



Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI

 **Agnès LEFORT**

 Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon. 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy
 agnes.lefort@aphp.fr

Introduction

Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont particulièrement à risque infectieux, du fait de la pathologie intestinale elle-même, notamment de la rupture de la barrière digestive favorisant l'invasion microbienne, mais également des traitements immunosuppresseurs et des biothérapies utilisés pour la traiter. En effet, si ces traitements sont de plus en plus efficaces pour contrôler la maladie, leur utilisation est associée à un risque d'infection potentiellement sévère pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital. Pour chaque patient, il est donc nécessaire d'évaluer le risque infectieux et de mettre en place les mesures préventives vaccinales et non vaccinales appropriées. Cette revue a pour objectifs de rappeler le bilan infectieux indiqué avant la mise en route du traitement et de revoir les indications et les modalités de la prophylaxie anti-infectieuse vaccinale et non vaccinale.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le bilan infectieux pré-thérapeutique
- Connaître les vaccins obligatoires ou conseillés à faire avant un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie
- Connaître les modalités de vaccination d'un patient en cours de traitement
- Connaître les indications et les modalités de la prophylaxie anti-infectieuse

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Vaccination ; risque infectieux ; bilan pré-thérapeutique

spécialistes impliqués dans sa prise en charge, et par la lecture minutieuse de son dossier médical et de son carnet de vaccinations (malheureusement souvent non disponible). Les contrôles sérologiques seront guidés par cette enquête. Avant de vacciner, il faudra s'assurer de la bonne tolérance des vaccins reçus antérieurement.

Il est fortement recommandé que cette enquête, ainsi que la mise à jour vaccinale, soient effectuées avant de commencer le traitement, pour 2 raisons principales : (1) l'efficacité vaccinale est indiscutablement meilleure chez les patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur (1-4) ; (2) les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés et ne pourront donc pas être effectués chez ceux déjà sous traitement immunosuppresseur (incluant une corticothérapie > 10 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 2 semaines ou un bolus dans les 3 mois précédents) ou sous biothérapie. En cas de vaccination par un vaccin vivant, un délai minimum de 4 à 6 semaines (selon les vaccins) est nécessaire avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. En cas d'arrêt de l'immunosuppresseur, un délai de 3 mois est nécessaire avant la réalisation du vaccin vivant (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>).

S'il n'a pas été possible d'effectuer la mise à jour vaccinale avant la mise en route du traitement, par exemple du fait de la nécessité de commencer le traitement en urgence chez un patient grave, celle-ci devra être effectuée dès que possible après la mise en route du traitement. En effet, bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un

traitement immunosuppresseur. Dans cette situation particulière, certains schémas vaccinaux seront adaptés de manière spécifique avec des schémas vaccinaux renforcés.

Le risque qu'une vaccination puisse déclencher une poussée de la maladie inflammatoire n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc hypothétique, alors que le risque d'infection est réel. Par ailleurs, l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie inflammatoire.

Une étude française récente a montré que les taux de couverture vaccinale contre le pneumocoque et la grippe étaient significativement inférieurs aux recommandations. En effet, seuls

34 % des patients étaient vaccinés contre la grippe et 38 % contre le pneumocoque. Cette étude souligne le rôle primordial de l'éducation du patient par son médecin, ainsi que de la formation des médecins pour améliorer la couverture vaccinale (5).

Des recommandations vaccinales du patient traité par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ont été élaborées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Ces recommandations, actualisées en 2014, sont disponibles en ligne (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>). Dans ce document sont spécifiquement recommandées,

en plus des vaccinations du calendrier vaccinal en vigueur concernant la population générale (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf) qui bien sûr s'appliquent aux patients atteints de MICI, les vaccinations contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Le **tableau 1** indique les spécificités vaccinales du patient immunodéprimé, en termes d'indications et de modalités vaccinales. Il ne reprend pas les recommandations vaccinales générales qui ne diffèrent pas de celles de la population générale. Ce tableau a été élaboré à partir des recommandations du HCSP et des recommandations vaccinales 2019.

