

Vaccins antibactériens

Les infections à microorganismes Gram positifs accroissent le risque de morbidité et de mortalité. Les enfants non vaccinés devraient recevoir les vaccins antipneumococciques, bien qu'on ne connaisse pas le moment le plus propice pour ce faire durant l'évolution de la maladie. Pour les enfants immunodéprimés n'ayant pas été vaccinés antérieurement, les lignes directrices recommandent d'administrer le vaccin antipneumococcique conjugué (VPC) (p. ex. Prevnar^{MD}13) suivi, après un délai d'au moins huit semaines, du vaccin antipneumococcique polysaccharidique (VPPS) (p. ex. Pneumovax^{MD}23)¹. Une attention particulière doit être accordée aux patients aspléniques (par splénectomie chirurgicale ou par maladie auto-immune); ainsi, il est recommandé d'administrer les vaccins contre le pneumocoque, contre *Hemophilus influenzae* et contre le méningocoque avant une splénectomie non urgente et, par la suite, la prophylaxie antibiotique contre le pneumocoque⁸.

Considérations additionnelles

Après l'arrêt de l'immunosuppression, on devrait établir un protocole propre à chaque enfant. Bien qu'il puisse exister un risque faible de poussée de la maladie ou d'une manifestation indésirable en cas de vaccination, en général, les rapports risque-avantage appuient fortement le recours à l'immunisation. Toutefois, il est en général admis qu'il est préférable de ne pas administrer un vaccin ayant déjà déclenché une poussée de la maladie et de ne

pas vacciner un patient durant une phase très active de la maladie².

Références :

1. Guide canadien d'immunisation. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>
2. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in Juvenile Chronic Inflammatory Disease: An Update. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9):532-43.
3. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et coll. EULAR Recommendations for Vaccination in Pediatric Patients with Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1704-12.
4. Le Saux N. Biologic Response Modifiers to Decrease Inflammation: Focus on Infectious Risks. *Paediatr Child Health* 2012; 17(3):147-50.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et coll. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):309-18.
6. Beukelman T, Xie F, Chen L, et coll. Rates of Hospitalized Bacterial Infection Associate with Juvenile Idiopathic Arthritis and its Treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2773-80.
7. Heijstek HW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijsson E. Safety of Measles, Mumps and Rubella Revaccination in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10):1384-7.
8. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et coll. The Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Children with Asplenia or Hyposplenia: Practice Considerations at the Hospital for Sick Children. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(5):597-603.

Suzanne E. Ramsey, M.D., FRCPC

Professeure agrégée de pédiatrie

Rhumatologue pédiatrique

Centre de santé IWK, Université Dalhousie

Halifax, Nouvelle-Écosse

Un appel à l'action pour la vaccination des adultes : Les patients immuno-déprimés exposés à un risque accru

par Carolyn Whiskin, R. Ph., B. Sc. Phm, NCMP, Derek Haaland, M.D., M. Sc., FRCPC, William Bensen, M.D., FRCPC, et Vivien Brown, M.D., C.M., CCFP, FCFP, NCMP

L'enjeu

Au Canada, la vaccination de la population pédiatrique bénéficie de taux d'adhésion élevés en raison des protocoles bien établis, de l'appui des autorités de la santé publique et des programmes en milieu scolaire. On ne peut en dire autant de l'immunisation de la population adulte. En effet, pour les adultes, il n'existe pas de « point de contrôle » qui créerait l'occasion d'administrer les vaccins requis; selon le Rapport national sur l'immunisation au Canada, 2006, la plupart des adultes canadiens sont sous-immunisés dans le

cas de tous les vaccins. On a déjà proposé que le moment opportun de discuter de ce volet de la santé préventive soit vers l'âge de 50 ans, lorsque commencent les épreuves de dépistage des cancers du côlon et du sein, entre autres.

Cette pratique n'est pas encore établie au Canada; par conséquent, lorsque les patients ont besoin de traitements qui risquent de compromettre le système immunitaire, les médecins spécialistes qui prescrivent ces traitements ne peuvent présumer que la vaccination a bel et bien été renouvelée comme il se doit. Lors de l'instauration d'un traitement, la

question suivante se pose donc : « Qui est responsable de vérifier que les vaccins ont été administrés? » Bien que ce soit en général le médecin de famille qui soit chargé de conseiller ses patients en matière de vaccination, les spécialistes qui instaurent un traitement immunosuppresseur partagent une partie de la responsabilité de discuter de la vaccination et de veiller à ce que le patient reçoive les vaccins pertinents avant d'entreprendre le traitement. Lors de la réunion scientifique annuelle de la SCR en 2013, les rhumatologues ont répondu à un sondage sur la vaccination. Les résultats montrent que même si la majorité des rhumatologues interrogés considère que la discussion sur la vaccination est importante, elle ne s'inscrit pas dans les pratiques courantes. Parmi les raisons citées pour expliquer cette lacune, les rhumatologues ont souligné nombreuses autres explications à donner au patient sur le diagnostic et les choix de traitement, la trop abondante information que doit absorber le patient, le manque de temps et de soutien infirmier. Bien qu'il importe de souligner que la vaccination de l'adulte ne joue pas un rôle aussi important dans la prévention des maladies que la vaccination de l'enfant, elle contribue de façon importante à atténuer la gravité des maladies chez l'adulte, ainsi qu'à réduire les taux de morbidité et de mortalité. Les statistiques récentes sont fort éloquantes : le taux des décès attribuables à des maladies évitables par la vaccination est 100 fois plus élevé chez les adultes que chez les enfants.

Quelle est la situation dans la population à risque?

Aux fins d'une étude de cohorte rétrospective, on a répertorié une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés de 66 ans et plus à l'aide d'une base de données administrative sur la santé en Ontario pour la période allant du 1^{er} avril 1992 au 1^{er} mars 2010. Au moment de leur inclusion dans l'étude, tous les patients devaient avoir été traités au moins une fois par un antirhumatismal modifiant la maladie (ARMM), par un médicament biologique ou par un glucocorticoïde pour la voie orale. Les taux d'infection se sont révélés plus élevés dans cette population que dans la population générale, et les taux d'incidence les plus élevés touchaient la pneumonie bactérienne, le zona et les infections de la peau ou des tissus mous. Lorsque les vaccins ne sont pas administrés avant le traitement par des immunosuppresseurs, le patient déjà vulnérable n'est pas protégé contre les infections. La conséquence d'être atteint d'une pneumonie ou du zona est plus grave que le fardeau de l'infection même, car les patients doivent interrompre leur traitement principal jusqu'à la résolution de l'infection. Ils sont ainsi exposés à un risque de rechute de la maladie traitée par l'immunosuppresseur; dans le cas des ARMM biologiques, l'omission de doses de médicament risque d'accroître l'immunogénicité, de réduire l'efficacité du traitement et d'augmenter les effets indésirables. Des patients ont

décrit la perte de la rémission et un plus lourd fardeau de la maladie chronique bien après la résolution de l'infection secondaire. Dans une clinique de Hamilton, Ontario, où on administre des ARMM biologiques, six cas de zona ont été diagnostiqués en moins d'un mois et dans tous les cas, on a dû interrompre le traitement de fond. La névralgie post-herpétique (NPH) et les poussées d'arthrite ont eu de graves conséquences pour ces patients. Aucun de ces six patients n'avait reçu le vaccin contre le virus varicelle-zona (VZV) ni n'avait eu une discussion sur la vaccination avec médecin avant le début du traitement immunosuppresseur.

La pneumococcie invasive causée par la bactérie *Streptococcus pneumoniae* entraîne le plus haut taux d'incidence chez les jeunes patients ainsi que chez les patients âgés de plus de 50 ans; le risque de décès causé par la pneumococcie invasive augmente en fonction de l'âge. Durant sa vie, un patient court un risque de 30 % d'être atteint du zona et ce risque aussi s'accroît avec l'âge. Le plus inquiétant est le pourcentage de patients qui souffrent de NPH pendant plus d'un an; des données probantes montrent que les taux passent de 15 % chez les patients âgés de 50 ans à 40 % chez ceux âgés de 70 ans et plus. Par conséquent, il nous faut répondre non pas à une mais à deux questions : « Quel est le coût de la vaccination? » et « Quel est le coût de l'absence de vaccination? »

Un appel à l'action

La SCR a publié des lignes directrices pour l'emploi optimal des vaccins avant et pendant le traitement par des ARMM classiques et biologiques. En 2013, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a mis à jour ses recommandations touchant les patients immunodéprimés. Toutefois, pour être efficaces, les recommandations doivent être mises en pratique. Au Charlton Centre for Specialized Treatment à Hamilton, Ontario, Mme Carolyn Whiskin et le Dr Jay Keystone ont élaboré un protocole fondé sur ces recommandations; ce protocole est entré en vigueur en avril 2013. Depuis, tous les médecins qui orientent leurs patients à cette clinique reçoivent les versions imprimées et électroniques du protocole (voir l'Annexe I). La directrice des programmes de pharmacie de la clinique, madame Carolyn Whiskin, a ensuite rencontré chaque médecin orienteur pour discuter de l'intégration du protocole dans leurs pratiques cliniques. Certains rhumatologues ont intégré les recommandations du protocole à leur note d'orientation au médecin de premier recours; en outre, ils remettent maintenant un exemplaire au patient pour qu'il puisse le remettre à son médecin traitant lors de la prochaine consultation. D'autres spécialistes ont inclus une discussion à propos de la vaccination dans la liste de vérification à l'intention de leurs nouveaux patients; ils ont également inclus ce sujet dans les dossiers médicaux électroniques. Par ailleurs, des rhumatologues ont

Annexe 1



Vaccine Protocol For Patients Receiving Immunosuppressant Therapy

Vaccines administered *prior* to the initiation of immunosuppressant therapy (including DMARDs) reduce the risk of infection in patients with inflammatory arthritis (RA, PsA, AS), crohn's/ulcerative colitis, psoriasis and all other autoimmune diseases. To offer maximum protection and prevent interruption of treatment, *all* vaccines should ideally be administered 4 weeks (2 weeks minimum) prior to the initiation of treatment.

For patients *already* receiving immunosuppressant treatment, vaccination with inactivated vaccines is recommended **even though the benefit may be reduced.**

Live vaccines are not recommended during active treatment and **should be administered 4 weeks prior to treatment or 3 months after the discontinuation of therapy** (see Special Considerations: Live Vaccines).

Recommended Protocol Prior to Starting Immunosuppressive Therapy

Vaccine	Notes
Pneumococcal **Conjugate vaccine *Polysaccharide vaccine	Pevnar 13 (conjugate vaccine) should always be given first followed by Pneumovax (polysaccharide vaccine) at least 8 weeks later to cover remaining serotypes. Pevnar 13 does not require a booster. NOTE: If Pneumovax has been given previously, administer Pevnar 13 at least 1 year later. A second dose of Pneumovax is recommended 5 years after the first dose
**Herpes zoster (shingles)	Approved for those over 50 especially for high risk patients. Higher risk of shingles has been noted in patients with autoimmune diseases. As a live vaccine, herpes zoster (Zostavax) is administered 4 weeks prior to administering immunosuppressant therapy, or 3 months after discontinuation. Herpes zoster vaccine may be administered to individuals on anti-TNF biologics on a case by case basis after review with an expert in immunodeficiency (NACI recommendation B, fair.)
* Influenza	Annual immunization recommended.

Vaccinations to be considered for all adults regardless of immunosuppressant therapy

In addition to the vaccines listed below, all practitioners must ensure all adults have had their primary childhood vaccinations. (ie. MMR). In some at risk patients a booster of Meningococcal vaccine is suggested (students and military living in residential accommodations and African travel).

Vaccine	Notes
*Hepatitis A and B	Suggested for high risk patients due to occupation, travel, liver disease, sexual behaviour, illicit drug use or blood transfusions.
* Tetanus/Diphtheria/Pertussis (Tdap)	Suggested as a one- time booster in place of a Td dose.
* Tetanus/Diphtheria (Td)	Given every 10 years to all adults.

* These vaccinations may be funded by the Ontario government based on medical condition, illicit drug use or sexual behaviour

** These vaccinations are not funded by the Ontario government for adults. Private insurers may cover this expense.

Special Considerations: Live Vaccines

- Live vaccines include MMR, varicella, herpes zoster, **FluMist** (nasal influenza vaccine), yellow fever and oral typhoid, BCG and rotavirus
- Live Vaccine Administration - There are no contraindications to giving multiple vaccines at the same clinic visit. Two or more live virus vaccines may be given at the same visit, or if this is not possible, separated by a period of at least 4 weeks.
- Live vaccines are not recommended in combination with the following medications except as noted below with the herpes zoster (shingles) vaccine:
Azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, leflunomide, mercaptopurine, methotrexate and all biologic DMARDs
- Corticosteroid therapy is not a contraindication to administering a live vaccine when steroid therapy is short-term (i.e., less than 14 days) ; or a low-to-moderate dose (less than 20 mg of prednisone or equivalent per day for an adult) ; or long-term, alternate-day treatment with short-acting preparations; or maintenance physiologic replacement therapy; or administered topically, inhaled, or locally injected (e.g., joint injection).

NOTE: Herpes zoster (shingles vaccine) may be administered to individuals on anti-TNF biologics on a case by case basis (see chart on previous page) and given with the following medications provided that the drug doses are less than:

- Methotrexate 0.4mg/kg/week
- Azathioprine 3mg/kg/day
- 6-Mercaptopurine 1.5mg/kg/day

- Live vaccines can be given in combination with:
Gold preparations, hydroxychloroquine and sulfasalazine

This immunization protocol was developed by Carolyn Whiskin, RPh, BScPhm, NCMP in consultation with Dr Jay Keystone, MD, MSc (CTM), FRCPC for the Charlton Centre for Specialized Treatments. This project was supported by educational grants from Pfizer Canada and Merck & Co., Inc. If you are interested in utilizing this document for your own clinic, please contact the Centre at 905-526-7306 or JFriedrich@charltoncentre.com.

© Charlton Centre for Specialized Treatments Inc., 2013.

References:

Bombardier, C., Hazlewood, G., Akhavan, P., Schieier, O., Dooley, A., Haraoui, B., Khraishi, M., Leclercq, S.A., Legare, J., Mosher, D.P., Pencharz, J., Pope, J.E., Thomson, J., Thorne, C., Zummer, M., Gardam, M., Askling, J. & Bykerk, V. (2012). Canadian rheumatology association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II safety. *The Journal of Rheumatology*; 39 (8), 1583-1602.

Centre for Disease Control & Prevention (2012). Use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly Report (MMWR)*; 61 (40), 816-819.

Dao, K. & Cush, J (2012). A vaccination primer for rheumatologists. *Drug Safety Quarterly (DSQ)*, 4(1). This article and the information provided on specific medication administration with live vaccines are from the American College of Rheumatology website retrieved from:

http://www.rheumatology.org/publications/dsq/dsq_2012_01.pdf

National Advisory Committee on Immunization (2012). *Canadian Immunization Guide*, (Evergreen Edition). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada. Retrieved from:

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-eng.php>

Ontario Ministry of Health and Long Term Care (2011). Publicly funded immunization schedules for Ontario- August 2011. Accessed from:

<http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/immunization/docs/schedule.pdf>

décidé de prescrire les vaccins non remboursés par les régimes publics (p. ex. le vaccin antipneumococcique conjugué [PPV13] et le vaccin contre le VZV), car ces deux vaccins sont fortement recommandés dans le cas des patients candidats au traitement par les ARMM biologiques. Dans des conditions idéales, la discussion à propos des vaccins devrait avoir lieu à l'annonce du diagnostic au lieu d'être reportée au moment où le médecin prescrira un ARMM biologique. Au Charlton Centre, les patients sont interrogés sur leur statut vaccinal lorsqu'ils reçoivent une ordonnance pour un ARMM biologique. Si cette discussion a été omise, une autre occasion se présentera pour administrer les vaccins requis en attendant que la demande de remboursement soit traitée. Lorsque le médecin spécialiste qui prescrit le traitement immunosuppresseur et le patient le demandent, la clinique envoie le protocole de vaccination et une lettre d'accompagnement au médecin traitant.

