

Revue générale

Vaccination des enfants sous immunosuppresseurs et biothérapies

RÉSUMÉ : Les traitements immunosuppresseurs et les biothérapies sont désormais essentiels à la prise en charge de nombreuses pathologies inflammatoires ou auto-immunes pédiatriques. Ils induisent une immunosuppression secondaire qui, ajoutée à la pathologie sous-jacente, entraînent un sur-risque infectieux chez ces enfants.

La vaccination des enfants sous immunosuppresseurs implique de nombreux questionnements d'efficacité et de sécurité, expliquant peut-être la moins bonne couverture vaccinale de ces enfants. Des études et des recommandations existent afin de réaliser ces vaccinations dans les meilleures conditions. Les vaccins vivants exposent au risque d'une pathologie infectieuse vaccinale, et sont généralement contre-indiqués durant un traitement immunosuppresseur. Les vaccins inactivés sont sans risque infectieux même sous traitement. Leur immunogénicité est diminuée mais persiste.



M. CASTELLE

Unité d'Immuno-hématologie
et Rhumatologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Diverses pathologies pédiatriques peuvent conduire à la prescription d'un traitement ciblant différentes voies de l'immunité. Citons notamment les pathologies rhumatismales (arthrite juvénile idiopathique), les syndromes auto-inflammatoires (déficit en mévalonate kinase, *TNF-receptor associated periodic syndrome* [TRAPS], maladie de Behçet...), les maladies auto-immunes (hépatite, anémie hémolytique auto-immunes...), les maladies inflammatoires du tube digestif, le syndrome néphrotique.

Aux traitements les plus anciens (corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, ciclosporine...) qualifiés d'*immunosuppresseurs*, s'ajoutent désormais des traitements plus ciblés obtenus par génie biologique, usuellement qualifiés de *biothérapies*. Ce sont majoritairement des anticorps monoclonaux recombinants ou parfois des récepteurs de cytokines (étanercept, anakinra) dont la principale caractéristique est d'agir de manière ciblée sur une ou plusieurs voies de l'in-

flammation ou de l'immunité (immunomodulation). Ces traitements sont utilisés seuls ou en association avec des immunosuppresseurs plus "classiques", notamment les corticoïdes. Ils entraînent chez les enfants traités une immunosuppression secondaire dont la profondeur peut être extrêmement variable : très faible pour la majorité des biothérapies utilisées en monothérapie, parfois plus profonde en cas d'association thérapeutique, notamment à une corticothérapie prolongée. La pathologie sous-jacente elle-même influence ce degré d'immunosuppression secondaire.

Pour le médecin en charge de vacciner ces enfants, cela ne va pas sans soulever certaines questions pratiques :

- Certains vaccins peuvent-ils être inefficaces ou dangereux pour ces enfants ?
- Quels vaccins sont-ils recommandés ?
- Quel est le moment idéal pour vacciner ?
- La vaccination peut-elle aggraver la pathologie sous-jacente ?
- Quelles vaccinations proposer à l'entourage de l'enfant traité ?

I Revues générales

Ces interrogations expliquent sans doute en partie pourquoi la couverture vaccinale semble moins bonne chez les enfants sous immunosuppresseurs [1,2], alors même que le risque infectieux y est supérieur [3,4]. L'objectif de cet article est de répondre à quelques questions pratiques sur ce sujet.

Vaccins vivants atténués ou inactivés/recombinants

En préambule à toute réflexion sur la vaccination d'un malade immunodéprimé, il convient de bien différencier les vaccins **vivants atténués** (BCG, Polio orale, Rotavirus, ROR, fièvre jaune, varicelle) des vaccins **inactivés/recombinants** (DTP, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* B, hépatite B et A, pneumocoque, méningocoque, HPV grippe saisonnière).

Les vaccinations vivantes atténuées peuvent entraîner une pathologie infectieuse parfois grave et chronique liée à la souche vaccinale chez les enfants lourdement immunodéprimés, qui sont dans l'incapacité de produire une réponse immune efficace (BCGite, rougeole vaccinale, pathologie granulomateuse liée au vaccin de la rubéole).

Concernant les vaccins inactivés, le principal risque est l'inefficacité, mais ils n'entraînent jamais de pathologie infectieuse vaccinale.

Immunogénicité et protection vaccinale

L'**immunogénicité** d'un vaccin correspond à sa capacité à générer une réponse immune suffisante pour entraîner une production significative d'anticorps spécifiques et une mémoire immunitaire à plus ou moins long terme. Elle dépend des caractéristiques de chaque vaccin mais aussi de l'immunité adaptative de l'enfant.

Comme précisé plus haut, les situations très diverses de pathologies ou d'associa-

tions de traitements rencontrées rendent très difficiles la réalisation d'études complètes d'immunogénicité pour chaque vaccin chez les enfants recevant des immunosuppresseurs. Même si elle est réduite, l'immunogénicité de la plupart des vaccins inactivés, généralement estimée par le taux d'anticorps spécifiques circulants, semble persister chez la majorité des malades sous traitement [1,5,6].