Tableau 1 : Spécificités vaccinales du patient atteint de MICI sous immunosuppresseurs, en termes d'indications et de modalités vaccinales

Les points spécifiques au patient atteint de MICI traité par immunosuppresseurs, par rapport à la population générale, sont indiqués en gras

Vaccin	Moment de réalisation par rapport au début du traitement immunosuppresseur	Indication	Modalités vaccinales	Rappels
Grippe injectable	Avant/après	Tout patient sous immuno-suppresseurs	1 injection	Tous les ans
Pneumocoque	Avant/après	Tout patient sous immunosuppresseurs	Vaccin conjugué 13-valent Puis 2 mois plus tard : vaccin non conjugué 23-valent	Si antécédent de vaccin 23-valent : attendre 1 an pour vaccin 13-valent, 5 ans pour vaccin 23-valent Si antécédent de vaccination complète (vaccin conjugué 13-valent puis vaccin 23-valent) : vaccin 23-valent tous les 5 ans
Hépatite B	Avant/après	À proposer systématiquement si sérologie négative Vérifier taux ac anti-HBs	schéma renforcé à discuter (40 µg à M0, M1, M2, M6)	
Human Papilloma Virus (HPV)	Avant/après	Idem population générale : femmes ≤ 19 ans, homosexuels < 26 ans	Si pratiqué sous immunosuppresseurs : Schéma 3 doses : M0, M2, M6	
Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Avant/après	Idem population générale		Tous les 10 ans
Vaccins vivants :				
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	4 semaines avant, si non vacciné	À proposer systématiquement si non vacciné		
Varicelle	Au moins 6 semaines avant si sérologie négative 2 doses à 4 semaines d'intervalle	À proposer systématiquement si sérologie négative		
Fièvre jaune	4 semaines avant, si non vacciné	À proposer si susceptible de voyager, même si pas de projet immédiat		

*Il sera toujours préférable d'effectuer les vaccinations avant mise en route du traitement immunosuppresseur.

Les principaux vaccins vivants, contre-indiqués chez les patients déjà sous immunosuppresseurs (incluant une corticothérapie > 10 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 2 semaines ou un bolus dans les 3 mois précédents) sont les suivants :

- BCG
- ROR
- Varicelle
- Zona
- Rotavirus
- Fièvre jaune
- Poliomyélite par voie orale
- Grippe par voie nasale

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées et de la contre-indication des vaccins vivants chez ces patients, il est fortement recommandé de vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Concernant l'entourage immédiat (toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde), seront en plus recommandés : la grippe saisonnière (vaccin injectable), la varicelle en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative, le rotavirus chez le nourrisson ; pour le personnel soignant seront en plus recommandés le ROR et la coqueluche.

Quelles mesures non vaccinales faut-il mettre en place en prophylaxie des infections sous immunosuppresseurs et biothérapies ?

La prédiction du risque infectieux chez les patients atteints de MICI reste très difficile du fait de l'hétérogénéité des patients, présentant chacun à des degrés divers une immunosuppression liée à leurs caractéristiques propres (âge, état nutritionnel, comorbidités, gravité de la maladie, expositions environnementales, etc.) et aux traitements immunosuppresseurs. L'impact des traitements sur

l'immunité dépendra des doses utilisées et de la durée, de leur utilisation en monothérapie ou en association, et de la susceptibilité individuelle des patients. Il n'existe malheureusement pas de marqueurs fiables de l'impact des traitements immunosuppresseurs sur l'immunité. Des recommandations détaillées concernant la prophylaxie des infections opportunistes chez les patients atteints de MICI ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire d'experts de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (4). Il est également possible de trouver des recommandations détaillées en ligne sur le site du GETAID (www.getaid.org).

Prévention des infections parasitaires

Un traitement antiparasitaire par ivermectine (ou à défaut albendazole) sera proposé avant mise sous corticoïdes à tout patient ayant voyagé en zone d'endémie.

Prévention de la pneumocystose à *Pneumocystis jiroveci*

Des cas de pneumocystose sont régulièrement rapportés dans la littérature, même si cette affection reste rare dans cette population (6, 7).

Du fait des effets secondaires potentiellement graves de la prophylaxie, une étude portant sur le rapport bénéfice-risque de la prophylaxie chez le patient non infecté par le VIH a estimé que la prophylaxie n'était justifiée que lorsque le risque de pneumocystose dépassait 3,5 % (8), situation rarement rencontrée dans le cadre des MICI. Il est recommandé d'administrer cette prophylaxie chez les patients recevant une triple immunosuppression, comportant au minimum un inhibiteur de la calcineurine ou un anticorps anti-TNF- α . Cette prophylaxie reposera en première intention sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole, (80-400 1 cp par jour ou 160-800 1 cp 3 fois par semaine) qui apparaît comme le traitement le plus efficace. Les alternatives sont l'atovaquone, la disulone ou les aérosols de pentacarinate.

