

Mise à jour sur la vaccination des patients atteints de maladies rhumatismales autoimmunes

par Shelly McNeil, M.D., FRCPC, et Diva Miri, M.D.

Cas : Madame M., âgée de 56 ans, est depuis longtemps atteinte de polyarthrite rhumatoïde (PR) et elle reçoit un traitement d'entretien par le méthotrexate (MTX) depuis de nombreuses années. À cause de l'activité chronique de la maladie et de la capacité fonctionnelle limitée, vous avez ajouté l'hydroxychloroquine à ce traitement il y a trois mois. En dépit de cette association médicamenteuse, l'activité de la maladie persiste et vous décidez d'instaurer un traitement par l'infliximab. Avant de procéder, vous souhaitez connaître les antécédents d'immunisation de la patiente et vérifier si elle a reçu tous les vaccins recommandés comme il se doit.

Il est reconnu que les patients atteints de maladies rhumatismales ou autoimmunes inflammatoires chroniques ont un risque environ deux fois plus élevé d'être atteints d'infections graves, comparativement aux adultes en santé. Bien que le mécanisme de cette hausse du risque ne soit pas entièrement élucidé, il est probablement multifactoriel et il met en jeu des anomalies de la fonction immunitaire, des affections concomitantes courantes ainsi que les propriétés immunosuppressives de nombreux agents thérapeutiques employés pour traiter la maladie chronique. Par conséquent, l'immunisation s'avère un élément important, mais parfois négligé, dans la prise en charge de ces patients.

Plusieurs principes guident l'immunisation des patients immunodéprimés à cause de la maladie ou du traitement. Les patients atteints de maladies rhumatismales autoimmunes sous-jacentes ainsi que ceux qui sont traités par des médicaments immunosuppresseurs devraient recevoir tous les vaccins inactivés recommandés systématiquement pour les adultes (Tableau 1). En général, les patients qui reçoivent des médicaments à des doses immunosuppressives ne devraient pas recevoir de vaccins vivants atténués à cause de risque d'une atteinte disséminée causée par les souches présentes dans le vaccin; la décision de ne pas administrer de vaccins vivants doit être fondée sur une évaluation méticuleuse du rapport risque-bienfait d'un vaccin vivant particulier chez un patient donné, en tenant compte du diagnostic présent et du degré d'immunosuppression. De nombreux patients atteints de maladies inflammatoires chroniques sont soignés à la fois par des omnipraticiens et par des spécialistes; il est donc essentiel que les rhumatologues scrutent attentivement les antécédents d'immunisation à chaque visite et qu'ils saisissent cette occasion d'administrer tous les vaccins recommandés ou qu'ils donnent des directives claires aux médecins traitants à propos des vaccins à administrer, ou

non, aux patients. Étant donné que la réponse à certains vaccins risque d'être sous-optimale dans cette population, il importe de maximiser la protection en administrant les vaccins recommandés dès que possible après le début de la maladie et, idéalement, avant l'instauration d'une pharmacothérapie immunosuppressive. Cette protection peut aussi être accrue en vérifiant que tous les membres de la famille et les contacts étroits de ces patients ont bien reçu tous les vaccins recommandés.

Le relevé plus précis des antécédents montre que Madame M. a reçu tous les vaccins recommandés pour les enfants, mais qu'elle n'a reçu aucun vaccin à l'âge adulte. La patiente est bibliothécaire, mère de trois enfants adultes et grand-mère d'un nouveau-né. Elle est mariée et monogame. Mis à part la PR, Madame M. est en bonne santé et elle ne reçoit aucun autre médicament que le MTX et l'hydroxychloroquine.

À l'instar de tous les adultes, Madame M. devrait recevoir une dose unique du vaccin antitétanique-antidiphthérique et anticoquelucheux anticellulaire (dcaT). Bien qu'une atteinte grave causée par la coqueluche survienne surtout chez les jeunes enfants, environ 20 % des cas de toux persistant pendant plus de 10 jours chez l'adulte sont attribuables à la coqueluche. Le taux d'incidence de la coqueluche augmente chez les adolescents et chez les adultes depuis la vaccination systématique des enfants contre la coqueluche. L'administration du dcaT revêt une importance particulière dans le cas de Madame M. parce qu'elle pourrait transmettre la coqueluche à son petit-enfant nouveau-né, qui serait alors à risque élevé d'être gravement malade. Après avoir reçu une dose unique du dcaT, Madame M. devrait recevoir une dose de rappel du vaccin contenant les anatoxines diphthérique et tétanique (Td) tous les 10 ans.

