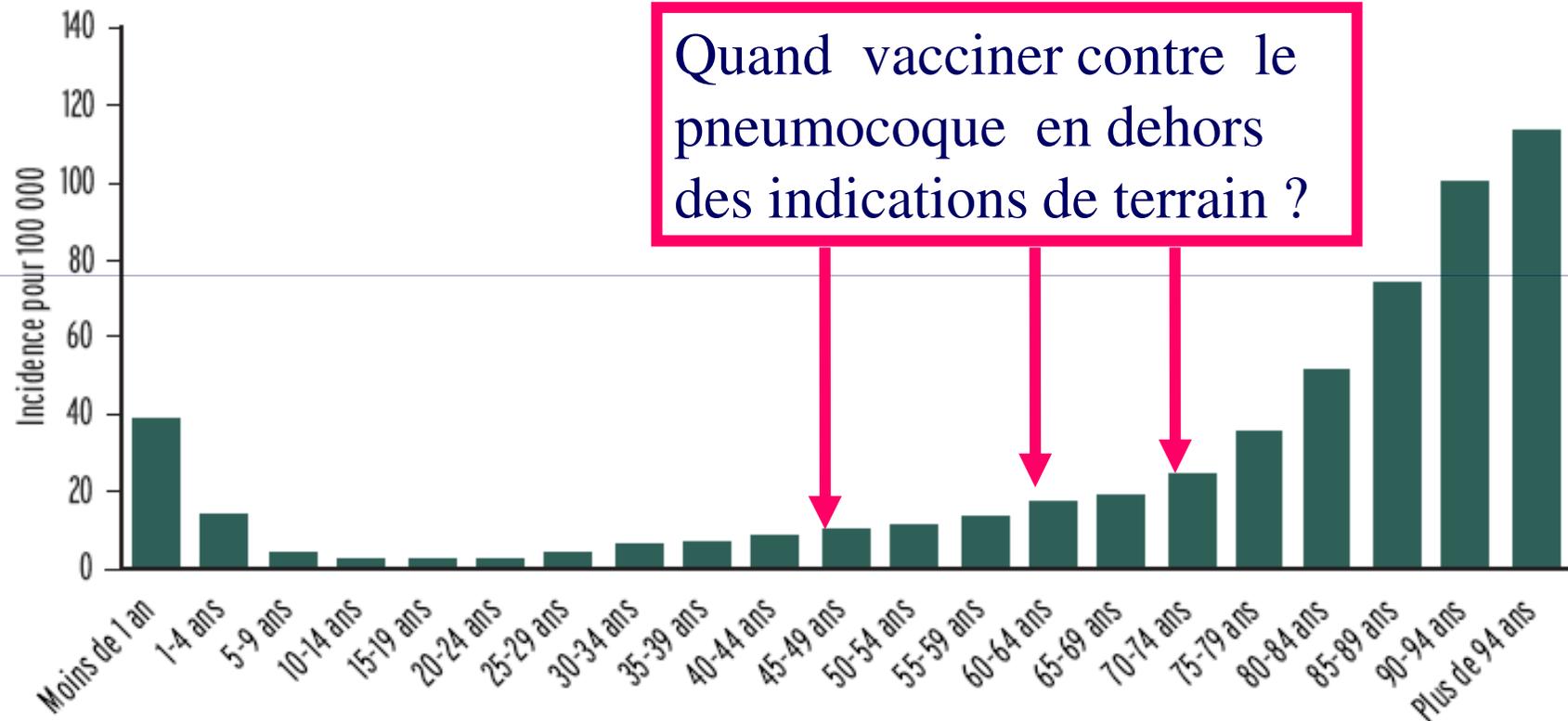


Vaccin anti-pneumococcique

- 2 vaccins :
 - Pneumo23 :
 - antigènes de 23 des souches les plus communes de pneumocoques
 - responsables de $\approx 90\%$ des infections pneumococciques
 - Vaccination recommandées pour :
 - Sujets > 65 ans
 - Splenectomisés
 - Patients atteints de pathologies chroniques à risque infectieux
 - Prevenar : conjugué heptavalent indiqué chez l'enfant < 5 ans . Extension en 2012 chez l'adulte.
- Efficacité limitée dans le temps : nécessité de revacciner tous les 3 à 5 ans



Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2008



Source : réseau Epibac, données corrigées de la sous-notification



Risque Relatif d'Infection à Pneumocoque Selon la Maladie Auto-Immune

Pathologie	ORLS Oxford Record Linkage Study	HES England national linked Hospital Episode Statistics
Maladie d' Addison	3.49	3.78
Spondylodiscite Ankylosante	1.96	2.53
Anémie hémolytique Auto-Immune	5.98	4.86
Hépatite Auto-Immune	2.19	3.50
Maladie de Crohn	2.37	2.25
Dermatopolymyosite	2.22	3.90
Diabète de type I	3.30	3.90
Purpura thrombocytémique idiopathique	3.51	2.48
Sclérose Multiple	4.15	3.67
Myasthénie	4.85	2.18
Myxoedème	1.68	1.61
Pemphigus	2.52	2.13
Anémie pernicieuse	1.65	1.75
Polyartérite noueuse	3.63	4.97
Cirrhose Biliaire Primitive	3.83	3.32
Psoriasis	1.96	2.06
Polyarthrite Rhumatoïde	2.46	2.48
Sclerodermie	4.97	4.26
Syndrome de Goujerot Sjogren	2.60	3.17
Lupus Systémique	4.48	5.01
Thyrotoxicose	1.77	1.92
Rectocolite Hémorragique	1.90	1.70

Patients sous Anti TNF

- Recommandations : Fiches du CRI

Quelle vaccination faut-il proposer lors d'un traitement par anti-TNF α ?

- Les vaccins vivants sont contre-indiqués.
- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients.
- La vaccination annuelle contre la grippe doit être systématiquement proposée. Son efficacité apparaît identique à celle observée chez les sujets sous traitement de fond classique et/ou corticoïdes, un peu inférieure ou égale à celle des sujets témoins selon les études (5-7).

Patients sous Anti TNF

- Recommandations : vaccins vivants
- Vaccination contre la fièvre jaune

- après un délai correspondant à au moins 5 demi-vies de la biothérapie, la vaccination pourrait être envisagée ;
- le délai de reprise du traitement anti-TNF α après la vaccination sera d'au moins 3 semaines (période de réplication virale), et au mieux 4 semaines, comme le conseille la BSR.

Molécule	Demi-vie	2 demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept	(70h) :	10j ~ 2 sem	15j ~ 2 sem	20j ~ 3 sem	25j ~ 4 sem
Infliximab	(~10j) :	20j ~ 3 sem	30j ~ 4 sem	40j ~ 6 sem	50j ~ 8 sem
Adalimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Certolizumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Golimumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem



OK pour les biothérapies, mais...

- Que penser des DMARDs et notamment du MTX ?
- Que penser des corticoïdes ?
- Que faire en pratique ?



Méthotrexate

- Vaccination anti grippale et anti pneumococcique sont recommandées.
- Aucun problème (!?!):
 - le RCP mentionne clairement la contre-indication des vaccins vivants.....
 - Quelle que soit la dose
- Que faire en pratique si un patient sous MTX fait un voyage où il doit faire le vaccin contre fièvre jaune ?
 - Arrêt du MTX 2 à 4 semaines avant la vaccination
 - Reprise 2 à 4 semaines après la vaccination



Corticoïdes

- Vaccination anti grippale et anti pneumococciques sont possibles
- Vaccination par vaccin vivant atténué contre-indiquée pour des posologies > 20 mg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte
- Aucun problème < 10 mg (ou si cure courte < 2 semaines)
- Peut être envisagée entre 10 et 20 mg
- Si corticothérapie > 20 mg/j > 15 jours, il est recommandé d'attendre 3 mois après l'arrêt



Conclusion: Vaccin /anti TNF

- Risque infectieux un peu plus élevés / pop générale
- Vaccination = prévention
- Taux de vaccination faible
- Réticence de certains patients
- Défaut de prescription des médecins
- Vaccins vivants contre indiqués
- Vaccins inactivés possible
- Vaccin anti Grippal et anti Pneumococcique : +++