



Conduite à tenir en cas de Vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) ne contre-indique pas les vaccinations et la réponse obtenue, en l'absence de traitement immunosuppresseur, est adéquate⁽¹⁾.
- Les immunosuppresseurs contre-indiquant les vaccins vivants atténués, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune avant la mise en route du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués^(2, 3).
- Dès lors qu'un traitement potentiellement immunosuppresseur est prescrit, la question de la possibilité de réaliser les vaccinations se posera et les recommandations européennes (EULAR) et les recommandations nationales du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la vaccination des personnes immunodéprimées y répondent avec 3 messages principaux^(2, 3) :
 - 1- L'impact des traitements modulant l'immunité sur la réponse immune après vaccination est variable d'un traitement à l'autre mais **globalement l'immuno-génicité des vaccins persiste chez les patients traités par anti-IL6R⁽⁴⁾**.
 - 2- Le risque qu'une vaccination puisse déclencher une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique alors que le risque d'infection est réel, sachant par ailleurs que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire. **Il est cependant recommandé de vacciner plutôt pendant une phase quiescente de la maladie⁽²⁾**.
 - 3- **Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets traités par un immunosuppresseur, un traitement ciblé biologique ou synthétique et/ou une corticothérapie per os à dose immunosuppressive.**
 Une définition de cette dose a été proposée par le HCSP et est la suivante qui est légèrement différente de celle proposée par l'EULAR^(2, 3) :
 - Chez l'adulte : >10 mg d'équivalent-prednisone/jour depuis >2 semaines
 - Chez l'enfant : >2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou >20 mg/jour si poids >10 kg, depuis >2 semaines⁽²⁾.
- C'est pour cela que, comme pour les autres traitements immunosuppresseurs, le statut vaccinal des patients traités par anti-IL6R doit être évoqué par le médecin prescripteur d'un biomédicament :
 - avant la mise en route du traitement
 - sous traitement par anti-IL6R, notamment :
 - annuellement à la fin de l'été
 - en cas de voyage à l'étranger
 - en cas d'épidémie
 - lors du changement de traitement de fond.

Quelles recommandations générales sur les vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs ^(2, 3) ?

- Intégrer systématiquement une rubrique « gestion des vaccinations » dans les dossiers médicaux des patients traités par immunosuppresseur, traitement ciblé (biologique ou synthétique) ou corticothérapie orale à dose immunosuppressive en notant le numéro de lot des vaccins administrés :
 - L'équipe rhumatologique ou du spécialiste prescripteur du biomédicament anti-IL6R doit vérifier annuellement le carnet de vaccination et effectuer les mises à jour obligatoires (tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte en respectant le calendrier vaccinal en vigueur pour la population générale
 - Ne pas hésiter à vacciner le plus tôt possible dans la prise en charge
 - Dans la mesure du possible, vacciner pendant une phase quiescente de la maladie.
- Avant de vacciner, vérifier la tolérance des vaccins antérieurement reçus, informer le patient et obtenir son consentement.
- Après la vaccination, maintenir le suivi habituel de la maladie et déclarer à la pharmacovigilance toute suspicion d'effet indésirable grave ou inattendu.
- Certaines vaccinations sont particulièrement recommandées pour les patients traités par immunosuppresseurs, traitement ciblé (biologique ou synthétique) ou corticothérapie orale à dose immunosuppressive :
 - La vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé
 - La vaccination contre le pneumocoque selon les schémas vaccinaux suivants :
 - Chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes :
 - Non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le vaccin polyosidique non conjugué 23-valent (PPV23 ou Pneumovax®) : une dose de vaccin conjugué 13-valent (PCV13 ou Prevenar13®) puis une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après
 - Vaccinés par Pneumovax® : attendre un délai d'au moins 1 an après la vaccination par Pneumovax® pour vacciner avec une dose de Prevenar13®. L'injection ultérieure du Pneumovax® sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de la dernière injection du Pneumovax® ⁽⁵⁾
 - Chez les nourrissons de moins de 2 ans non vaccinés préalablement : vaccination par Prevenar13® à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de Pneumovax® après l'âge de 2 ans
 - Chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et non préalablement vaccinés : vaccination par 2 doses de Prevenar13® administrées avec un intervalle de 8 semaines, suivie d'une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de Prevenar13®
 - Il est à noter que le vaccin Prevenar13® dispose aujourd'hui en France d'une AMM à partir de 6 semaines ⁽⁵⁾, et il est maintenant remboursé chez les patients immunodéprimés
 - Un rappel par Pneumovax® est recommandé 5 ans après le schéma Prevenar13®/Pneumovax® ; au-delà il n'existe pas encore de recommandation
 - Dans tous les cas, la vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée le même jour que celle contre la grippe saisonnière, mais pas au même point d'injection.

Quelles vaccinations faut-il proposer avant initiation du traitement par anti-IL6R⁽²⁻⁷⁾ ?

- Il faut vérifier systématiquement que le patient est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte et le calendrier vaccinal et, le cas échéant, effectuer les vaccins qui ne sont pas contre-indiqués sous immunosuppresseur.

A- Tous les vaccins inactivés peuvent être réalisés avant l'initiation d'un anti-IL6R (Tableau 1)

- La vaccination Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (DTP) est recommandée par le HCSP plutôt tous les 10 ans que tous les 20 ans à partir de la date du diagnostic de PR. Le rappel DTP à l'âge de 25 ans doit comporter la valence coqueluche acellulaire (vaccin ca), sauf si la personne a reçu une dose de vaccin coquelucheux depuis moins de 5 ans. Les personnes non vaccinées à 25 ans pourront bénéficier d'un rattrapage de vaccin dTcaPolio jusqu'à l'âge de 39 ans révolus.
- La vaccination contre l'*Hæmophilus influenza* de type B, bactérie responsable de pneumopathie, n'est recommandée actuellement que chez l'enfant. Il n'existe pas encore suffisamment de données pour conseiller ce vaccin à tous les patients atteints de rhumatismes inflammatoires mais elle peut être envisagée chez les sujets les plus fragiles.
- La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée chez les jeunes filles dès l'âge de 11 ans et peut être proposée, dans le cadre du rattrapage vaccinal, aux jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus.
- **La vaccination antigrippale et la vaccination anti-pneumococcique avec le schéma Prevenar13®/Pneumovax® doivent être proposées à tous les patients** et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à pneumocoque (splénectomisés, bronchopathies chroniques, diabétiques, sujets âgés institutionnalisés, antécédents de pneumopathie à pneumocoque...) pour lesquels l'indication d'un traitement ciblé biologique ou synthétique a été finalement retenue.
- **La vaccination contre l'hépatite B est recommandée par l'EULAR chez les malades qui peuvent être exposés à une infection au virus de l'hépatite B** : professionnel de santé, toxicomanie intraveineuse, rapports sexuels à risque, présence dans l'entourage du patient d'une personne porteuse d'une hépatite B chronique.

B- Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués sous anti-IL6R

- En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué (**Tableau 1**), il faudra attendre idéalement 4 semaines après la vaccination avant de débiter le traitement par anti-IL6R.
- Si le patient est sous traitements de fond au moment de l'initiation de l'anti-IL6R (ex : MTX), ils seront arrêtés selon les recommandations spécifiques à ces médicaments.

- Pour le HCSP, il faut ⁽²⁾ :
 - Attendre un minimum de 3 mois (6 mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement de fond avant d'effectuer la vaccination
 - Attendre au moins 2 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination avant de réintroduire le traitement de fond.
- Bien que non endossé par le HCSP pour le moment, l'EULAR a publié plus récemment des recommandations où le vaccin vivant contre le **zona** et un rappel avec le vaccin **ROR** peuvent être envisagés avec certains immunosuppresseurs pour des posologies impactant peu l'immunité selon le CDC d'Atlanta : méthotrexate <0,4 mg/kg/semaine, azathioprine <3 mg/kg/j, 6-mercaptopurine <1,5 mg/kg/j, corticoïdes oraux <20 mg/j ou <2 mg/kg/j depuis moins de 2 semaines ⁽³⁾.
- Pour la **fièvre jaune**, les recommandations sont consensuelles. La notion de voyages en pays d'endémie de fièvre jaune doit donc être systématiquement évoquée avec le patient en particulier avant l'initiation du traitement. Si le patient est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace au moins 10 ans, devra être effectuée avant l'initiation du traitement par anti-IL6R.

Tableau 1
Extrait du tableau des recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques ⁽²⁾.

	Vaccins contre-indiqués = vaccins vivants	Vaccins particulièrement recommandés	Vaccins inertes recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou traitement ciblé biologique ou synthétique	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - Fièvre jaune - Grippe (vivant atténué) - ROR - Rotavirus - Varicelle - Zona - Herpès 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin inactivé) - Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> - Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche - <i>Hæmophilus Influenza</i> de type B - Hépatite B - Méningocoque - Papillomavirus

Quelles vaccinations faut-il proposer chez un patient déjà traité par un anti-IL6R ⁽²⁻⁷⁾ ?

- Il faut penser à vérifier annuellement que le patient ou la patiente est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) ainsi que celles particulièrement recommandées selon le contexte (**Tableau 1**). Il est toujours possible de vacciner un patient traité par biomédicament avec un vaccin inactivé.
- **Si un vaccin inactivé doit être fait chez un patient sous anti-IL6R, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de l'injection/de la perfusion de l'anti-IL6R.**

- **Vaccination contre la grippe** : elle doit être conseillée en automne dès la mise à disposition du vaccin. Si le patient est sous MTX et que la maladie inflammatoire est contrôlée, un arrêt temporaire du MTX pendant 2 semaines après la vaccination permet d'améliorer la réponse vaccinale sans risque majeur de poussée⁽⁸⁾.
- **Vaccination contre le pneumocoque** : dès lors que le patient a bénéficié de la séquence de vaccination PCV13/PPV23, il est recommandé de revacciner par PPV23 (Pneumovax®) 5 ans après ce schéma vaccinal.
- **Vaccination contre l'hépatite A** : il n'existe pas d'étude avec les anti-IL6R mais sous anti-TNF, deux doses espacées de 6 mois permettent d'obtenir une réponse immune proche de celle d'un sujet sain. Une étude a montré une moins bonne séroconversion chez des patients atteints de MICI sous anti-TNF (cf. fiche « Conduite à tenir en cas de Vaccination sous anti-TNF »). Il est donc préférable de réaliser un dosage des anticorps anti-HAV mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal pour s'assurer que le seuil d'anticorps protecteur est atteint (20 mUI/ml). Une dose supplémentaire de vaccin pourra être proposée si ce seuil n'était pas franchi.
- **Vaccination contre l'hépatite B** : le schéma vaccinal recommandé repose sur trois injections (20 µg chez l'adulte) du vaccin hépatite B administrées à 0, 1, et 6 mois. Il n'existe pas de donnée avec les anti-IL6R mais sous anti-TNF, il existe une moins bonne réponse immune que chez les sujets sains avec moins de patients qui atteignent le seuil d'anticorps anti-HBs protecteur (cf. fiche « Conduite à tenir en cas de Vaccination sous anti-TNF »). Un dosage des anticorps anti-HBs, mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal est donc nécessaire pour s'assurer que le seuil d'anticorps protecteur est atteint. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 mUI/mL, une ou deux injections supplémentaires administrées à 1 mois d'intervalle, sont recommandées en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire.
- **Les vaccins vivants atténués** sont contre-indiqués sous anti-IL6R, comme pour tous les traitements immunosuppresseurs, à cause d'un risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie liée au traitement, ce qui impose une plus grande prudence.
- **Le BCG est une contre-indication absolue** chez un patient sous anti-IL6R au risque d'induire une tuberculose.
- **Les vaccins vivants contre la varicelle, le zona et le ROR** (rappel) sont contre-indiqués. Cependant la vaccination contre le zona (1 dose) ou un rappel du ROR pourrait être réalisée sous certaines conditions : maladie inflammatoire inactive, leucocytes $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$, lymphocytes $\geq 1\ 200/\text{mm}^3$, IgG sérique $\geq 500\ \text{mg/dl}$, IgM sérique $\geq 20\ \text{mg/dl}$, titre des anticorps anti-toxine tétanique $\geq 0,1\ \text{UI/ml}$, taux de lymphocytes CD4+ $\geq 200/\text{mm}^3$ et des lymphocytes T fonctionnels mesuré par un quantiféron tuberculeux⁽⁹⁾. En effet, pour ces deux vaccins les recommandations de l'EULAR permettent de les envisager sous immunosuppresseurs pour des posologies impactant peu l'immunité selon le CDC d'Atlanta : méthotrexate $< 0,4\ \text{mg/kg/semaine}$, azathioprine $< 3\ \text{mg/kg/j}$, 6-mercaptopurine $< 1,5\ \text{mg/kg/j}$, corticoïdes oraux $< 20\ \text{mg/j}$ ou $< 2\ \text{mg/kg/j}$ depuis moins de 2 semaines⁽³⁾. En raison des divergences entre recommandations et les critères exigés pour pouvoir réaliser ces vaccins, il est donc préférable de demander un avis auprès des infectiologues spécialistes de la vaccination.
- Dès que le vaccin inerte contre le zona sera disponible (Shingrix®), celui-ci sera réalisé en intramusculaire avec deux doses espacées de 2 mois.

- Vaccination contre la fièvre jaune

- Elle est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane et pour les voyageurs en zone d'endémie avec réalisation de l'injection au moins 10 jours avant le départ ; ce qui évitera au voyageur d'être refoulé ou vacciné (inutilement eu égard au délai d'immunisation de 10 jours) à l'entrée dans le pays.
- **Elle est contre-indiquée chez les patients traités par traitements de fond classiques, traitements ciblés biologiques ou synthétiques.** Les destinations nécessitant la vaccination anti-amarile doivent être déconseillées aux patients sous traitement de fond conventionnel ou ciblé biologique ou synthétique ou corticothérapie >10 mg/j depuis plus de 15 jours.
- **Ces traitements devront donc être arrêtés si la vaccination est envisagée selon les modalités définies dans les fiches du CRI pour chacun des traitements envisagés.**
- En cas de force majeure nécessitant de se rendre très rapidement en zone d'endémie, un **certificat de contre-indication à la vaccination** peut être délivré dans les centres agréés, après avoir informé le patient des risques encourus. La prophylaxie dans ce cas exceptionnel repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de l'insecte vecteur (moustiquaires, produits anti-moustiques efficaces...). Le patient doit alors être clairement prévenu du risque et doit donc évaluer la nécessité de se rendre en zone d'endémie.
- **Le vaccin anti-amaril doit être renouvelé 10 ans après la vaccination, mais les contrôles sérologiques montrent en pratique que la protection qu'il confère est bien plus longue. Si une revaccination est envisagée, le dosage des anticorps anti-virus amaril peut permettre d'éviter son renouvellement si le titre des anticorps est encore protecteur.**
- Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination doit être effectuée dans un centre agréé :
 - **Au moins 3 mois après l'arrêt de l'anti-IL6R** si l'on se base sur l'avis du HCSP ⁽²⁾
 - Et au moins **2 semaines (idéalement 4 semaines) avant de reprendre** le traitement par anti-IL6R.

Quelles données spécifiques d'immunogénicité vaccinale avec les traitements ciblés biologiques anti-IL6R ?

Vaccin contre le pneumocoque

- 190 patients atteints de PR ont reçu une vaccination anti-pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent PPV23 sous TCZ (n=50), TCZ + MTX (n=54), MTX (n=62) ou sans aucun de ces traitements (n=24) ⁽¹⁰⁾. La concentration IgG des sérotypes 6B et 23F a été évaluée en ELISA ainsi que l'activité fonctionnelle des anticorps rapportée en indice d'opsonisation avant et six semaines après vaccination.
- La concentration en IgG et l'indice opsonisation ont été significativement augmentés dans tous les groupes après vaccination. Il n'y avait pas de différence avec le groupe témoins sous TCZ alors que sous MTX la réponse était inférieure. Il n'y a pas eu de problème de tolérance ⁽¹¹⁾.

- Concernant le vaccin anti-pneumococcique conjugué 7-valent (PCV7), une étude observationnelle réalisée chez 88 patients PR traités par biologiques, a évalué l'efficacité du vaccin PCV7 par le doublement des titres des anticorps contre les sérotypes 23F et 6B entre le jour de vaccination et 6-8 semaines après⁽¹²⁾. Cette étude montre que le vaccin PCV7 administré pendant le traitement par TCZ est associé à une bonne réponse vaccinale chez les patients PR. En comparaison aux sujets atteints de spondyloarthrites traités par AINS, les 16 PR qui étaient traitées par du TCZ seul ou en association au MTX, avaient une réponse vaccinale comparable⁽¹²⁾.

Vaccin contre les virus de la grippe

- 194 patients ont reçu un vaccin trivalent (A/H1N1, A/H3N2 et B/B1) avec 4 bras de traitement : biomédicament TCZ (n=62), TCZ + MTX (n=49), MTX (n=65) ou groupe témoins (n=18). Les titres d'anticorps ont été mesurés jusqu'à six semaines après le vaccin par hémagglutination. Il y a eu une réponse dans tous les groupes mais le MTX avait là aussi un impact négatif sur la vaccination, même si une réponse adéquate était quand même démontrée. Le vaccin antigrippal était bien toléré⁽¹¹⁾.
- Une étude qui a évalué l'efficacité de la double vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque (PPV23), a également montré que la réponse immune n'était pas altérée chez des patients atteints de PR sous TCZ⁽¹³⁾.

Vaccin contre la toxine tétanique

- Dans l'étude VISARA, une évaluation de la réponse sérologique après un vaccin anti-tétanique et un vaccin non conjugué 23-valent (PPV23), réalisés 3 semaines après introduction d'un traitement par TCZ (8 mg/kg/mois) ou placebo a été effectuée chez patients atteints de PR insuffisamment répondeurs au MTX (n=91)⁽¹⁴⁾.
- La réponse vaccinale reposait sur la sérologie des anticorps anti-toxine tétanique et était considérée significative si le titre des anticorps était au moins multiplié par 2 entre le jour de la vaccination et 8 semaines après. Pour le vaccin anti-pneumococcique, la réponse vaccinale était considérée comme significative si le titre des anticorps était au moins multiplié par 2 ou une concentration anticorps >1 mg/l pour au moins 6 sérotypes sur 12, entre le jour de la vaccination et 8 semaines après. En *per protocole*, 81 patients ont été inclus dans l'analyse.
- La réponse vaccinale anti-pneumococcique était moins élevée pour les patients traités par TCZ + MTX que pour ceux du groupe placebo + MTX (60% versus 70%). Par contre pour la vaccination anti-tétanique, la réponse vaccinale était globalement comparable entre les deux groupes de traitement.
- Il n'existe pas d'étude sur la vaccination pour la forme sous-cutanée du tocilizumab et pour le sarilumab mais les données obtenues avec le TCZ intraveineux peuvent être appliquées à ces deux biomédicaments.

Doit-on proposer une vaccination de l'entourage ?

- La vaccination de l'entourage de ces patients (adultes, enfants, petits-enfants), y compris du personnel soignant, est importante pour diminuer le risque de contagion du patient sous traitement ciblé biologique ou synthétique⁽³⁾.

- En cas d'épidémie, la vaccination de l'entourage d'un patient traité par un anti-IL6R est essentielle surtout lorsque le vaccin qui permet de prévenir l'infection est un vaccin vivant, car contre-indiqué pour le patient (exemple : épidémie de rougeole).
- Les vaccins vivants atténués doivent être évités au cours des six premiers mois de la vie chez les nouveau-nés de mères traitées avec des traitements ciblés biologiques ou synthétiques au cours de la seconde moitié de la grossesse ⁽³⁾.

Références

1. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:407-15.
2. Haut Conseil de la Santé Publique HCSP. Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 2014 Novembre.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
4. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1016-26.
5. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019.
6. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L et al. Recommendations for using TNFalpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013;80:574-81.
7. Morel J, Czitrom SG, Mallick A et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine*. 2016;83:135-41.
8. Park JK, Lee MA, Lee EY et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1559-65.
9. Speth F, Hinze CH, Andel S et al. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16:15.
10. Mori S, Ueki Y, Akeda Y et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1362-6.
11. Mori S, Ueki Y, Hirakata N et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:2006-10.
12. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2.
13. Tsuru T, Terao K, Murakami M et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24:511-6.
14. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:818-22.