Il est recommandé d'administrer le vaccin antigrippal chaque

année aux patients immunodéprimés à cause de la maladie ou d'un traitement. Seul le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre l'influenza devrait être utilisé pour immuniser cette population. Le vaccin à virus vivant atténué (VVAI) contre l'influenza ne devrait pas être employé dans cette population, mais il convient à l'immunisation des contacts familiaux des patients immunodéprimés. Même si l'efficacité du vaccin contre l'influenza risque d'être moins grande que chez des adultes en santé, des résultats d'études limitées donnent à penser que la majorité des adultes immunodéprimés réussissent à développer une réaction immunitaire humorale au VTI. L'injection intradermique (ID) du VTI peut stimuler la réponse immunitaire au vaccin antigrippal parce que l'antigène vaccinal est exposé aux cellules dendritiques présentatrices d'antigène présentes en fortes concentrations dans le derme. Des données montrent que chez les adultes de 60 ans et plus, le VTI-ID a déclenché des réactions immunitaires plus efficaces que celles observées après l'injection du VTI par voie intramusculaire. Compte tenu de la meilleure immunogénicité observée chez des patients âgés, on peut raisonnablement envisager d'administrer le VTI-ID à de jeunes patients immunodéprimés afin de conférer une meilleure protection contre l'infection. Un VTI à dose forte contenant quatre fois plus d'antigènes de virus influenza que les préparations de VTI usuelles a déclenché des réactions immunitaires plus puissantes chez des adultes âgés et chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce VTI à dose forte sera bientôt homologué au Canada, offrant ainsi une solution de rechange, soit un vaccin plus fortement immunogène et potentiellement plus efficace chez les adultes immunodéprimés. Il faut mener de toute urgence des études pour évaluer et comparer l'immunogénicité et l'efficacité des VIT avec adjuvant, VTI-ID, VTI quadrivalent et VTI à dose forte afin que les cliniciens puissent prendre des décisions éclairées quant à la meilleure stratégie de vaccination contre l'influenza dans cette population de patients à risque élevé.

Les recommandations pour la prévention de la pneumococcie chez les adultes immunodéprimés ont récemment été modifiées au Canada (Tableau 1). La pneumococcie invasive est une importante cause de morbidité et de mortalité chez les adultes immunodéprimés, les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que chez les adultes de tous âges atteints de maladies concomitantes. Deux vaccins sont autorisés au Canada pour prévenir la pneumococcie chez l'adulte. L'immunogénicité du vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (Pneu-P-23) a été évaluée chez des patients atteints de maladies rhumatismales ou auto-immunes chroniques et les résultats sont mitigés. En général, les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), de PR ainsi que ceux traités par des antirhumatismaux qui modifient la maladie (ARMM), y compris par le MTX en monothérapie, étaient moins susceptibles d'élaborer des réactions immunitaires protectrices que les adultes en santé ayant reçu les mêmes souches vaccinales. D'après certaines données, la durée de la protection conférée par les anticorps serait aussi moins longue. Un vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (Pneu-C-13)