La **protection vaccinale**, mesurée par la différence d'incidence de la maladie entre des populations vaccinées et non vaccinées [7], n'est pas toujours corrélée aux taux circulants d'anticorps et ne peut être établie que par de vastes études épidémiologiques, difficiles à mener sur de petits effectifs inhomogènes de patients sous immunosuppresseurs.

De ce fait, les recommandations existantes, notamment celles du Haut Conseil de Santé Publique [1], les recommandations publiées par *L'Infectious Disease Society of America* (IDSA) [8], ou de *l'European League Against Rheumatism* (EULAR) [9] se basent essentiellement sur des recommandations d'experts et les études d'immunogénicité disponibles.

Quels vaccins sont recommandés ?

Tout enfant sous immunosuppresseur/biothérapie devrait au minimum être à jour du calendrier vaccinal standard [10]. Du fait du sur-risque infectieux, il est recommandé de proposer en plus une vaccination complète contre le pneumocoque : vaccin conjugué 13 valences (PCV13 – Prevenar®) puis vaccin polysaccharidique 23 valences (PPSV23 – Pneumovax®) chez les enfants > 2 ans, ainsi que la vaccination annuelle contre la grippe [1,8]. Les patients recevant un traitement par eculizumab (anticorps monoclonal bloquant la voie finale du complément) doivent être vaccinés avant le début du traitement contre les méningocoques A, C, Y, W135 et B. Pour

les autres, la place d'une vaccination complète anti-méningocoque n'est pas encore définie, certains de ces vaccins étant relativement récents.

La vaccination contre le papillomavirus, recommandée pour toutes les jeunes filles, est particulièrement indiquée chez les jeunes femmes traitées pour un lupus, plus à risque de développement de lésion de dysplasie.

En l'absence d'antécédents cliniques de varicelle et si la sérologie est négative, une vaccination contre la varicelle est à proposer, **avant l'instauration de l'immunosuppression** [1,8].

Quel est le moment idéal pour vacciner ?

L'idéal est de mettre à jour les vaccinations avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur/biothérapie pour des raisons d'efficacité et de tolérance (vaccins vivants), sans faire prendre de retard sur le traitement si celui-ci est urgent. Cette anticipation est envisageable notamment dans le cadre de la transplantation d'organe, moins pour les pathologies inflammatoires/auto-immunes.

Après administration d'un vaccin vivant viral, la durée de répllication virale est généralement de moins de 3 semaines. Il est donc recommandé de proposer une vaccination vivante (ROR ou varicelle) au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement, idéalement 6 semaines.

Pour maximiser leur efficacité, les vaccins inactivés doivent être réalisés au plus tard 2 semaines avant l'instauration du traitement.

Pendant le traitement immunosuppresseur, le HCSP recommande de contre-indiquer les vaccins vivants [1]:

– en cas de corticothérapie à haute dose : > 2 mg/kg ou > 20 mg durant plus de 14 jours ou dans les 3 mois suivants un "bolus" de corticoïdes ;

– en cas de tout traitement immunosuppresseur/biothérapie et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt (6 mois pour le rituximab).

L'IDSA est plus téméraire, et autorise la réalisation du vaccin contre la varicelle chez les patients recevant de petites doses de méthotrexate (<0,4 mg/kg/sem) ou d'azathioprine (<3 mg/kg/j) [8,11]. L'EULAR, tout en recommandant la plus grande prudence, s'appuyant sur différents essais cliniques, estime que les **rappels** des vaccins ROR, VZV ou fièvre jaune sont réalisables chez les enfants traités pour une pathologie rhumatismale par de faible dose d'immunosuppresseurs : méthotrexate < 15 mg/m²/semaine, ciclosporine < 2,5 mg/kg/j, cyclophosphamide < 2 mg/kg/j [9].

Les vaccins inactivés peuvent être administrés à n'importe quel moment du traitement. Il est néanmoins préférable de les administrer en période d'accalmie de la maladie, afin de limiter l'imputabilité au vaccin d'une éventuelle poussée de la maladie.

Une vaccination peut-elle aggraver la pathologie sous-jacente ?

Une vaccination est une stimulation antigénique dont il est licite de se demander si elle ne peut pas être responsable d'une poussée d'une maladie inflammatoire/auto-immune. Un sur-risque de récurrence a par exemple été montré chez des enfants suivis pour un purpura thrombopénique idiopathique après vaccination par le ROR [12]. Ce sur-risque est néanmoins faible et les auteurs concluaient qu'il ne devait pas entraîner de contre-indication à la vaccination. Des rechutes de syndrome néphrotique ont également été décrites après vaccination contre l'hépatite B, plus rarement contre la grippe, le ROR ou le méningocoque [7].