Prévention des infections à Herpes virus (CMV, HSV, VZV, EBV)

Si la réactivation d'une infection latente à CMV est fréquente chez les patients atteints de MICI traités par immunosuppresseurs, il est très rare qu'elle se manifeste par une infection

tissulaire grave. Eu égard à la toxicité des traitements anti-CMV, il n'est pas recommandé de mettre en route un traitement prophylactique chez ces patients.

Une prophylaxie anti-HSV sera à considérer chez des patients ayant des antécédents d'infection oculaire, buccale ou génitale à HSV. Chez les patients présentant des infections herpétiques récurrentes sous immunosuppresseurs, une prophylaxie par valaciclovir sera privilégiée (500 mg par jour) du fait de son administration en une prise quotidienne.

La prophylaxie du VZV ne concernera que les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle et non préalablement vaccinés. Il s'agira d'une prophylaxie post-exposition, qui consistera en l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV, ou à défaut polyvalentes, dans les 96 heures (ou au maximum 10 jours) suivant l'exposition. Ces patients devront être attentivement surveillés car les immunoglobulines ne suppriment pas totalement le risque d'infection chez ces patients.

La primo-infection par EBV peut induire un lymphome, avec atteinte préférentiellement digestive, tout particulièrement chez les patients traités par thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine). Néanmoins, cette éventualité étant rare, il n'est pas justifié de prescrire une prophylaxie antivirale chez ces patients. Un traitement par thiopurine devra être discuté chez les patients dont la sérologie EBV est négative, pour limiter ce risque.

Prévention de la grippe

En dehors de la vaccination qui est indiscutablement recommandée chez tous les patients atteints de MICI, une chimioprophylaxie par oseltamivir doit être envisagée chez tout patient non-vacciné ayant été en contact avec un patient grippé. Cette prophylaxie doit être prescrite le plus tôt possible après le contact.

Prévention de l'hépatite B

Tout patient candidat à un traitement immunosuppresseur doit bénéficier d'une sérologie de dépistage de l'hépatite B. Tout patient non vacciné devra se voir proposer la vaccination. En cas de contact antérieur avec le virus B confirmé par la sérologie, la mise en route d'un traitement préventif par ténofovir ou entécavir

doit être discutée. Cette prescription dépendra du risque de réactivation, qui dépendra du profil sérologique et du traitement immunosuppresseur. Les recommandations diffèrent d'une société savante à l'autre (9). Il paraît raisonnable de mettre en route un traitement antiviral chez tout patient porteur de l'antigène HBs. Ce traitement devra être poursuivi jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si la recherche d'ADN du VHB est positive, il est recommandé d'attendre sa négativation avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. Chez les patients présentant un antigène HBs négatif, et un anticorps anti-HBc positif, le risque de réactivation viral est très faible (1,7 %) (10). Il est nécessaire de surveiller le bilan hépatique et l'ADN du virus B à 1 mois puis tous les 3 mois et de proposer un traitement antiviral seulement en cas de réactivation. Il faudra dépister une sur-infection par le virus Delta chez les patients porteurs d'un antigène HBs positif.

Prévention des infections bactériennes

Certaines infections bactériennes peuvent revêtir un tableau clinique particulièrement sévère chez le patient sous immunosuppresseurs. L'éducation du patient apparaît donc primordiale afin d'éviter certaines situations à risque :

- Infections à salmonelles : éviter la viande et les œufs crus, le lait non pasteurisé ;
- Infections à *Clostridium difficile* : le fait d'avoir une MICI constitue un facteur indépendant de risque d'infection à *C. difficile*. Il faudra éviter toute antibiothérapie non justifiée, et respecter les mesures d'hygiène hospitalière en cas d'infection à *C. difficile* dans un service où se trouve un patient sous immunosuppresseurs pour une MICI ;
- Infections à *Listeria monocytogenes* (plus particulièrement pour les patients sous anticorps anti-TNF- α) : éviter la viande et les légumes crus, les poissons fumés, le lait et les fromages non pasteurisés ;
- Infections à *Nocardia* sp. (plus particulièrement pour les patients sous anticorps anti-TNF- α) : éviter les contacts avec la terre (activités de jardinage notamment).