a récemment été homologué au Canada pour l'immunisation des adultes et il est désormais recommandé par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour tous les adultes immunodéprimés. Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'efficacité vaccinale du Pneu-C-13, des données avaient montré que le vaccin Pneu-C-7 (vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent) employé avant l'arrivée du Pneu-C-13 prévient la pneumococcie invasive chez les adultes infectés par le VIH; le vaccin Pneu-P-23 s'était révélé inefficace chez ces patients. Les études ayant évalué l'immunogénicité du vaccin Pneu-C-13 chez des adultes immunodéprimés ont produit des résultats contradictoires, mais en général, il semble que le Pneu-C-13 semble plus fortement immunogène chez des patients traités par une greffe de cellules souches hématopoïétiques et chez les patients infectés par le VIH; les résultats sont moins convaincants dans le cas des patients traités par la transplantation d'un organe solide. Par ailleurs, aucune étude n'a été menée pour évaluer l'immunogénicité ou l'efficacité du vaccin Pneu-C-13 chez des patients atteints de maladies rhumatismales auto-immunes. Vu le rôle important de la pneumococcie invasive dans la morbidité et la mortalité chez les adultes immunodéprimés et vu l'efficacité sous-optimale du vaccin Pneu-P-23 et les bienfaits immunologiques potentiels du Pneu-C-13, le CCNI recommande maintenant que tous les patients immunodéprimés reçoivent à la fois le vaccin Pneu-C-13 et le Pneu-P-23 pour conférer une immunité optimale contre les 13 souches de pneumocoques contenues dans le Pneu-C-13 et pour élargir l'éventail protecteur contre les autres souches pneumococciques présentes dans le Pneu-P-23. Étant donné que la réaction immunitaire au Pneu-C-13 est déficiente chez les patients récemment vaccinés à l'aide du Pneu-P-23, le moment choisi pour administrer ces vaccins revêt une très grande importance. Les patients qui n'ont pas reçu le vaccin Pneu-P-23 devraient recevoir une dose du Pneu-C-13 suivie huit semaines plus tard d'une dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 administrée cinq ans plus tard complète la vaccination. En revanche, les patients qui ont déjà été vaccinés à l'aide du Pneu-P-23 devraient recevoir une dose du Pneu-C-13 après un délai d'au moins un an suivant la dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 devrait être administrée au moins huit semaines après la dose de Pneu-C-13 et cinq ans après la dose du Pneu-P-23 pour compléter la vaccination.

Madame M. devrait recevoir une dose du vaccin Pneu-C-13 dès maintenant suivie une dose du Pneu-P-23 huit semaines plus tard et une dose de rappel dans cinq ans. Pour des raisons d'ordre pratique, les vaccins Pneu-C-13 et Pneu-P-23 peuvent être coadministrés avec le vaccin contre l'influenza.

Le zona, causé par la réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) à l'état de latence dans les ganglions sensitifs rachidiens et crâniens, se manifeste en général par une douleur et une éruption vésiculaire unilatérales dans un dermatome. Environ un adulte sur trois sera atteint du zona durant sa vie; les taux de zona

Tableau 1

Vaccins systématiquement recommandés pour les adultes

Vaccins	Indication	Doses de rappel
Diphthérie/tétanos (Td)	Tous les adultes	Tous les 10 ans
Anticoquelucheux acellulaire (dcaT)	Tous les adultes	
Influenza*	Adultes ≥ 65 ans, à haut risque [†]	Chaque année
Pneu-P-23	Adultes ≥ 65 ans, à haut risque [†]	Dose de rappel après 5 ans ^{††}
Pneu-C-13	Adultes immunodéprimés	Pneu-P-23 après 2 mois, puis 5 ans plus tard ^{††}
Virus du papillome humain (HPV)	Sujets masculins et féminins âgés de 9 ans à 26 ans	3 doses
Conjugué quadrivalent contre le méningocoque	Sujets de 2 ans à 55 ans à haut risque	Après 8 semaines, puis tous les 5 ans
Vaccins vivants atténués		
Rougeole/oreillons	Adultes nés en 1970 ou plus tard	À haut risque (travailleurs dans le milieu de la santé, militaires, étudiants)
Rubéole	Adultes susceptibles de contracter la maladie	
Varicelle	Adultes susceptibles de contracter la maladie	Après 8 semaines
Zona	Adultes ≥ 60 ans (à envisager chez les 50 ans et plus)	