Concernant les pathologies rhumatologiques inflammatoires, des données existent sur de petites séries de patients

vaccinés contre la grippe, l'hépatite B et le ROR [13-15], retrouvant une bonne tolérance de ces vaccins.

Il faut garder à l'esprit que toute infection peut également être responsable d'une poussée/rechute. **En ce sens, la balance bénéfique/risque penche en faveur de la vaccination, comme le précisent les différentes recommandations** [1,8,9].

Quelles vaccinations proposer à l'entourage de l'enfant traité ?

Vacciner l'entourage est une façon simple et efficace de protéger un patient chez qui les vaccins peuvent être contre-indiqués ou moins efficaces. Il est recommandé de vacciner l'entourage d'un patient sous immunosuppresseurs contre la varicelle pour les sujets non immunisés et annuellement contre la grippe [8].

Que faire en cas de vaccination "accidentelle" par un vaccin vivant chez un enfant sous traitement immunosuppresseur/biothérapie ?

Le principe de précaution et l'absence de données complètes de sécurité ont conduit à contre-indiquer les vaccins

POINTS FORTS

- Les patients sous traitement immunosuppresseur/biothérapie ont un risque infectieux accru et une attention particulière doit être apportée à la tenue de leur calendrier vaccinal.
- Les vaccins vivants atténués doivent être réalisés au moins 6 semaines avant tout traitement immunosuppresseur/biothérapie et sont contre-indiqués pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement.
- Les vaccins inactivés sont autorisés durant tout le traitement. Leur immunogénicité est diminuée mais persiste.
- Un risque faible de poussée ou de rechute après vaccination existe, mais le bénéfice/risque plaide très largement en faveur de la vaccination.

vivants chez tout enfant sous traitement immunosuppresseur ou biothérapie. Néanmoins, l'expérience du suivi des enfants présentant un déficit immunitaire primitif ou acquis dans le cadre d'une infection par le VIH a montré que seuls les enfants ayant un déficit profond de l'immunité cellulaire présentent des pathologies infectieuses vaccinales. Concernant les enfants infectés par le VIH, le vaccin ROR est administrable si le taux de CD4 n'est pas trop abaissé (à un taux équivalent à plus de 200/mm³ chez l'adulte) en toute sécurité. Comme précisé plus haut, certaines sociétés savantes ne contre-indiquent pas certains rappels de vaccins vivants chez les patients faiblement traités. Chez un enfant sous monothérapie immunosuppressive ou biothérapie ayant reçu un vaccin ROR, on peut probablement être rassurant, et proposer un simple suivi clinique.

Conclusion

Des données et recommandations existent pour guider le praticien dans la vaccination des enfants sous traitement immunosuppresseur/biothérapie. Un bon *timing* et le respect des contre-indications permettent l'administration de la majorité des vaccins dans de bonnes conditions de sécurité, afin de protéger

I Revues générales

au mieux ces enfants dont le risque infectieux est accru par leur pathologie et les traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques - Recommandations. 2014;166.
- MORIN M-P, QUACH C, FORTIN L *et al.* Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. [cited 2018 Feb 10];
- DORAN MF, CROWSON CS, POND GR *et al.* Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002;46:2287-2293.
- TOUSSI SS, PAN N, WALTERS HM *et al.* Infections in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor- Inhibitors: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1318-1330.
- KAPETANOVIC MC, KRISTENSEN L-E, SAXNE T *et al.* Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2018 Feb 10];16(1):R2.
- NIVED P, NAGEL J, SAXNE T *et al.* Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine* [Internet]. 2017 Jun 22 [cited 2018 Feb 10];35:3639-46.
- BANERJEE S, PATHUM &, DISSANAYAKE V *et al.* Vaccinations in children on immunosuppressive medications for renal disease. *Pediatr Nephrol* [Internet]. [cited 2018 Feb 3]
- RUBIN LG, LEVIN MJ, LJUNGMAN P *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. [cited 2018 Feb 3]
- EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Recomm Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 [cited 2018 Feb 4];70:1704-12. Available from: <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/70/10/1704.full.pdf>
- Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. *J Off* [Internet]. 2017;21. Available from: www.sante.gouv.fr
- HARPAZ R, ORTEGA-SANCHEZ IR, SEWARD JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2008;57(RR-5):1-30-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528318>
- MANTADAKIS E, FARMAKI E, BUCHANAN GR. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr*, 2010 Apr [cited 2018 Feb 10];156(4):623-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097358>
- ELKAYAM O, YARON M, CASPI D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002;61:623-625.
- CHALMERS A, SCHEIFELE D, PATTERSON C *et al.* Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: A study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*, 1994;21:1203-1206.
- HEIJSTEK MW, KAMPHUIS S, ARMBRUST W *et al.* Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2013;309(23):2449-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780457>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.