Prévention de la tuberculose

Les mesures préventives concernant la tuberculose ne sont recommandées que pour les patients candidats à un traitement par anticorps anti-TNF- α , car le risque de tuberculoses graves suivant une réactivation de tuberculose latente est particulièrement important et bien documenté dans cette population (11). Par extension, même si les données sont moins importantes, ces précautions doivent être prises pour d'autres biothérapies (anticorps anti-IL12/IL23, anti-intégrines $\alpha 4\beta 7$ notamment). La prudence est de règle chez tous les patients sous immunosuppresseurs, chez qui la réactivation d'une tuberculose latente peut également être observée. En cas de tuberculose latente, un traitement par isoniazide seule pendant 9 mois, ou par l'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois sera prescrit. Le traitement par anticorps anti-TNF- α ne devra être commencé qu'après au moins 3 semaines de traitement prophylactique, sauf en cas d'urgence à commencer le traitement pour la MICI.

Quel bilan pré-thérapeutique avant la mise en route d'un traitement immuno-suppresseur ou d'une biothérapie ?

Avant mise sous immunosuppresseurs, le bilan suivant doit être réalisé :

- NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines
- Sérologie VIH
- Sérologies CMV, EBV, VZV (si pas de varicelle antérieure)
- Sérologie hépatite B (Antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc), sérologie virus Delta si antigène HBs positif
- Consultation gynécologique avec frottis (éliminer HPV)
- Si traitement par anticorps anti-TNF- α : test IGRA (interféron-gamma release assay) ou intradermoréaction à la tuberculine, radiographie thoracique.

Conclusion

La prévention du risque infectieux constitue un enjeu pronostique majeur chez le patient atteint de MICI et

traité par immunosuppresseurs. Une checklist des mesures préventives vaccinales et non vaccinales devrait être utilisée à chaque visite du patient suivi pour une MICI, ce qui permettrait de vérifier que l'ensemble des mesures vaccinales et non vaccinales ont été mises en place. L'éducation du patient par le spécialiste qui le prend en charge constitue également un élément clé de l'efficacité de ces mesures, car l'adhésion du patient est essentielle à leur application.

Références bibliographiques

1. Coukos J et Farraye FA. Update on vaccinating the patient with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16:548-560.
2. Esposito S, Bonanni P, Maggi S *et al*. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid). *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1777-1794.
3. Jiang HY, Wang SY, Deng M *et al*. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2633-2641.
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C *et al*, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:443-468.
5. Loubet P, Verger P, Abitbol V, Peyrin-Biroulet L et Launay O. Pneumococcal and influenza vaccine uptake in adults with inflammatory bowel disease in France: Results from a web-based study. *Dig Liver Dis* 2018;50:563-567.
6. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J *et al*. Low risk of pneumonia from *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with inflammatory bowel disease receiving immune suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:850-856.
7. Fillatre P, Decaux O, Joneau S *et al*. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014;127:1242.e11-17.
8. Green H, Paul M, Vidal L et Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-1059.

9. Koffas A, Dolman GE et Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clin Med* 2018;18:212–218.

10. Terault N *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1561-1599.

11. Denis B, Lefort A, Flipo RM *et al*, RATIO Group. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:183–186.

5

Les cinq points forts

- Tout patient présentant une MICI doit bénéficier d'une mise à jour vaccinale, idéalement avant le début du traitement immunosuppresseur ;
- En plus des vaccins recommandés dans la population générale, tout patient présentant une MICI doit être vacciné contre le pneumocoque et la grippe ;
- Le risque de réactivation virale B chez les patients ayant une MICI et traités par immunosuppresseurs nécessite un contrôle systématique de la sérologie avant mise sous traitement. En cas de sérologie négative, une vaccination doit être proposée. En cas de contact préalable avec le virus B, un traitement préemptif (ténofovir ou entécavir) est discuté.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs. Leur administration nécessite un délai minimum de 4 à 6 semaines (selon les vaccins) avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. Chez les patients déjà sous immunosuppresseurs un arrêt de ceux-ci depuis au minimum 3 mois est nécessaire.
- La sensibilisation du patient à la prévention du risque infectieux est primordiale pour faciliter l'adhésion aux différentes mesures indiquées.