* Il s'agit des vaccins trivalents inactivés (VTI) administrés par voie intramusculaire ou intradermique. Les vaccins à virus vivants atténués contre l'influenza (VVA) ne devraient pas être administrés à des patients immunodéprimés. [†] Parmi les états pathologiques entraînant un risque élevé, on note les suivants : les troubles cardiaques ou pulmonaires (y compris l'asthme), le diabète et les autres troubles métaboliques, le cancer, les troubles immunitaires (attribuables à la maladie ou au traitement, ou aux deux), la néphropathie, l'anémie ou l'hémoglobinopathie, les maladies qui compromettent la régulation des sécrétions dans les voies respiratoires, l'obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40) et la grossesse; les personnes résidant dans les centres de soins de longue durée ou les centres de soins infirmiers ainsi que les contacts familiaux des patients atteints de maladies entraînant un risque élevé devraient également être vaccinées. [‡] Comprend les états pathologiques entraînant un risque élevé énumérés pour le vaccin contre l'influenza; comprend également les troubles suivants : l'hyposplénie fonctionnelle ou anatomique, la drépanocytose, le port d'un implant cochléaire, l'écoulement de liquide céphalo-rachidien, l'atteinte hépatique chronique, l'alcoolisme, l'usage illicite de drogues, l'usage du tabac et l'itinérance. ^{††} L'administration d'une dose de rappel après cinq ans est recommandée chez les personnes atteintes des troubles suivants : l'asplénie fonctionnelle ou anatomique, la drépanocytose, la cirrhose hépatique, l'insuffisance rénale chronique ou le syndrome néphrotique, l'infection par le VIH, et l'immunosuppression causée par la maladie ou le traitement. ^{‡‡} Les adultes immunodéprimés qui n'ont jamais reçu un vaccin contre le pneumocoque devraient recevoir une dose de Pneu-C-13 suivie huit semaines plus tard d'une dose de Pneu-P-23 puis une seule dose de rappel du Pneu-P-23 cinq ans plus tard. Les patients immunodéprimés qui ont déjà été vaccinés à l'aide du Pneu-P-23 devraient recevoir une dose de Pneu-C-13 après un délai d'au moins un an suivant la dose du Pneu-P-23; une seule dose de rappel du Pneu-P-23 devrait être administrée au moins huit semaines après la dose de Pneu-C-13 et cinq ans après la dose du Pneu-P-23.

chez les adultes immunodéprimés sont deux à cinq fois plus élevés que dans la population générale. Chez les personnes atteintes de PR, le taux de zona est de 13 à 14 cas pour 1 000 années-personnes, comparativement à 1,5 à 4 cas pour 1 000 années-personnes dans la population adulte en santé. En outre, les personnes immunodéprimées sont beaucoup plus susceptibles de manifester des complications du zona, y compris un risque d'atteinte disséminée et des taux beaucoup plus élevés de névralgie postherpétique (NPH), un syndrome de douleur neuropathique invalidante chronique. Par conséquent, la prévention du zona s'impose comme un enjeu prioritaire en recherche et développement des vaccins.

Pour l'heure, un seul vaccin vivant atténué contre le zona a été homologué; au cours des études cliniques, ce vaccin à virus vivant atténué contre le VZV a prévenu environ la moitié de tous les cas de zona et deux tiers des cas de NPH chez des adultes en

santé âgés de 60 ans et plus et il a été légèrement plus efficace chez les adultes âgés de 50 à 59 ans. Le vaccin contre le zona est recommandé pour tous les adultes canadiens âgés de 60 ans et plus, et on peut envisager de l'administrer à des patients âgés de 50 ans et plus qui souhaitent se protéger du zona ou qui craignent une immunosuppression qui accroîtrait leur risque de manifester un zona. En général, le vaccin à virus vivant atténué contre le zona est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés. Les maladies inflammatoires, rhumatismales et autoimmunes chroniques ne sont pas en elles-mêmes une contre-indication à cette vaccination; toutefois, de nombreux médicaments employés pour traiter ces maladies exercent une action immunosuppressive suffisamment puissante pour motiver la prudence, et les données probantes sont insuffisantes pour orienter la prise de décision chez des patients traités par certains ARMM d'utilisation courante. Vu le fardeau anormalement lourd

du zona chez les personnes immunodéprimées, il importe d'évaluer minutieusement le rapport risque-bienfait dans le cas des patients traités ou sur le point d'être traités par des ARMM. Lorsqu'il est possible de le faire, le vaccin contre le zona devrait être administré avant d'instaurer le traitement immunosuppresseur afin de maximiser l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin. Dans des conditions idéales, le vaccin devrait être administré deux à quatre semaines avant le début du traitement. Chez des patients qui reçoivent déjà des immunosuppresseurs qui constituent une contre-indication au vaccin contre le zona, le médecin devrait évaluer la possibilité d'interrompre le traitement immunosuppresseur pour saisir l'occasion d'administrer les vaccins pertinents. Le délai entre l'interruption du traitement immunosuppresseur et l'administration d'un vaccin vivant atténué doit être déterminé en fonction des propriétés pharmacologiques de l'immunosuppresseur, mais en général, ce délai devrait être au moins d'un mois.