Même si certains cabinets de rhumatologues ont quelque peu tardé à adopter le protocole, d'autres rhumatologues qui ne mentionnaient jamais la question des vaccins en sont venus à renseigner tous leurs patients et à faire le suivi auprès de leurs médecins traitants. Aucun régime d'assurance médicaments provincial ne rembourse le coût du vaccin contre le VZV; même s'il confère un bienfait chez l'enfant, le vaccin PPV13 est remboursé seulement dans le cas des patients à risque, et ce, à travers le Canada. Soulignons toutefois que les règlements provinciaux sont régulièrement réévalués. Étant donné que certains vaccins entraînent des frais pour le patient, la décision de poursuivre la vaccination revient au patient, car seulement 30 % des régimes privés remboursent ces frais.

La prévention des maladies infectieuses par la vaccination des patients immunodéprimés est logique du point de vue biologique, car une réduction du risque relatif confèrera le plus grand avantage dans un groupe ayant d'emblée un risque d'infection élevé. Cela étant dit, le risque d'infection ainsi que les réponses aux vaccins chez un patient donné sont déterminés par de nombreux facteurs reliés aussi bien à la maladie qu'aux médicaments. En fait, pour ce qui touche le risque d'infection, des données probantes ont montré que la maladie active pourrait jouer un rôle plus important que le traitement par les ARMM chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, la maîtrise de la PR par le traitement immunosuppresseur pourrait de manière un peu paradoxale se révéler le seul et le plus important facteur de réduction du risque d'infection.

Des études multicentriques devront être réalisées pour évaluer les effets cliniques de la vaccination chez les patients immunodéprimés. Des études sur l'immunogénicité des vaccins chez ces patients seront certainement pertinentes, mais il sera encore plus important de mener des études de suivi clinique de longue durée auprès d'un très grand nombre de patients pour déterminer les taux d'incidence des infections.

Le moment est venu d'agir. Le rôle des rhumatologues prend une nouvelle ampleur et l'emploi des médicaments immunosuppresseurs ne peut se faire sans que le patient soit non seulement parfaitement informé, mais aussi vacciné de manière optimale pour réduire le risque inhérent et évitable. À la lumière des lignes directrices du CCNI et de la SCR en matière de vaccination, force est de reconnaître que la norme de soins au Canada comprend la prévention énergique des infections chez les patients immunodéprimés. Nous avons la responsabilité de promouvoir et de faciliter la vaccination et, ultimement, de vacciner nos patients si nous voulons obtenir les résultats thérapeutiques qui modifient l'évolution de la maladie chez nos patients adultes à risque.

Lectures suggérées :

1. Ruibin LG, Levin MJ, Ljungman P, et coll. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):309-18.
2. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1):53-61.
3. Agence de 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-phac/HP40-92-2014-fra.pdf

*Carolyn Whiskin, R. Ph., B. Sc. Phm
Directrice du programme de pharmacie,
Charlton Centre For Specialized Treatment
Hamilton, Ontario*

*Derek Haaland, M.D., M. Sc., FRCPC
Professeur adjoint de clinique, Université McMaster
Divisions de l'immunologie clinique, d'allergie et de rhumatologie
Shanty Bay, Ontario*

*William G. Bensen, M.D., FRCPC
Professeur de clinique,
Division de rhumatologie, Département de médecine,
Université McMaster
Hamilton, Ontario*

*Vivien Brown, M.D., C.M., CCFP, FCFP, NCMP
Professeure adjointe,
Département de médecine familiale et communautaire,
Université de Toronto
Vice-présidente, Affaires médicales,
Medisys Corporate Health
Toronto, Ontario*