



Quelles prophylaxies anti-infectieuses pour nos patients ?

JEUDI 3 AVRIL 2025

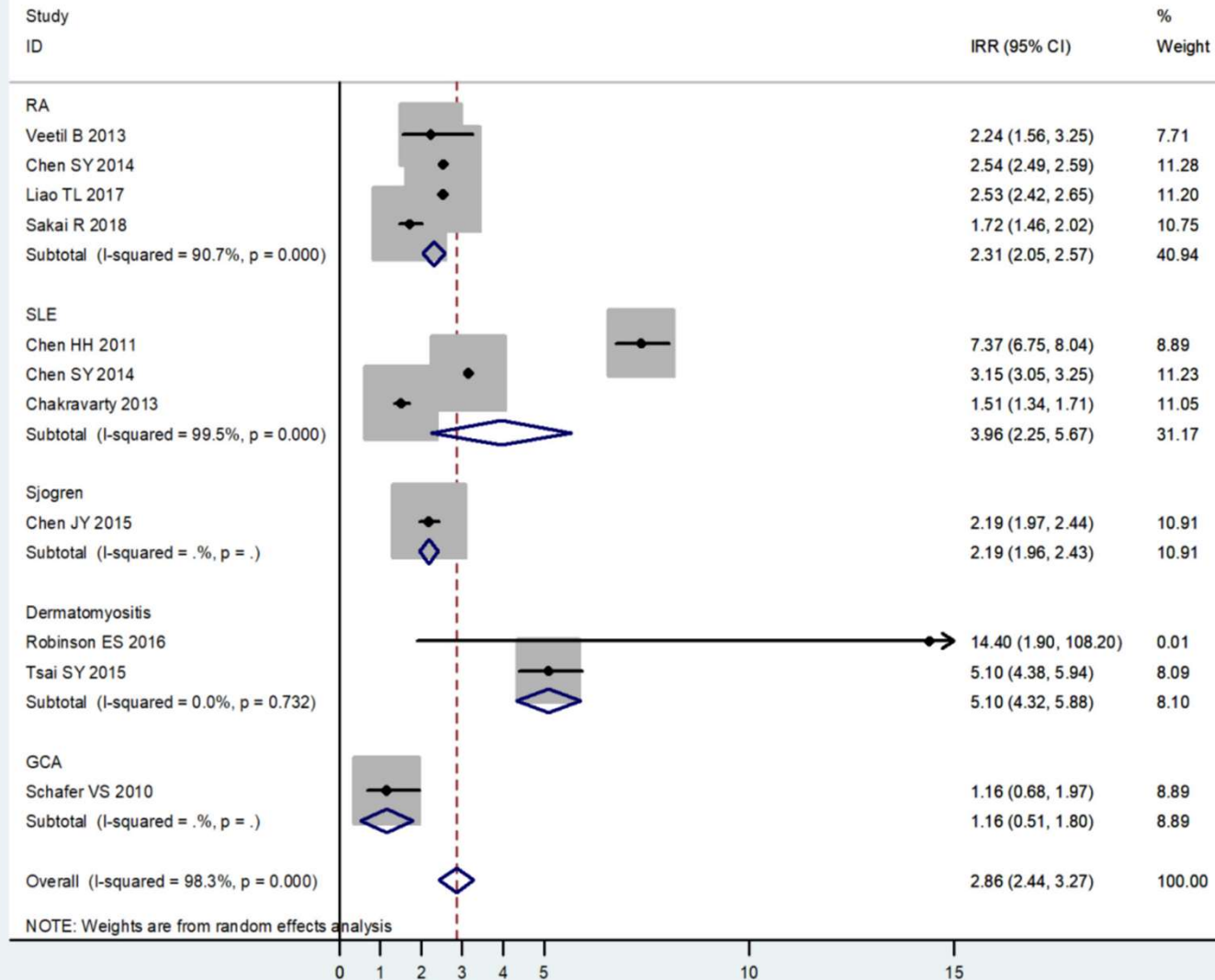


La vaccination anti Zona le vaccin recombinant

Tiphaine Goulenok
Médecine interne, Hôpital Bichat
Centre de compétences maladie rare

- Financement par la filière FAI2R : projet PAPILLOVAX
- Liens d'intérêt: Advisory board, présentation (GSK), Bourse (MSD)

Zona: un sur-risque



Comparé à la population générale

Maladies autoimmunes

RR 2.9

(95% CI 2.4 to 3.3),
11 études,
n=762 553 patients.

CGA

RR 1.22

(95% CI 0.71, 2.08)
N=204

**Non évaluée dans les
vascularites nécrosantes**

Furer RMD 2019

Des recommandations internationales ...



Arthritis Care & Research
Vol. 75, No. 3, March 2023, pp 449–464
DOI 10.1002/acr.25045
© 2023 American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

Anne R. Bass,¹ Eliza Chakravarty,² Elie A. Akl,³ Clifton O. Bingham,⁴ Leonard Calabrese,⁵

Recommendation

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Victoria Furer^{1,2}, Christien Rondaan,^{3,4} Marloes W Heijstek,⁵
Nancy Agmon-Levin⁶, Sander van Assen,⁷ Marc Bijl,⁸ Ferry C Breedveld,⁹
Raffaele D'Amelio,¹⁰ Maxime Dougados¹¹, Meliha Crnkic Kapetanovic¹²,
Jacob M van Laar¹³, A de Thurah¹⁴, Robert BM Landewé^{15,16},
Anna Molto¹¹, Ulf Müller-Ladner,¹⁷ Karen Schreiber,^{18,19} Leo Smolar,²⁰ Jim Walker,²¹
Klaus Warnatz,²² Nico M Wulffraat²³, Ori Elkayam^{1,2}

5. Herpes zoster vaccination may be considered in high-risk patients
with AIIRD.

2b

... aux récentes recommandations nationales

et à la mise à disposition !

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

Recommandations
vaccinales contre le
Zona. Place du
vaccin Shingrix

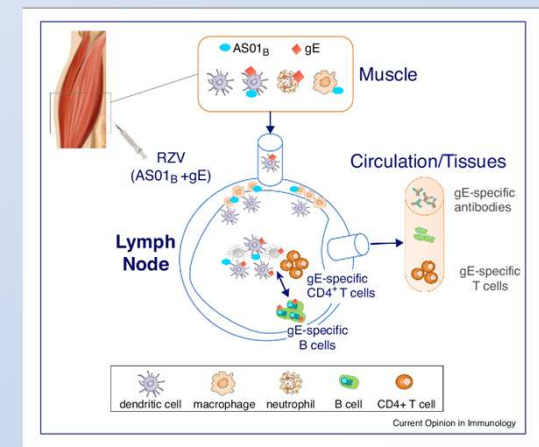
Validé par le Collège le 29 février 2024

Le vaccin Shingrix permet **d'élargir la population pouvant bénéficier d'une vaccination contre le zona** aux :

- Personnes de 18 ans et plus immunodéprimées telles que :
 - les PVVIH ayant un compte de CD4+ ≥ 200 cellules/ μ L,
 - les adultes ayant reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de CSH,
 - les patients atteints d'une tumeur solide,
 - les patients atteints d'hémopathies malignes.
- Patients âgés de 18 ans et plus présentant un diagnostic de polyarthrite, de lupus érythémateux, de maladie inflammatoire de l'intestin ou atteints d'autres conditions médicales qui peuvent entraîner un risque accru de

Un vaccin évalué chez les immunodéprimés et dans les maladies autoimmunes

- Vaccin recombinant avec adjuvant
- Antigène glycoprotéine E du VZV
- pas de CI chez l'ID
- Immunogénicité conservée chez l'ID



Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Jin Kyun Park*, Miriam Kim*, Ji In Jung, Ju Yeon Kim, Heejin Jeong, Jun Won Park, Kevin L Winthrop, Eun Bong Lee

Lancet Rheumatol 2024

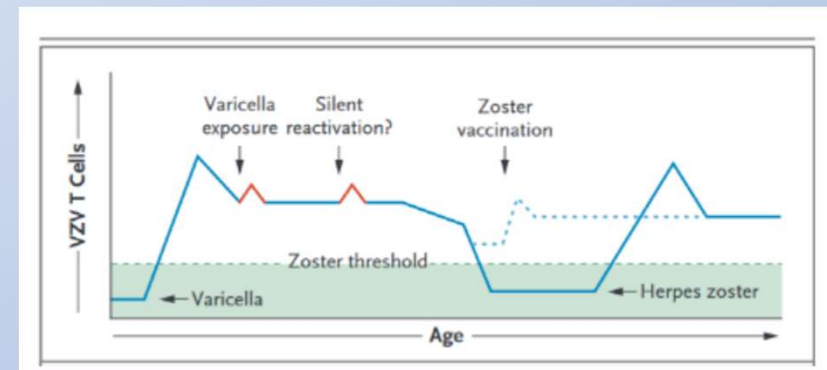
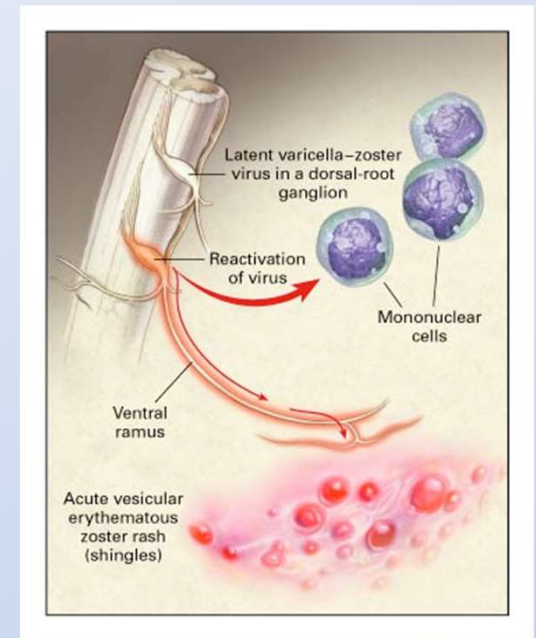
CLINICAL SCIENCE

Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial

Chi Chiu Mok ¹, Kwok Hung Chan, ² Ling Yin Ho, ¹ Yim Fong Fung, ² Wai Fong Fung, ² Patrick Chiu Yat Woo ²

Efficacité vaccinale

- Diminution du risque de Zona de 83,9% chez > 70 ans
- Diminution du risque de Zona de 96,2% chez > 50 ans
- EV également chez ID (39-69%)
 - MICI
 - Allogreffés
 - Cancers solides
 - SOT
 - RIC
 - SLE
- Efficacité sur les hospitalisations
- Durée efficacité évaluée jusqu'à 7 ans



Algies post zostériennes

Efficacité vaccinale sur

- Le taux de survenue
- Hospitalisations
- Qualité de vie

**Immunocompétent
plus de 50 ans**

**Immunocompétent
plus de 50 et 70 ans**

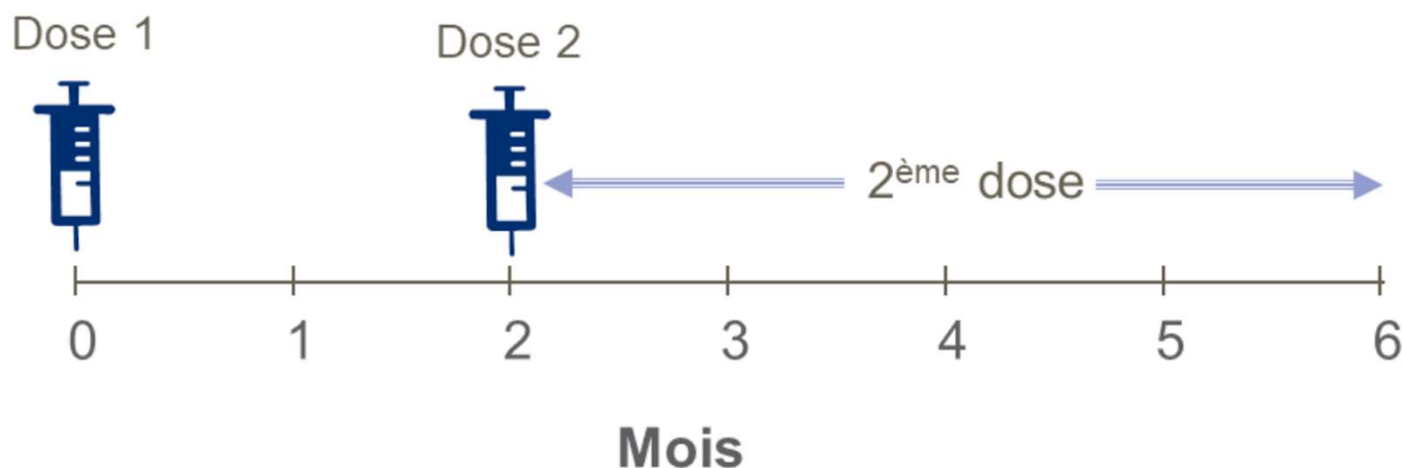
Allogreffé

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ*	Taux d'incidence pour 1000 personnes- années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ	Taux d'incidence pour 1000 personnes- années	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	100 [77,1 ; 100]
50-59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	100 [40,8 ; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	100 [55,2 ; 100]
60-69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	100[†] [< 0 ; 100]
ZOE-50 et ZOE-70 groupées***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	88,8 [68,7 ; 97,1]
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	93,0 [72,4 ; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	71,2[†] [< 0 ; 97,1]
Zoster-002**** (receveurs d'une GCSH autologue*)							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5 ; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0[†] [< 0 ; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4 ; 99,8]

Tolérance

- **Réaction locale:** L'adjuvant (non aluminium) conduit à une augmentation de réaction locale
- **Guillain Barré:**
 - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de 2018
 - Les cas de SGB potentiellement associés à la vaccination variaient entre 3,3 et 6,3 cas par million de vaccinés.
- **Pas d'EIG ni décès**
- **Aucune différence de fréquence de survenue d'événements indésirables entre les adultes immunocompétents et immunodéprimés**

Schéma de vaccination



- Le schéma de primovaccination consiste en l'administration de **deux doses**, avec un **intervalle de deux mois entre chaque dose**. Si besoin, l'intervalle peut être compris entre **deux et six mois**.

L'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois si nécessaire avant l'initiation d'une thérapie immunosuppressive.

- Il n'est pas nécessaire de recommencer la série vaccinale en cas de dépassement du délai de six mois.
- À ce jour, la nécessité de dose de rappel après la primovaccination avec Shingrix n'a pas été établie.

Recommandations vaccinales contre le Zona

Patient ayant des **antécédents de zona** ou de **vaccination par Zostavax**

Un schéma complet avec le vaccin Shingrix, après un **délai d'au moins un an**

Dans des situations particulières, comme en cas d'induction d'une **immunosuppression** ou lors d'épisodes de **zona à répétition**

Administration du vaccin **dès la guérison du zona**

Patient devant initier une **thérapie immunosuppressive**

Vacciner avant le début de la thérapie immunosuppressive le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée **idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement** (**intervalle entre les deux doses réduit à un mois**)



Factors associated with pneumococcal immunisation among hospitalised elderly persons: A survey of patient's perception, attitude, and knowledge

I. Ridda^{a,b,*}, C. Motbey^b, L. Lam^{b,d}, I.R. Lindley^{b,c},
P.B. McIntyre^{a,b,d}, C.R. MacIntyre^{a,b,d}

La conviction du soignant est suivie dans
81% des cas par les patients

Annexes

Acceptance of VZV vaccination

analyse multivariée (n=723 IMiD, 30% vasculitis)

Soumis

	OR	IC	P value	OR	IC	P value
Women	1.49	[1.015 ; 2.1962]	ns	1.18	[0.767128, 1.80649]	0.455
> 65	2,37	[1.69015 ; 3.33131]	0.0000007	1.53	[1.04369, 2.23238]	0.029
No Treatment	0.65	[0.443093 ; 0.947925]	0.027			
Previous corticosteroid	1.33	[0.966766 ; 1.83893]	0.094			
Previous Immunosuppressive drugs	1.19	[0.828216 ; 1.70729]	0.397			
Current corticosteroid	1.56	[1.11683 ; 2.18847]	0.011	1.16	[0.790123, 1.69613]	0.452
Current Immunosuppressive drugs	1.42	[0.996894 ; 2.0318]	0.063	1.15	[0.767682, 1.73746]	0.489
Previous history of Herpes zoster	1.91	[1.34195 ; 2.71065]	0.0004	1.91	[1.30573, 2.79327]	0.0008
Previous VZV vaccination	4.97	[1.23027 ; 20.0442]	0.021	4.13	[0.940813, 18.1269]	0.060
Influenzae vaccination	4.09	[2.79577 ; 5.9751]	9 10 ⁻⁹	2.47	[1.5935, 3.82122]	5.1618e-05
COVID vaccination	3.45	[2.42255 ; 4.92489]	10 10 ⁻¹²	2.13	[1.41753, 3.20336]	0.0003

Covid

mRNA JN.1 30µg/dose



DGS-URGENT

DATE : 17/09/2024

REFERENCE : DGS-URGENT N°2024_17

TITRE : CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LE COVID-19 A L'AUTOMNE 2024

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé, la vaccination contre le Covid-19 est recommandée, chaque année, à l'automne, pour les personnes à risque de forme grave, sur le modèle de la campagne de [vaccination contre la grippe](#).

Il est fortement recommandé aux personnes les plus à risque de forme grave de recevoir une dose de vaccin à l'automne afin de maintenir leur [immunité](#) face au virus du Covid-19 à un niveau élevé, notamment aux :

- personnes âgées de 65 ans et plus ;
- personnes incluant nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes atteintes de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie ([hypertension artérielle](#) compliquée, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, [diabète](#), [obésité](#), cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- personnes immunodéprimées ;
- [femmes enceintes](#) ;
- résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et unités de soins de longue durée (USLD) ;
- personnes à très haut risque de forme grave selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec les équipes soignantes ;
- personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médico-social.

Associer covid + grippe

ID

Plus de 65 ans

Comorbidités

Résident d'EHPAD

Campagne prolongée jusqu'au 28 février 2025

VRS c

Plateforme	Nom	Phase 3	Efficacité (critère primaire)	Tolérance
Sous-unitaire bivalent	RSVpre-F	RENOIR	66.7-85.7%	Profil acceptable
Sous-unitaire + Adjuvant (AS01)	RSVpre-F3	AReSVi	82.6%	Profil acceptable
ARNm	mRNA-1345	CONQUER-RSV	82.4-83.7%	Profil acceptable

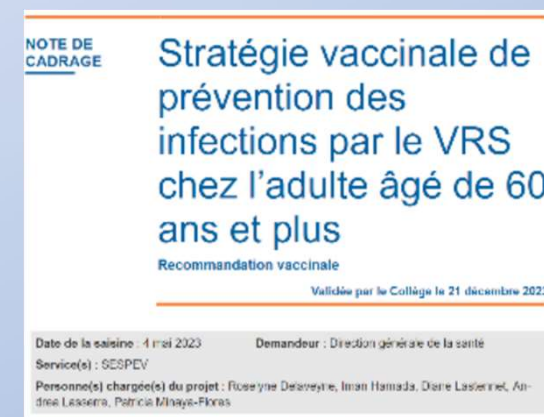
Aucune étude clinique n'a été menée pour comparer l'efficacité de ces vaccins. Les résultats de chaque étude doivent être interprétés de manière indépendante.

Vaccination saisonnière

les personnes âgées de 75 ans et plus,

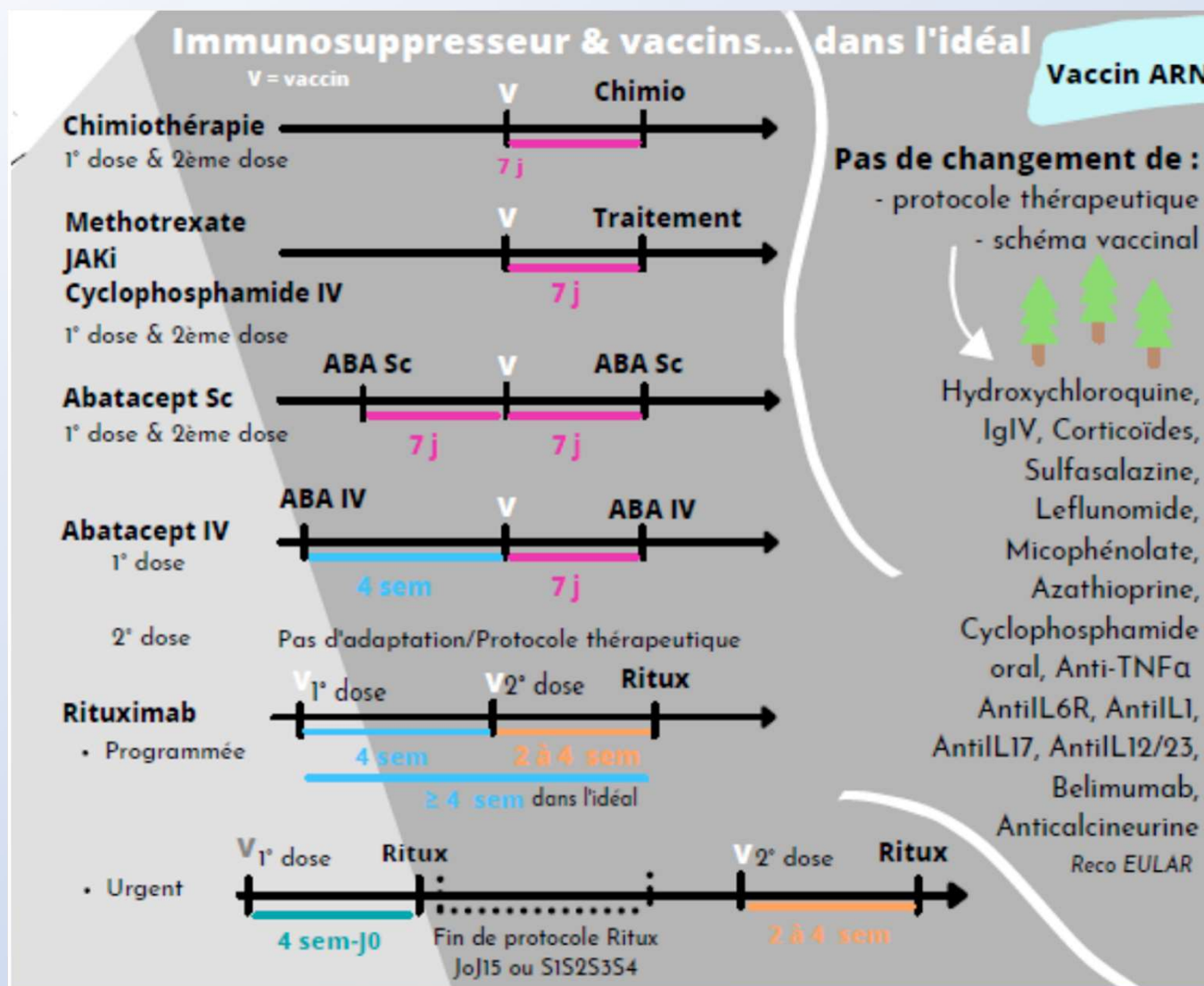
les personnes âgées de 65 ans et plus

présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (insuffisance cardiaque)



Non évalué chez ID...

Timing



Vaccination contre le pneumocoque : intérêt de schémas différents chez l'immunodéprimé ?

Benjamin Terrier
Médecine Interne
Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares
Hôpital Cochin, Paris, France

Contexte scientifique

- **Risque accru d'infections**, notamment d'infections invasives à pneumocoque, **chez les patients recevant des glucocorticoïdes et du rituximab (RTX)**
- **Réponses vaccinales** contre la grippe, le *Streptococcus pneumoniae* et le SARS-CoV-2, **fortement altérées sous traitement par RTX**
- **Nécessité de développer des stratégies vaccinales anti-pneumococciques renforcées** pour augmenter la réponse immunitaire et la protection des patients chez les patients traités par RTX, en particulier ceux atteints de **vascularites associées aux ANCA (VAA)**

Stratégies innovantes de vaccination anti-pneumococcique chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA recevant du rituximab : essai contrôlé randomisé multicentrique (PNEUMOVAS)

Benjamin Terrier, Laura Richert, Grégory Pugnet, Olivier Aumaître, Olivier Moranne, Elisabeth Diot, Alexandre Karras, Fabrice Bonnet, Claire De Moreuil, Eric Hachulla, Thomas Le Gallou, Céline Lebas, François Maurier, Cédric Rafat, Maxime Samson, Jean-François Augusto, Grégoire Couvrat-Devergne, Cécile Jassen, Thierry Martin, Thomas Quemeneur, Pierre-Louis Caron, Cécile-Audrey Durel, Khalil El Karoui, Aurélie Grados, Mathieu Puyade, Marc Ruivard, Yurdagul Uzunhan, Jean-François Viallard, Xavier Puéchal, Loïc Guillevin, Noémie Huchet, Hendy Abdoul, Carine Bellara, Frédéric Batteux, Odile Launay

Patients et méthodes

Essai prospectif, multicentrique randomisé, contrôlé, ouvert, de phase 2, comparant deux stratégies innovantes "renforcées" de vaccin anti-pneumococcique au schéma de vaccination standard chez des patients atteints de vascularites associées aux ANCA (VAA) recevant un traitement par rituximab (RTX) (NCT03069703)

Critères d'inclusion :

- Patients adultes
- VAA nouvellement diagnostiquée ou en rechute
- Maladie active (BVAS ≥ 3)
- RTX en traitement d'induction (375 mg/m²/semaine x 4)

Patients et méthodes

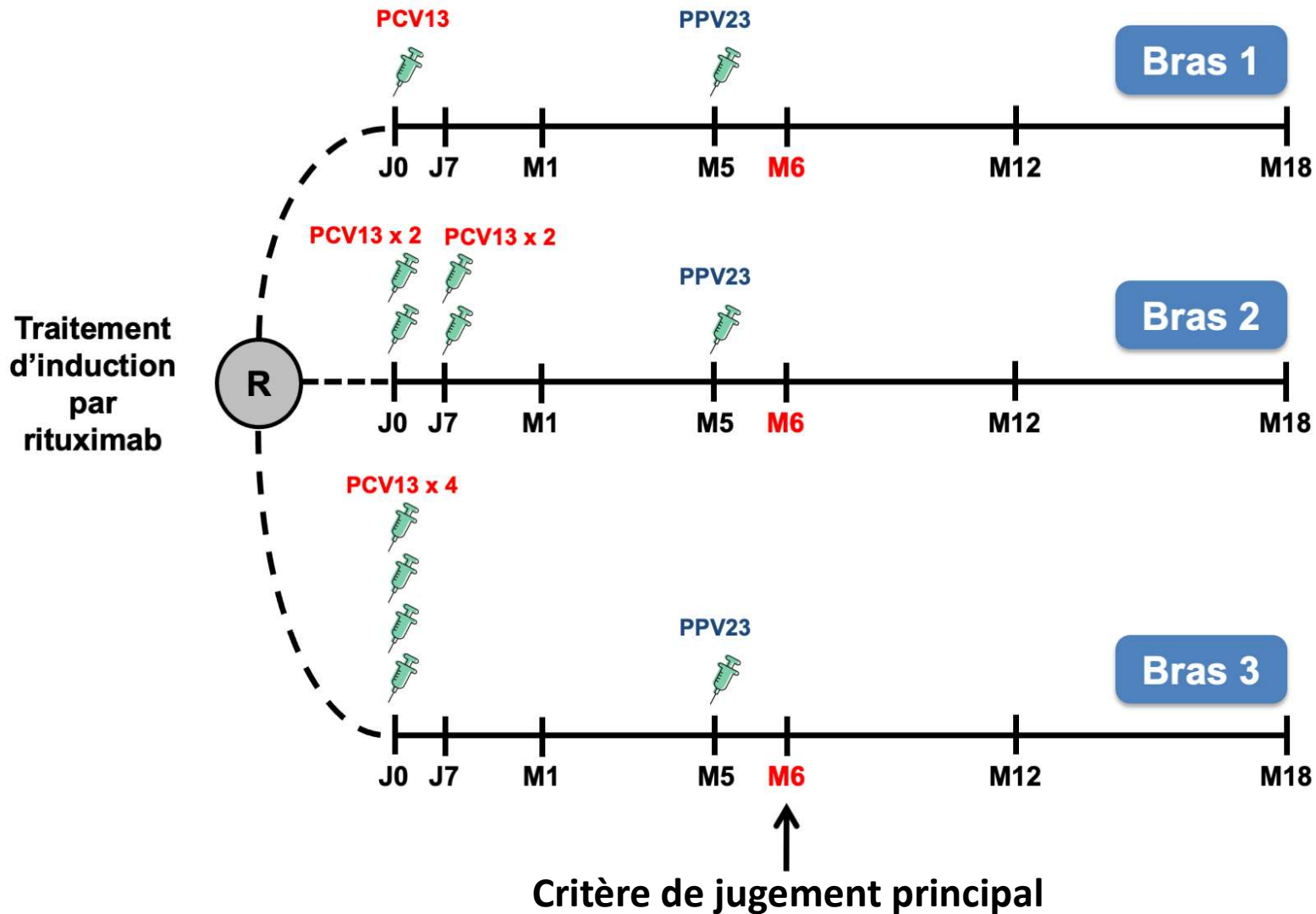
Patients randomisés selon un ratio 1:1:1 dans 3 bras parallèles pour revoir le PCV13 dans les 2 jours avant ou après le 1^{er} RTX :

- **Bras 1 :** Régime standard associant une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) au jour 0 (J0) suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent (PPV23) au mois 5 (M5)
- **Bras 2 :** Double dose de PCV13 à J0 et J7 suivie d'une dose de PPV23 au M5
- **Bras 3 :** Quadruple dose de PCV13 à J0 suivies d'une dose de PPV23 à M5

Critère de jugement principal :

- Réponse anticorps à M6 contre les 12 sérotypes communs aux vaccins PCV13 et PPV23, selon quatre catégories ordonnées de réponse ELISA : réponse anticorps positive contre 0-3, 4-6, 7-9, ou 10-12 sérotypes
- Une réponse positive par sérotype est définie par un titre ELISA d'IgG spécifiques ≥ 1 µg/mL et une multiplication par deux par rapport à J0

Déroulement de l'essai PNEUMOVAS



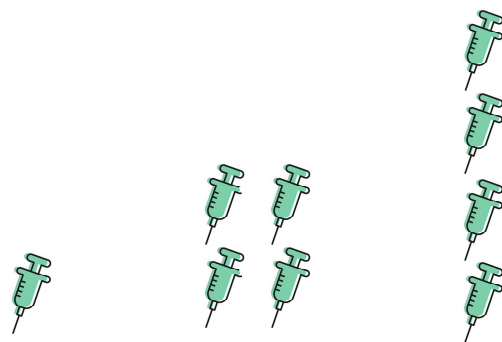
Critère de jugement principal:

Proportion de patients répondeurs à M6 contre les 12 sérotypes communs aux vaccins PCV13 et PPV23, selon quatre catégories de réponse ELISA : réponse contre 0-3, 4-6, 7-9, ou 10-12 sérotypes

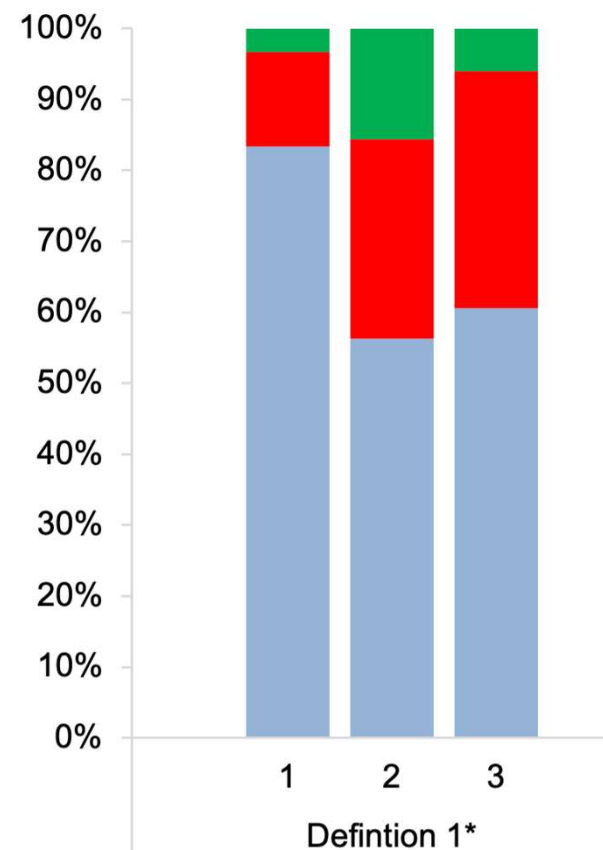
Critère de jugement principal

Réponse contre les 12 sérotypes selon les 4 catégories à M6

Dose de PCV13



Nb. sérotypes	Bras 1	Bras 2	Bras 3
0-3	83,3%	56,3%	60,6%
4-6	13,3%	28,1%	33,3%
7-9	3,3%	15,6%	6,1%
10-12	0%	0%	0%



■ Response against 0 to 3 serotypes ■ Response against 4 to 6 serotypes
■ Response against 7 to 9 serotypes ■ Response against 10 to 12 serotypes

Critère de jugement principal

Réponse contre les 12 sérotypes selon les 4 catégories à M6

Les patients du **bras 2** avaient significativement plus de chance de se retrouver dans une catégorie de réponse supérieure par rapport au régime standard après ajustement sur l'âge

pOR = 4,1 (IC 97,5 % 1,1-15,9, p=0,018)

Les patients du **bras 3** avaient une tendance à améliorer la réponse vaccinale sans atteindre la significativité

pOR = 3,1 (IC 97,5 % 0,8-11,9, p=0,062)

pOR = Odds ratio proportionnel

Tolérance

Variables	Population ITT modifiée (n=95)	Bras 1 (n=30)	Bras 2 (n=32)	Bras 3 (n=33)
Réactions locales, n (%)	78,8	87,5	77,3	77,3
Rougeur	29,3	14,3	29,4	35,3
Induration(s)	8,5	7,1	5,9	11,8
Oedème(s)	8,5	14,3	5,9	8,8
Douleur	43,9	64,3	47,1	32,4
Réactions générales, n (%)	21,2	12,5	22,7	22,7

Réactions locales et/ou systémiques dans les 7 jours suivant chaque vaccination, et tout EI lié ou pouvant être lié à la vaccination au cours des 6 premiers mois, **plus nombreuses dans les schémas renforcés**, mais réactions locales de grade 1 ou 2 principalement
Aucun EIG lié à la vaccination n'a été observé

Place du nouveau vaccin PREVENAR 20

PREVENAR 20 = vaccin pneumococcique conjugué et adjuvé
Induction d'une immunisation active contre 20 sérotypes
de *Streptococcus pneumoniae*

Nouveau schéma vaccinal = PREVENAR 20 selon un schéma à 1 dose, en remplacement de la séquence VPC 13 - VPP23

PREVENAR 20 indiqué chez :

- Patients immunodéprimés
- Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoque

Comparaison PCV20 et schéma antérieur

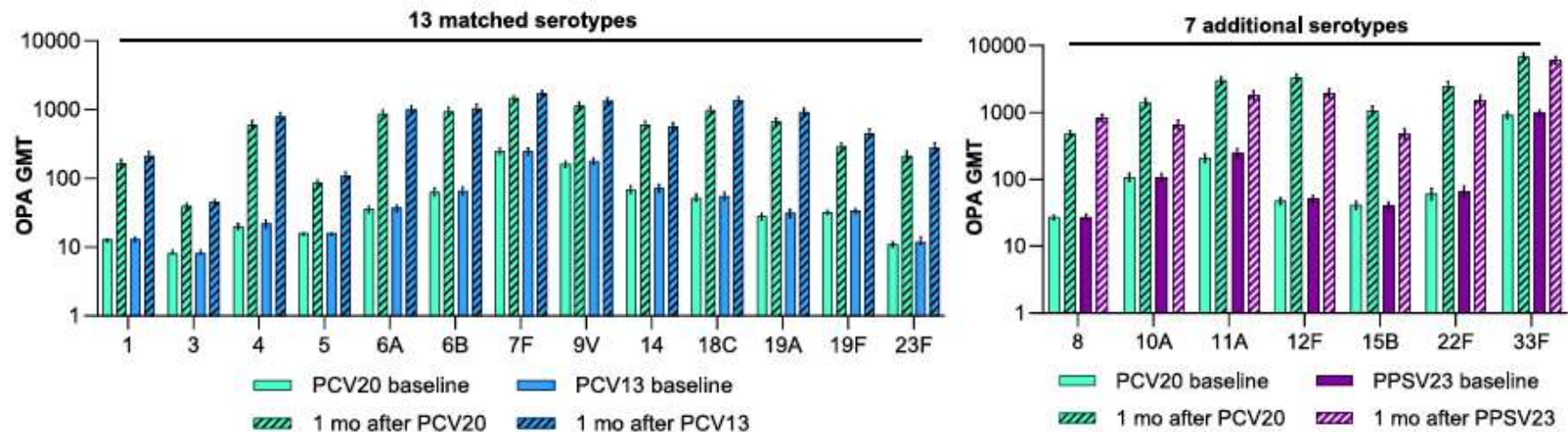
Etude de phase 3, randomisée et en double aveugle comparant l'immunogénicité du PCV20 chez des participants ≥ 60 ans

Randomisation entre :

- PCV20 puis 1 mois après du placebo
- PCV13 puis 1 mois après du PPSV23

1421 participants vaccinés

PCV20 non inférieur au PCV13 pour les 13 sérotypes appariés et au PPSV23 pour 6 des 7 sérotypes supplémentaires



Place du nouveau vaccin PREVENAR 20

Pour les personnes déjà vaccinées par VPC13 ou VPP23 ou par la séquence VPC13-VPP23, les recommandations vaccinales suivantes s'appliquent :

- Personnes ayant reçu une seule dose de VPC13 ou une seule dose de VPP23 : 1 dose de VPC 20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;



- Personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP23 : 1 dose de VPC 20 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection.



Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Xavier PUÉCHAL, MD, PhD

Centre de Référence d'Ile de France

Maladies systémiques auto-immunes rares

Hôpital Cochin,

Université Paris Cité

Paris

Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Etat de la question

Complications infectieuses : 1^{ère} cause décès dans 1^{ère} année après diagnostic de VAA (48 %)

Table 3 Causes of death within and after the first year of follow-up, respectively

Cause of death	<1 Year		>1 Year		Total (%)	
	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor
Active vasculitis	11 (18.6)	17 (28.8)	6 (8.1)	7 (9.5)	17 (12.8)	24 (18.0)
Pulmonary haemorrhage	6		2		8	
Infection	28 (47.5)	31 (52.5)	15 (20.3)	23 (31.1)	43 (32.3)	54 (40.6)
Pneumonia	15		8		23	
Sepsis	8		7		15	
CMV	2				2	
PCP	3				2	
Cardiovascular	9 (15.3)	11 (18.6)	19 (25.7)	21 (28.4)	28 (21.1)	32 (24.1)
Myocardial infarction	2		4		6	
Cerebrovascular accident	2		2		4	
Pulmonary embolus	2				2	
Sudden death	1		3		4	
Malignancy	0 (0)		16 (21.6)	18 (24.3)	16 (12.0)	18 (13.5)
Solid organ			12		12	
Haematological			4		4	
Miscellaneous	6 (10.2)		9 (12.2)		15 (11.3)	
Pulmonary fibrosis	3		3		6	
Unknown	5 (8.5)		9 (12.2)		14 (10.5)	
Total	59		74		133	

Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Etat de la question

- Prophylaxie de la pneumocystose généralement proposée comme une recommandation conditionnelle ou de faible intensité.
- Car les études chez les patients avec VAA ne fournissaient que des preuves limitées de l'efficacité de la prophylaxie de l'infection sous certains immunosuppresseurs.
- **Incidence estimée de la pneumocystose : 1,1 cas pour 100 personnes-années,**
= inférieure à celle d'autres infections graves telles que les infections bactériennes des voies respiratoires, des voies urinaires, du sang et de la peau.

Kronbichler A, Jayne DRW, et al. Eur J Clin Invest 2015

McGregor JG, et al. Nephrol Dial Transplant 2015

Thery-Casari C, et al. Autoimmun Rev 2020

Charlier C, et al. Ann Rheum Dis 2009

Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Facteurs de risque d'infection

- Âge élevé
- Insuffisance rénale ou dialyse
- Atteinte pulmonaire

- Intensité /dose cumulative du cyclophosphamide ; leuco-lymphopénie

=> diminution des durées d'administration du CYC

=> passage CYC PO à IV (PCP 30,4 % => 11,1 %)

- Intensité /dose cumulative des GC

=> Diminution des schémas de corticothérapie d'induction

Flossman O et al. Ann Rheum Dis 2011

Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Eur J Clin Invest 2015

Jayne DRW et al. N Engl J Med 2003

Guillevin L et al. Arthritis Rheum 1997

Adu et al. QJM 1997

De Groot et al. Ann Intern Med 2009

Walsh M et al. N Engl J Med 2000

Furuta S et al. JAMA 2021

Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Etudes prospectives

Etude rétrospective

Etudes prospectives contrôlées

Stegeman	TMP/SMX n=41	PBO n=40
Nbre médian d'infections	0,0	1,0
	P < 0,001	
Zycinska	TMP/SMX n=16	PBO n=15
Nombre médian par an infections	0,0	4,0
	P < 0,01	

Etude rétrospective

Type d'étude : UK et Autriche	Cohorte rétrospective
Nombre de GPA	134 (70 %)
Nombre de PAM	28
Nombre de GEPA	30
Traitement d'induction et d'entretien	GC + RTX
TMP/SMX en prophylaxie	73 (38 %)
Durée moyenne de la prophylaxie (mois)	15
RR de pneumocystose sous TMP/SMX	0,45 (0,23-0,88)
RR d'infection sévère sous TMP/SMX	0,30 (0,13-0,69)

Etude RAVE : TMS/SMX associée à une réduction du risque d'infection sévère dans le bras CYC/AZA et dans le bras

- Prophylaxie contre pneumocystose prévue pour tous dans le protocole
- 22 patients avec ≥ 1 infection sévère (CTCAE ≥ 3) pendant les 12 mois de l'étude
- 68 % infections respiratoires
- 82 % des infections sévères surviennent dans les 12 mois
- Pas de différence à l'inclusion entre les groupes avec ou 175 sans infection sévère sauf
- TMP/SMX pris dans le bras sans infection sévère : 94 % vs 73 % groupe avec (P = 0,005)

Probabilité d'infection sévère vs absence d'infection sévère sous TMP/SMX	GC + RTX	GC + CYC/AZA
	0,204	0,232
	0,054-0,772	0,061-0,884
P	0,019	0,032

Antibioprophylaxie par cotrimoxazole ou autre

Conclusions

- Les infections sévères représentent la 1^{ère} cause de mortalité à la phase initiale des VAA.
- Une prophylaxie par cotrimoxazole est recommandée chez les patients ayant une VAA
 - D'autant plus que d'autres risques d'infection sévère sont présents :
 - = âge, Ins. rénale, atteinte pulmonaire, forte immunosuppression
 - Au même titre que la réduction des schémas CYC ou GC qui ont aussi réduit ce risque
 - Cette prophylaxie diminue l'incidence de la pneumocystose
 - Surtout, elle a montré qu'elle diminuait la fréquence des infections sévères dans des études prospectives de fort niveau de preuve.
 - Bactrim[®] 400/80 : 1 comprimé par jour ou Bactrim[®] 800/160 : 1 comprimé x 3/7 j
> aérosols PENTACARINATE ou WELLVONE[®] atovaquone suspension buvable à 750 mg/5 ml : 2 cuillère-mesure (10 ml) le soir au repas.



Questions pratiques sur l'hypogamma (HGG) chez nos patients ?

- Fréquence ?
- Lesquels de nos patients vont développer une HGG ?
- Est-ce que nos patients avec HGG ont un risque infectieux augmenté ?
- Lesquels de nos patients faut-il supplémenter ?

Pr Bernard BONNOTTE

- Service Médecine interne et Immunologie clinique, CHU Dijon
- Unité INSERM U1098 team "Autoimmunity"





Clinical science

Association between hypogammaglobulinaemia and severe infections during induction therapy in ANCA-associated vasculitis: from J-CANVAS study



Satoshi Omura^{1,2}, Takashi Kida¹, Hisashi Noma³, Atsuhiko Sunaga^{1,2}, Hiroaki Kusuoka^{1,2}, Masatoshi Kadoya², Daiki Nakagomi⁴, Yoshiyuki Abe⁵, Naoho Takizawa⁶, Atsushi Nomura⁷, Yuji Kukida⁸, Naoya Kondo⁹, Yasuhiko Yamano¹⁰, Takuya Yanagida^{2,11}, Koji Endo¹², Shintaro Hirata¹³, Kiyoshi Matsui¹⁴, Tooru Takeuchi¹⁵, Kunihiro Ichinose^{16,17}, Masaru Kato¹⁸, Ryo Yanai¹⁹, Yusuke Matsuo^{20,21}, Yasuhiro Shimojima²², Ryo Nishioka²³, Ryota Okazaki²⁴, Tomoaki Takata²⁵, Takafumi Ito²⁶, Mayuko Moriyama¹⁷, Ayuko Takatani²⁷, Yoshia Miyawaki²⁸, Toshiko Ito-Ihara²⁹, Nobuyuki Yajima^{18,30,31}, Takashi Kawaguchi³², Wataru Fukuda², Yutaka Kawahito^{1,*}

Clinical science

RHEUMATOLOGY 2024

Relapses and serious adverse events during rituximab maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a multicentre retrospective study



Chrysoula G. Gialouri^{1,2}, Aglaia Chalkia³, Christos Koutsianas¹, Katerina Chavatza⁴, Evangelia Argyriou⁵, Alexandros Panagiotopoulos¹, Anastasios Karamanakis⁶, Aikaterini Dimouli⁶, Christina Tsalapaki¹, Konstantinos Thomas⁴, Philippos Orfanos², Pagona Lagiou², George Katsikas⁶, Kyriaki Boki⁵, Dimitrios Boumpas⁴, Dimitrios Petras³, Dimitrios Vassilopoulos^{1,*}

Clinical science

RHEUMATOLOGY 2023

Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study



Manuel Alfredo Podestà^{1,1,2}, Federica Mescia^{1,2,*}, Anna Ricchiuto^{1,2}, Rona Smith³, Martina Tedesco², Matthias Arnaldo Cassia¹, Julia Holle⁴, Renato Alberto Sinico⁵, Annette Bruchfeld^{6,7}, Iva Gunnarsson⁸, Sophie Ohlsson⁹, Bo Baslund¹⁰, Zdenka Hruskova¹¹, Vladimir Tesar¹¹, Gianmarco Sabiu¹², Maurizio Gallieni¹², Maria C. Cid¹³, Augusto Vaglio¹⁴, Lorraine Harper¹⁵, Mario Cozzolino¹, Francesco Scolari², David Jayne³, Federico Alberici¹²



Risk factors for hypogammaglobulinemia and association with relapse and severe infections in ANCA-associated vasculitis: A cohort study

Johanne Liberatore^a, Yann Nguyen^b, Jérôme Hadjadj^b, Pascal Cohen^b, Lue Mouthon^{b,c}, Xavier Puéchal^{b,c}, Loïc Guillemin^{b,c}, Benjamin Terrier^{b,c,*}



Infectious risk when prescribing rituximab in patients with hypogammaglobulinemia acquired in the setting of autoimmune diseases

Xavier Boumazza^{a,g,*}, Margaux Lafaurie^{b,c}, Emmanuel Treiner^{d,e}, Ondine Walter^{a,c}, Gregory Pugnet^f, Guillaume Martin-Blonde^{g,h}, Damien Biottiⁱ, Jonathan Cironⁱ, Arnaud Constantin^j, Marie Tauber^k, Florent Puisset^l, Guillaume Moulis^{a,c}, Laurent Alric^f, Yves Renaudineau^{d,h}, Dominique Chauveau^m, Laurent Sailer^{a,c}



RESEARCH

Hypogammaglobulinemia and Infection Events in Patients with Autoimmune Diseases Treated with Rituximab: 10 Years Real-Life Experience

Yuxue Nie¹ · Nianyi Zhang¹ · Jingna Li¹ · Di Wu¹ · Yunjiao Yang¹ · Li Zhang¹ · Wei Bai¹ · Nan Jiang¹ · Lin Qiao¹ · Can Huang¹ · Shuang Zhou¹ · Xinping Tian¹ · Mengtao Li¹ · Xiaofeng Zeng¹ · Linyi Peng¹ · Wen Zhang¹



1- Fréquence des HGG chez les patients VAA traités par RTX ?

Suivi : > 6mois et > 1RTX 40 pts > 4RTX	> 6mois et > 1RTX médian : 3RTX	> 6mois et > 1RTX	6 mois	2 ans de RTX	2 ans de RTX
					
Etude rétrospective	Etude rétrospective	Etude rétrospective	Etude de cohorte	Etude rétrospective	Etude rétrospective
657 patients 392MPA	101 patients	219 patients	227 patients	98 patients	121 patients
139 GPA, 126EGPA)	69% GPA	75 AAV	(88% GPA)	(85 GPA, 13 MPA)	(48VAA),
IgG<5g/L :15%	IgG<7g/L :20%	IgG<7g/L : 44%	IgG < 7g/L : 40%	Ggb<6g/L : 26%	Ig<6g/L : 100%
			< 5g/L :20%		
			< 3g/L : 2,6%		

Fréquence variable suivant le seuil entre 15 et 40%

2- Lesquels de nos patients vont développer une HGG ?



Etude rétrospective

657 patients 392MPA

139 GPA, 126EGPA)

IgG<5g/L :15%

**Plus fortes doses de
Corticoides (CS)**

Etude rétrospective

101 patients

69% GPA

IgG<7g/L:20%

(n=53)

-

Etude rétrospective

219 patients

75 AAV

IgG<7g/L : 44%

AAV > autres MAI

Taux Ig à M0

Seuil CS: 7,8mg/jr

Etude de cohorte

227 patients

(88% **GPA**)

IgG < 7g/L : 40%

Âge (10 ans)

Dose de CS (bolus)

Etude rétrospective

98 patients (85 GPA,

13 MPA),

Ggb<6g/L : 26%

Âge > 60 ans

Bolus CS au Dic

Gb < 10 g/L au Dic

Etude rétrospective

121 patients

(48VAA),

Ig<6g/L : 100%

-

Les plus âgés, ceux qui ont reçu des bolus ou des CS au long cours et avec un taux d'IgG plutôt bas au diagnostic

3- Est-ce que nos patients avec HGG ont un risque infectieux augmenté ?

					
Etude rétrospective	Etude rétrospective	Etude rétrospective	Etude de cohorte	Etude rétrospective	Etude rétrospective
657 patients 392MPA	101 patients	219 patients	227 patients	98 patients (85 GPA,	121 patients
139 GPA, 126EGPA)	69% GPA	75 AAV	(88% GPA)	13 MPA),	(48VAA),
IgG<5g/L :15%	IgG<7g/L:20%	IgG<7g/L : 44%	IgG < 7g/L : 40%	Ggb<6g/L : 26%	Ig<6g/L : 100%
	(n=53)				
111 infections(17%)	17 SIE	49 SIE	16 SIE	28 SIE	26 SIE
sévères (SIE)	5.8 / 100 pts année	7.2/100 pts année		5,5/100 pts année	13,2/100pts
					année
HGG associé au	HGG non associé au	HGG (IgG) non	HGG associé au	HGG associé au	HGG+ Risque
risque de SIE	risque de SIE mais slt	associé au risque de	risque de SIE	risque de SIE	SIE : Charlson
	8 pts	SIE mais oui pour			index <3
		IgM< 0,4g/L			Patho
					pulmonaire
					CS au long
					cours

HGG associé aux SIE mais autres facteurs de risque ?

4- Lesquels de nos patients faut-il supplémenter en préventif ? Quel taux d'IgG ?



Etude rétrospective
657 patients (392MPA
139 GPA, 126 GEPA)



Etude rétrospective
101 patients
(69% GPA)



Etude rétrospective
219 patients
75 AAV



Etude de cohorte
•227 patients
(88% GPA)



Etude rétrospective
98 patients (85 GPA,
13 MPA)



Etude rétrospective
121 patients
(48VAA),
Risques de SIE :

4 à 6g/L : 20% SIE
2 à 4g/L : 46% SIE

Pas de réponses précises dans la littérature

Suggestions :

Si IgG < 4 g/L +

Si Charlson index <3 ?

Si Patho pulmonaire préexistante ?

Si Lympho < 1000 ?

Si TT par CYC ?

Si baisse rapide >25% des Ig à M3 ?

Recommandation 11 :

Le groupe d'expert ne recommande pas de prescrire systématiquement des immunoglobulines à dose substitutive en prophylaxie des infections, même en cas d'hypogammaglobulinémie (consensus d'experts).

Comme indiqué précédemment, en accord avec les recommandations de l'ANSM, l'utilisation des IgIV à dose substitutive n'est envisageable qu'en cas de déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG < 4 g/L ;
- associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation ;
- après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Slides supplémentaires si besoin

Guideline



Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines

Joanna Tieu^{1,2}, Rona Smith¹, Neil Basu³, Paul Brogan^{4,5}, David D'Cruz⁶, Neeraj Dhaun^{7,8}, Oliver Flossmann⁹, Lorraine Harper¹⁰, Rachel B. Jones^{1,11}, Peter C. Lanyon^{12,13}, Raashid A. Luqmani¹⁴, Stephen P. McAdams¹⁵ (Sans titre), Chetan Mukhtyar^{16,17}, Fiona A. Pearce^{18,19}, Charles D. Pusey¹⁵, Joanna C. Robson^{20,21}, Alan D. Salama^{22,23}, Lucy Smyth²⁴, Richard A. Watts^{25,26}, Lisa C. Willcocks¹¹ and David R. W. Jayne^{1,27}

In the setting of RTX maintenance therapy:

- Immunoglobulins should be monitored in all patients
- Further investigation is recommended if recurrent or atypical infection occur, or IgG <3 g/L.

Conflicting results of hypogammaglobulinemia are likely a result of multiple factors; observational cohorts include a greater proportion of patients with a higher burden of prior immunosuppression for refractory or relapsing disease, and hypogammaglobulinaemia is variably defined, is transient in some and can be a late complication. While long term data are limited, the primary concern with persistent hypogammaglobulinaemia is recurrent, chronic and/or atypical infections. It is not known whether RTX should be withheld for low or falling IgG levels and in clinical trials a threshold of 3 g/l has been used. The possibility that continued RTX will exacerbate hypogammaglobulinaemia should be considered. Patients with an established pattern of recurrent or atypical infections and hypogammaglobulinaemia may benefit from interventions including prophylactic antimicrobial therapy and/or immunoglobulin replacement. This should be considered in these subgroups of patients in accordance with local guidelines. Consistent with other recently published guidelines, while patients with persistent IgG <3 g/l without infections may not require further intervention, their infection profile and vaccination responses should be reviewed, in conjunction with Clinical Immunology services.

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Recommendation: For patients with GPA/MPA receiving remission maintenance therapy with rituximab who have hypogammaglobulinemia (e.g., IgG <3 gm/liter) and recurrent severe infections, we conditionally recommend immunoglobulin supplementation.

Immunoglobulin supplementation at replacement doses (e.g., 400–800 mg/kg/month) should be considered if a patient has hypogammaglobulinemia and is experiencing recurrent infections. Immunoglobulin supplementation can also be considered for patients with hypogammaglobulinemia without recurrent infections but with impaired vaccine responses (26). These considerations should be made in collaboration with an allergist/immunologist.

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³  Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸  Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰  Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁵ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹²  Rennie L. Rhee,¹²  Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴  Sangeeta Sule,¹⁵  Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰  Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²²  Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³  Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴  and Reem A. Mustafa²⁵ 

RESEARCH

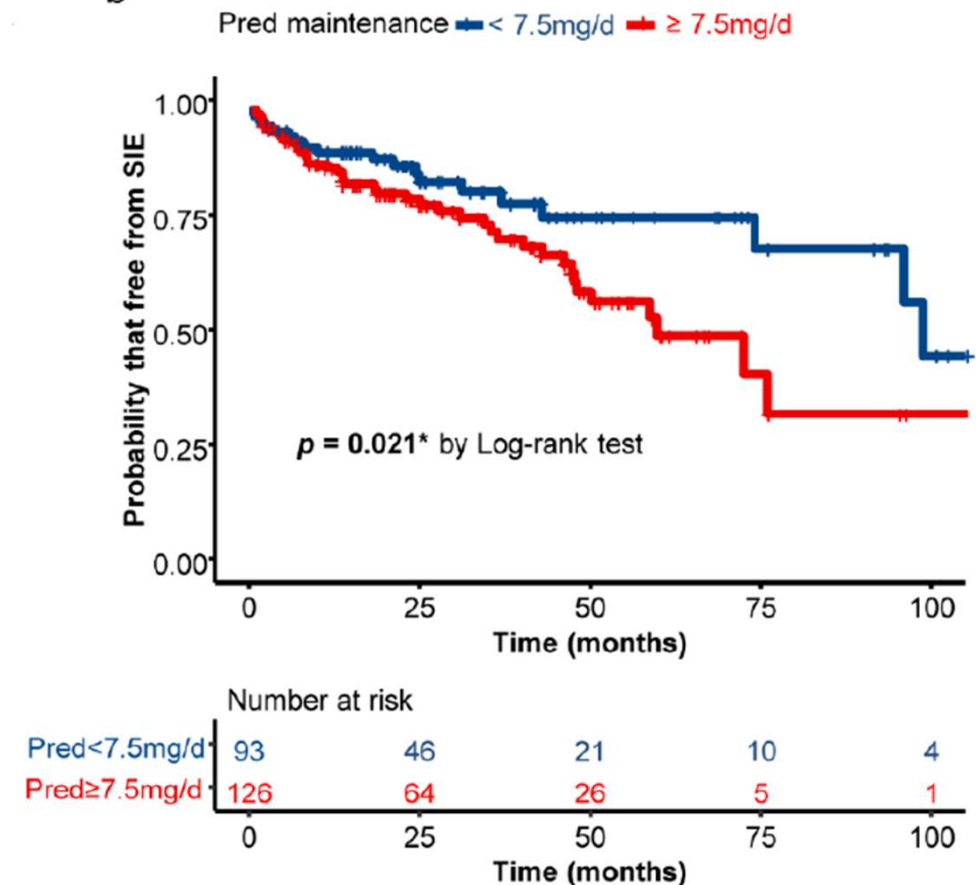


Hypogammaglobulinemia and Infection Events in Patients with Autoimmune Diseases Treated with Rituximab: 10 Years Real-Life Experience

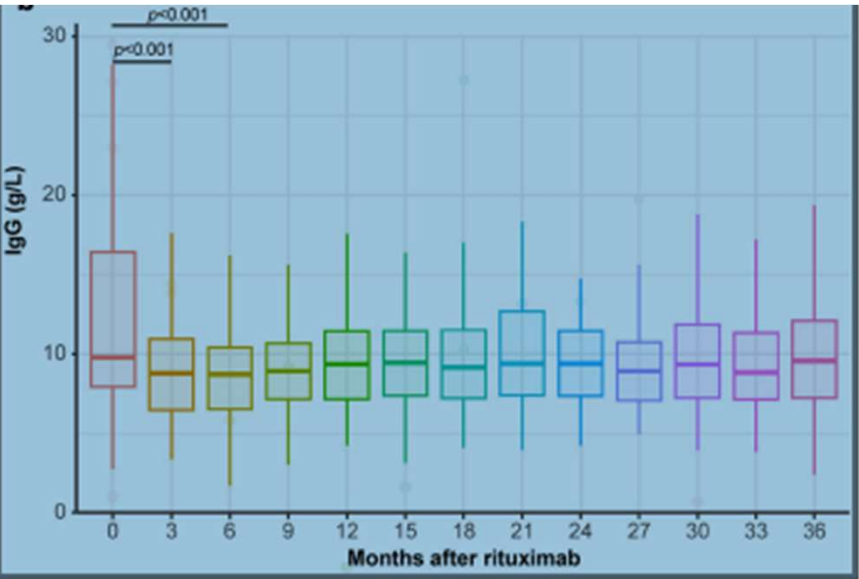
Yuxue Nie¹ · Nianyi Zhang¹ · Jingna Li¹ · Di Wu¹ · Yunjiao Yang¹ · Li Zhang¹ · Wei Bai¹ · Nan Jiang¹ · Lin Qiao¹ · Can Huang¹ · Shuang Zhou¹ · Xinping Tian¹ · Mengtao Li¹ · Xiaofeng Zeng¹ · Linyi Peng¹ · Wen Zhang¹

- Facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie (HGG) et de sévères infections chez patients avec MAI traitées par RTX : real life
- 219 patients dont 75 AAV
- HGG 63.3% of the patients, declin majoritaire à 3 mois après RTX
- Taux infections sévères : 7.2 per 100 person-years (surtout pulmonaire++)
- GC maintenance dose (7.48 mg/d prednisone) : independent risk factor for hypo-IgG et infections sévères.

D



Baisse significative à M3 puis relative stabilité malgré la poursuite du RTX



Characteristics	HR (95% CI)	P value
Disease duration (years)	0.89 (0.81 - 0.99)	0.029*
GC maintenance dose(mg/d)	1.07 (1.02 - 1.12)	0.003*
LEF	2.24 (0.94 - 5.33)	0.067
Low IgM during follow-up	1.93 (0.87 - 4.27)	0.104
Low IgA during follow-up	1.86 (0.94 - 3.69)	0.076
IgG at baseline(g/L)	0.85 (0.77 - 0.94)	0.002*

Facteurs
Associés
aux SIE

Type of infection	Episodes
Pneumonia	31
CAP/HAP with uncertain pathogen	19
Staphylococcus aureus	2
Pseudomonas aeruginosa	1
Klebsiella pneumoniae	1
COVID-19	2
Influenza A virus	2
Aspergillus	2
Pneumocystis jiroveci	2
Sepsis	6
Escherichia coli	3
Staphylococcus aureus	1
Coagulase-negative Staphylococcus	1
Unknown	1
Urinary tract infection	5
Escherichia coli	3
Pseudomonas aeruginosa	1
Unknown	1
Gastrointestinal infection	5
Skin and soft tissue	1
Buccodental infection	1

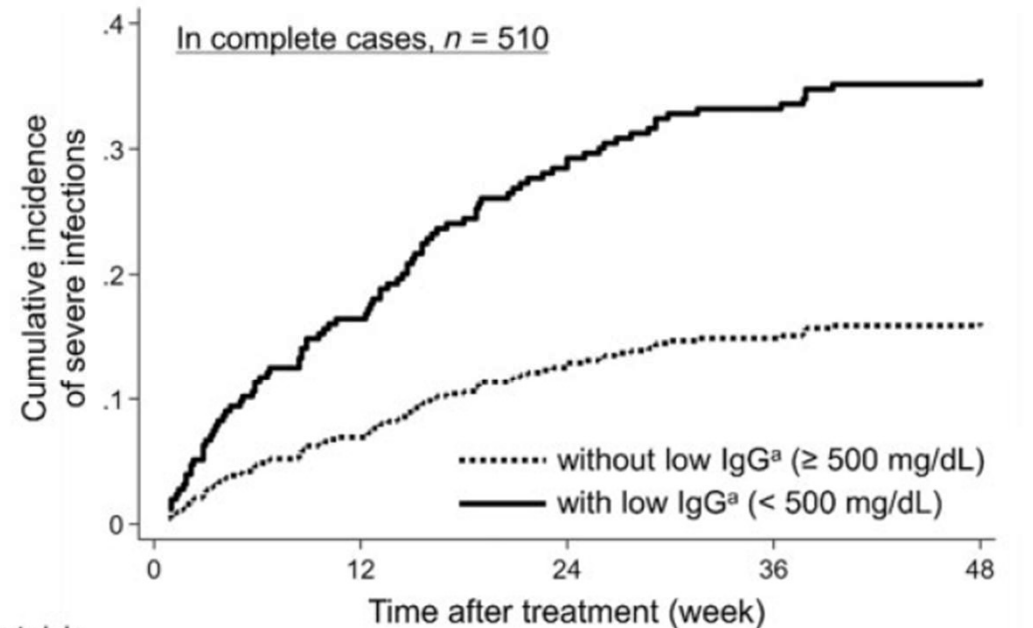
Note: CAP, community-acquired pneumonia; HAP, hospital acquired pneumonia

Association between hypogammaglobulinaemia and severe infections during induction therapy in ANCA-associated vasculitis: from J-CANVAS study

Satoshi Omura^{1,2}, Takashi Kida¹, Hisashi Noma³, Atsuhiko Sunaga^{1,2}, Hiroaki Kusuoka^{1,2}, Masatoshi Kadoya², Daiki Nakagomi⁴, Yoshiyuki Abe⁵, Naohi Takizawa⁶, Atsushi Nomura⁷, Yuji Kukida⁸, Naoya Kondo⁹, Yasuhiko Yamano¹⁰, Takuya Yanagida^{2,11}, Koji Endo¹², Shintaro Hirata¹³, Kiyoshi Matsui¹⁴, Tohru Takeuchi¹⁵, Kunihiro Ichinose^{16,17}, Masaru Kato¹⁸, Ryo Yanai¹⁹, Yusuke Matsuo^{20,21}, Yasuhiro Shimojima²², Ryo Nishioka²³, Ryota Okazaki²⁴, Tomoaki Takata²⁵, Takafumi Ito²⁶, Mayuko Moriyama¹⁷, Ayuko Takatani²⁷, Yoshia Miyawaki²⁸, Toshiko Ito-Ihara²⁹, Nobuyuki Yajima^{18,30,31}, Takashi Kawaguchi³², Wataru Fukuda², Yutaka Kawahito^{1,*}

Rheumatology 2023

- Etude japonaise rétrospective
- 657 patients (392 MPA, 139 GPA, 126 GEPA)
- 17 % d'infections sévères
- 15,1% d'hypogammaglobulinémie (IgG<5g/L)
- Hypogamma = facteur indépendamment associé au risque d'infection sévère



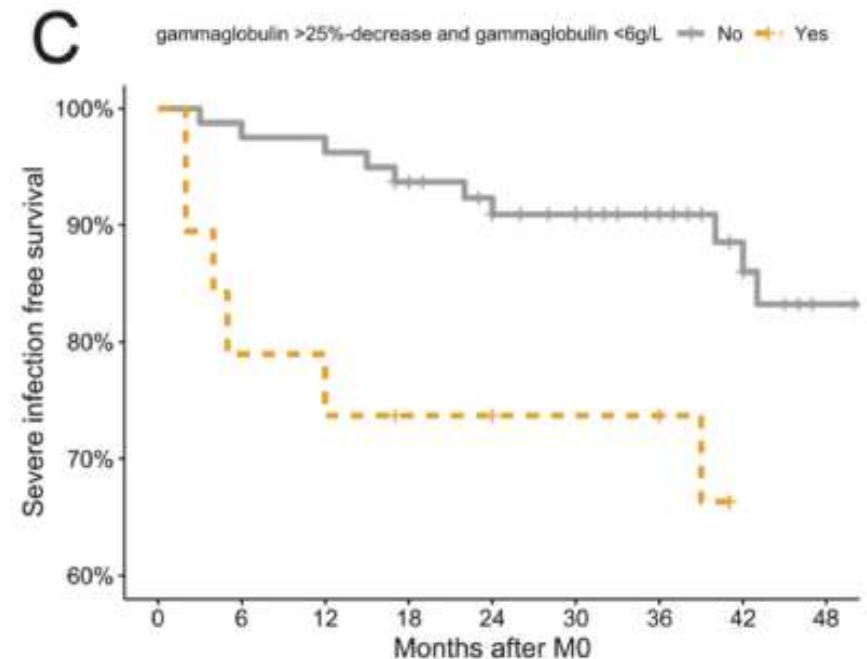
Number at risk					
without low IgG ^a (≥ 500 mg/dL)	433	367	319	304	290
with low IgG ^a (< 500 mg/dL)	77	60	48	45	44

Hypogammaglobulinémie : facteur associé aux infections sévères ?

- **98 patients** (85 GPA, 13 MPA), monocentrique (Cochin)
- **Induction** : CS (bolus MP : 31%), RTX (87%) ou CYC (13%)
- **Entretien** : RTX 500 mg/6 mois pendant 18 mois

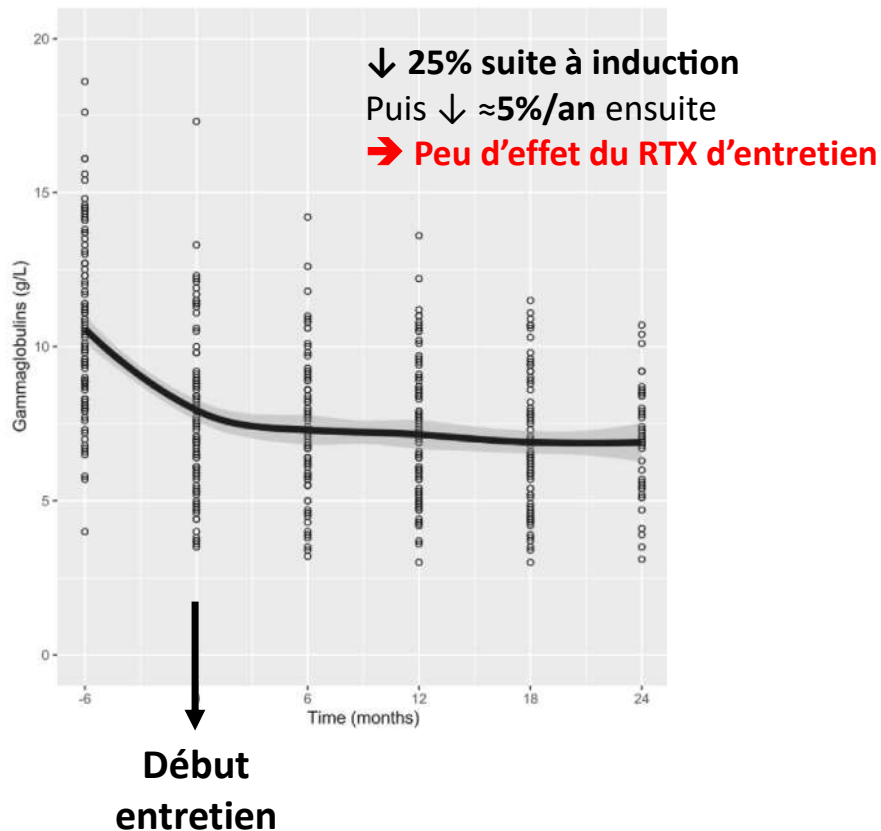
28 infections sévères

- 8 PnP bactériennes
- 4 Covid sévères (1 décès)
- 3 pyélonéphrites
- 2 otites
- 1 sinusite
- 1 nocardiose
- 1 abcès pulmonaire
- 1 méningoencéphalite
- 1 septicémie
- 1 iléite à CMV (colectomie)
- 1 érysipèle
- 1 infection oculaire sévère (1 décès)
- Pas de pneumocystose (85% des sous Bactrim®)



Quels patients vont présenter une hypogammaglobulinémie ?

- **98 patients** (85 GPA, 13 MPA), monocentrique (Cochin)
- **Induction** : CS (bolus MP : 31%), RTX (87%) ou CYC (13%)
- **Entretien** : RTX 500 mg/6 mois pendant 18 mois



Analyse gammaglobulines

- < 6 g/L
- Déclin > 25% entre induction et M0
- < 6 g/L et déclin > 25%

Facteurs associés à ↑ du risque d'hypogammaglobulinémie

Âge > 60 ans
Bolus de MP au diagnostic
Gammaglobulines < 10 g/L au dg

Clinical science

Relapses and serious adverse events during rituximab maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a multicentre retrospective study

Chrysoula G. Gialouri ^{1,2}, Aglaia Chalkia ³, Christos Koutsianas ¹, Katerina Chavatza ⁴, Evangelia Argyriou⁵, Alexandros Panagiotopoulos ¹, Anastasios Karamanakis ⁶, Aikaterini Dimouli ⁶, Christina Tsalapaki ¹, Konstantinos Thomas ⁴, Philippos Orfanos², Pagona Lagiou², George Katsikas⁶, Kyriaki Boki⁵, Dimitrios Boumpas ⁴, Dimitrios Petras³, ...

- Etude rétrospective « real life » RTX entretien
- 101 patients (69% GPA)
- 24% rechutes
- 17 infections sévères / 5.8 pour 100 patients année
- 20% d'hypogamma
- Pas de lien entre taux d'infections et hypogamma

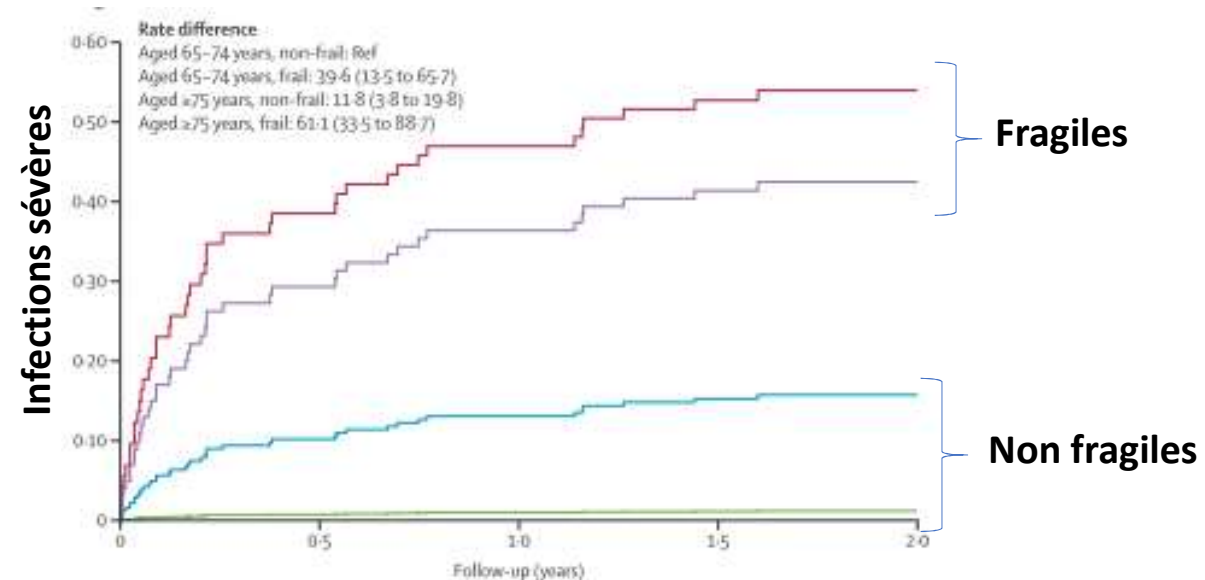
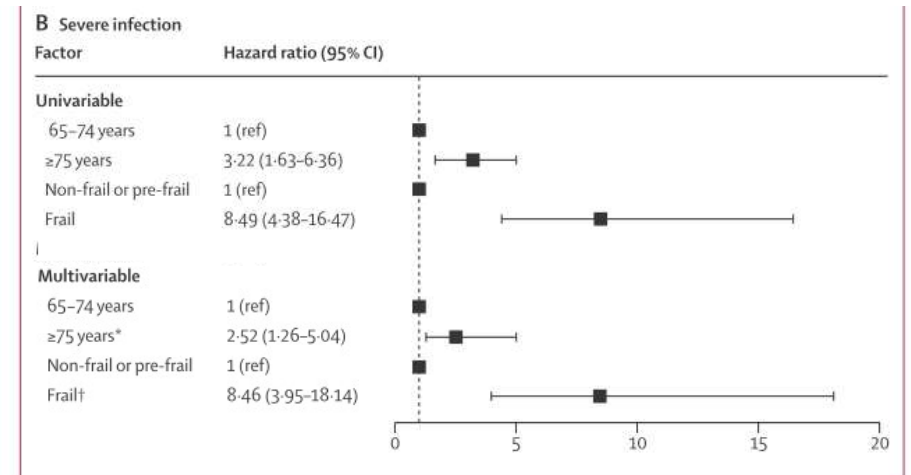
Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study

Manuel Alfredo Podestà ^{1,†,‡}, Federica Mescia ^{2,‡,*}, Anna Ricchiuto^{1,‡}, Rona Smith ³, Martina Tedesco², Matthias Arnaldo Cassia¹, Julia Holle⁴, Renato Alberto Sinico⁵, Annette Bruchfeld ^{6,7}, Iva Gunnarsson⁸, Sophie Ohlsson⁹, Bo Baslund¹⁰, Zdenka Hruskova¹¹, Vladimir Tesar¹¹, Gianmarco Sabiu¹², Maurizio Gallieni ¹², Maria C. Cid¹³, Augusto Vaglio¹⁴, Lorraine Harper ¹⁵, Mario Cozzolino ¹, Francesco Scolari², David Jayne³, Federico Alberici ²

- Etude de cohorte européenne
- 227 patients (88% GPA)
- RTX (78%) ; CYC (11%) ; bolus MP (9%) ; EP (1.3%)
- ↓ moyenne de 0,5 g/L d'IgG entre M0 et M6
- Hypogamma < 7g/L : 40% / < 5g/L : 20% / < 3g/L : 2,6%
- % infections
- Hypogamma < 7 g/L associée à ↑ infections sévères
- FdR d'hypogamma : âge, dose de corticoïdes (bolus)

Facteurs à prendre en compte : Fragilité

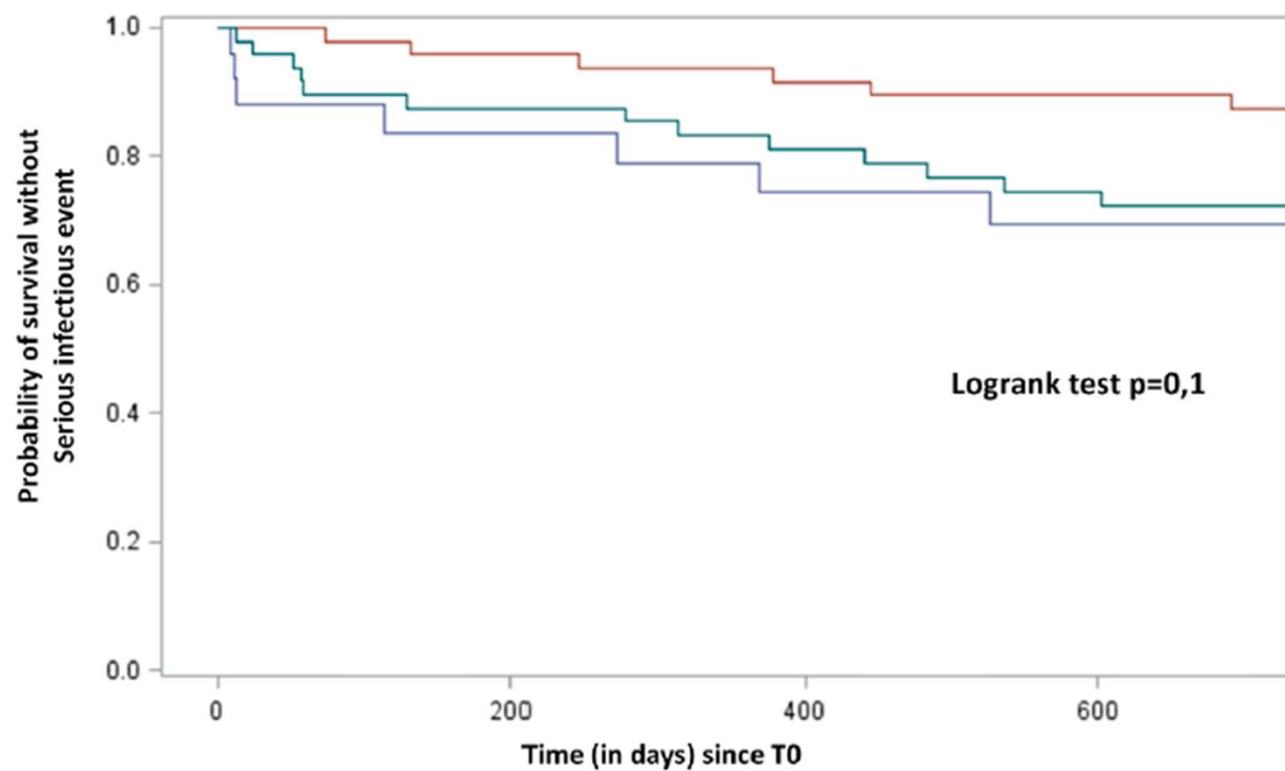
- **Age ≥ 75 ans** a un impact très fort sur le risque de **décès** et d'IRT
- **La fragilité a plus d'impact que l'âge** sur le risque infectieux +++



Comment diminuer le risque infectieux ?

- Vaccinations : pneumocoque, SARS-Cov2, grippe, VZV, (VRS ?)
- Education patients +++
Supplémentation par Ig ?
- Diminuer l'immunosuppression chez les **patients fragiles**
- Recours raisonnable aux **corticoïdes** et aux **bolus de MP**
- Prophylaxie par **BACTRIM®**

Courtesy of Maxime Samson



- Multiple sclerosis and Neuromyelitis optica spectrum disorder (n=48)
- ANCA-associated vasculitis (n= 48)
- Others autoimmune diseases (n= 25)