Le vaccin contre le zona peut être administré sans danger aux patients traités par des corticostéroïdes à dose faible (< 20 mg/j) de prednisone ou son équivalent), par le MTX ($\leq 0,4$ mg/kg/sem.), par l'azathioprine ($\leq 3,0$ mg/kg/j) et par la 6-mercaptopurine ($\leq 1,5$ mg/kg/j). Les données probantes, quoique limitées, continuent de s'accumuler et elles montrent que les vaccins seraient sans danger et efficaces chez les patients traités par les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) biologiques. Au cours d'une étude menée pour évaluer le profil d'innocuité du vaccin contre le zona à l'aide de bases de données états-uniennes interreliées portant sur près de 45 000 patients atteints d'un large éventail de maladies rhumatismales, on a répertorié 47 patients qui avaient reçu des inhibiteurs du TNF dans les 30 jours précédant ou suivant l'administration du vaccin contre le zona. Aucun de ces patients n'a manifesté d'effets indésirables graves et aucun n'a été atteint du zona pendant les 42 jours suivant la vaccination. Au cours une étude similaire visant à évaluer le risque de zona chez près de 464 000 patients atteints de maladies autoimmunes sous-jacentes, on a répertorié 663 patients traités par des inhibiteurs du TNF au moment de la vaccination. Cette fois encore, aucun patient n'a manifesté d'effets indésirables graves ni n'a été atteint du zona. En fait, le rapport de cotes de risque de zona relié à la vaccination était de 0,61 (IC à 95 % : 0,52-0,71), ce qui donne à penser que le vaccin confère un effet protecteur même chez des patients qui reçoivent des inhibiteurs du TNF. À la lumière de ces résultats, le CCNI recommande maintenant de penser à administrer le vaccin contre le zona à des patients traités par des inhibiteurs du TNF biologiques en prenant une décision au cas par cas, après l'étude du dossier par un expert en immunodéficience. Les données sont insuffisantes pour appuyer cette conduite chez des patients qui reçoivent des ARMM biologiques autres que des inhibiteurs du TNF, ou un traitement d'association par des inhibiteurs du TNF biologiques et d'autres ARMM immunosuppresseurs.

De nouveaux vaccins thermo-inactivés et vaccins sous-unitaires contre le zona sont mis à l'épreuve dans des essais

cliniques de phase 2 et de phase 3; ces vaccins pourraient combler l'importante lacune clinique dans la prévention du zona dans la population croissante de personnes immunodéprimées.

Vu l'âge de Madame M. et vu le besoin éventuel d'un traitement par un inhibiteur du TNF, vous devriez lui proposer de recevoir le vaccin à virus vivant atténué contre le zona au moins deux semaines, et mieux encore, au moins quatre semaines avant d'entreprendre son traitement par l'infliximab. Madame M. devrait être vaccinée même si elle ne se souvient pas d'avoir eu la varicelle pendant son enfance, car la grande majorité des adultes canadiens ont été exposés au virus de la varicelle et du zona. Aucune épreuve sérologique n'est requise avant ou après la vaccination. Parce que le risque de zona récurrent est accru chez les adultes immunodéprimés, Madame M. devrait se voir proposer le vaccin contre le zona même si elle avait un antécédent de zona. Dans ce contexte, il faudrait attendre au moins un an après la résolution du zona, car il est probable que le vaccin ne conférerait pas de bienfait additionnel à l'immunité cellulaire naturellement accrue pendant l'année suivant l'épisode de zona. Le vaccin à virus vivant atténué contre le zona peut être administré le même jour que le vaccin contre l'influenza, le Pneu-P-23 et le Pneu-C-13.

Lectures suggérées :

1. Bombardier C, Hazlewood GS, Pooneh A, et coll. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Pharmacologic Management of Rheumatoid Arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II Safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8):1583-602.
2. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation. Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>.
3. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Addendum à la déclaration sur le vaccin inactivé trivalent contre l'influenza saisonnière : Recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent inactivé intradermique (VTI ID). Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php>.
4. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, White CJ, Kim D, Kappes R, et coll. Improved immunogenicity with high dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 2013; 158(1):19-26.
5. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation du vaccin conjugué contre le pneumocoque 13-valent (Pneu-C-13). Disponible à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-5/index-fra.php>.
6. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) – Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona. 2014. Disponible à l'adresse http://www.publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phaci-HP40-92-2014-fra.pdf.
7. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008; 46(9):1459-65.

Shelly McNeil, M.D., FRCPC

Professeure de médecine, maladies infectieuses

Centre canadien de vaccinologie, IWK Health Centre

Halifax, Nouvelle-Écosse

Diva Miri, M.D.

Associée de recherche, Centre canadien de vaccinologie,

IWK Health Centre et Capital Health,

Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse