



**Institut  
de Cancérologie  
de Lorraine**

Alexis Vautrin

**Ensemble, construisons l'avenir**

# Vaccins et Cancers

## Que faire en pratique ?

Dr Sibylle Bevilacqua  
Service de maladies Infectieuses et Tropicales  
CHRU Nancy

Vaxilor Nancy 25mai 2018

## Niveau d'immunodépression

Profond	Modéré	Non significatif
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies hématologiques et cancers généralisés</li> <li>• Neutropénie</li> <li>• Allogreffe de cellule souches hématopoïétiques (CSH) et réaction du greffon contre l'hôte (GVH)</li> <li>• Déficit congénital</li> <li>• Radiothérapie récente</li> <li>• Transplantation d'organe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit en complément</li> <li>• Asplénie</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Insuffisance hépatique chronique</li> <li>• Pousseée de sclérose en plaques (SEP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer en rémission avec chimiothérapie <math>\geq 3</math> mois,</li> <li>• CSH <math>\geq 2</math> ans sans GVH, et pas d'immunosuppresseurs</li> <li>• <b>Maladies auto-immunes</b> et SEP sans immunosuppresseur</li> </ul>

### Immunosuppresseurs

- Corticoïdes ( $\geq 20$  mg/j),
- Cyclophosphamide, anti-métabolites<sup>†</sup>, chimiothérapie<sup>‡</sup>, et inhibiteurs du TNF

+ thérapies ciblées et immunothérapies

<sup>†</sup>azathioprine et 6-mercaptopurine

<sup>‡</sup> dont méthotrexate faible dose

\*ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, azathioprine, et mycophenolate mofetil

### Intrinsèques

- Âge
- Comorbidités (BPCO, alcool, diabète)

### Extrinsèques

- Traitement dont chirurgie

### Corticostéroïdes

- $< 20$  mg/j d'équivalent prednisone
- Inhalés ou topiques
- $> 1$  mois après une dose forte

# Les vaccins sont ils efficaces ?

- Le traitement entraîne une diminution de l'immunogénicité: baisse des lymphocytes T CD4, des IgM et Ig A), et potentiellement de l'efficacité des vaccins
- Immunodépression entraine également une diminution de la durabilité de la réponse vaccinale
- **Mais ....**
- Même si taux de séroconversion inférieur après vaccination chez les patients traités il y a une efficacité clinique chez les patients porteurs de cancers vaccinés // non vaccinés très en faveur de la vaccination pour le vaccin anti-grippal .
- Il faut augmenter la dose d'antigène (à la première injection, rappels ...),et améliorer la présentation de l'antigène (adjuvants, voie intra dermique)

Annals of Oncology 23: 450–457, 2012 B. Rousseau

# Comment augmenter l'immunogénicité?

- Augmenter la dose d'antigène: Nombre de doses /Dose plus élevée
- Améliorer la présentation de l'Ag: Nouveaux adjuvants: (ex:vaccin VHB:Fendrix°, vaccin grippe: Gripguard°)
- Voie intra-dermique (ex: vaccin grippe Intanza°)
- Vaccins plus immunogènes: vaccins polyosidiques conjugués vs non conjugués

# Vaccination des immunodéprimés : particularités

**Il existe en cas d'immunodépression :**

Des contre-indications

Des recommandation de vaccinations

Des schémas vaccinaux particuliers

**QUELS VACCINS ?**

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés	
Viraux	Bactériens	Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rougeole</li> <li>• Oreillons</li> <li>• Rubéole</li> <li>• Varicelle</li> <li>• Fièvre jaune</li> <li>• Grippe (voie nasale)</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Polio (voie orale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grippe</li> <li>• Coqueluche</li> <li>• Polio (voie injectable)</li> <li>• Hépatite A</li> <li>• Typhoïde</li> <li>• Rage</li> <li>• Encéphalite japonaise</li> <li>• Encéphalite à tiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coqueluche acellulaire</li> <li>• Diphtérie</li> <li>• Tétanos</li> <li>• Hépatite B</li> <li>• Haemophilus influenza b</li> <li>• Pneumocoque (conjugué et polysaccharidique)</li> <li>• Méningocoque (conjugué et polysaccharidique)</li> <li>• Typhoïde</li> <li>• Grippe</li> <li>• HPV</li> </ul>
<p><b>CONTRE INDIQUES EN COURS DE CHIMIOThERAPIE</b></p>			

# Quand vacciner ?

- Si possible avant la chimiothérapie : **au moins 10 jours**
- Pour les patients déjà sous chimiothérapie: de préférence **entre 2 cures** de chimiothérapie
- A l'arrêt de la chimiothérapie: attendre au moins **3 mois (tumeur solide) voire 6 mois (hémopathies malignes)** pour l'administration de vaccins vivants
- Pour l'ensemble des vaccinations du calendrier vaccinal et compte tenu de la baisse des anticorps lors de la chimiothérapie, une injection de rappel sera effectuée systématiquement :
  - 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour les tumeurs solide**

# Cas clinique n°1

- Mr Vau. 65 ans est suivi pour un cancer du lobe supérieur gauche métastatique depuis août 2016
- Dans ses antécédents on note:
  - Un tabagisme actif à 40 paquets/année.
  - Une BPCO non prise en charge.
  - Il pèse 100kg pour 1,75 m

- Le patient bénéficie d'une lobectomie sans complication début septembre 2016 .
- Il vient vous voir en consultation fin octobre 2016
  - Son état général est conservé , il se plaint de douleurs au niveau du site opératoire.
  - Il est apyrétique , la cicatrice est belle et hormis une toux grasse le reste de l'examen clinique est satisfaisant.
  - A la fin de la consultation il vous interroge sur les précautions à prendre pour cet hiver « car avec un morceau de poumon en moins... » et la chimiothérapie à venir....

# Question 1

- Que proposez vous à ce patient ?
  - A. De rester chez lui bien au chaud jusqu'au printemps?
  - B. D'arrêter de fumer ?
  - C. De se faire vacciner contre la grippe?
  - D. De se faire vacciner contre le pneumocoque?
  - E. Vous lui prenez un RDV au centre de vaccination du CHU?

- Que proposez vous à ce patient ?
  - A. De rester chez lui bien au chaud jusqu'au printemps?
  - B. D'arrêter de fumer ?
  - C. De se faire vacciner contre la grippe?
  - D. De se faire vacciner contre le pneumocoque?
  - E. Vous lui prenez un RDV au centre de vaccination du CHU?

# Question n°2

- Le patient vous dit qu'il n'est pas « pour les piqûres ». Quels sont les arguments que vous allez lui présenter ?
  - A. Qu'il va mourir dans d'atroces souffrances !
  - B. Que compte tenu de son âge, de sa BPCO et de sa tumeur il faut le vacciner contre la grippe tous les ans .
  - C. Que les 2 vaccinations lui évitent un risque majeur de complications comme la grippe compliquée de pneumonie à pneumocoque .
  - D. Qu'un traitement homéopathique est suffisant.

- Le patient vous dit qu'il n'est pas « pour les piqûres ». Quels sont les arguments que vous allez lui présenter ?
  - A. Qu'il va mourir dans d'atroces souffrances !
  - B. Que compte tenu de son âge, de sa BPCO et de sa tumeur il faut le vacciner contre la grippe tous les ans .
  - C. Que les 2 vaccinations lui évitent un risque majeur de complications comme la grippe compliquée de pneumonie à pneumocoque .
  - D. Qu'un traitement homéopathique est suffisant.

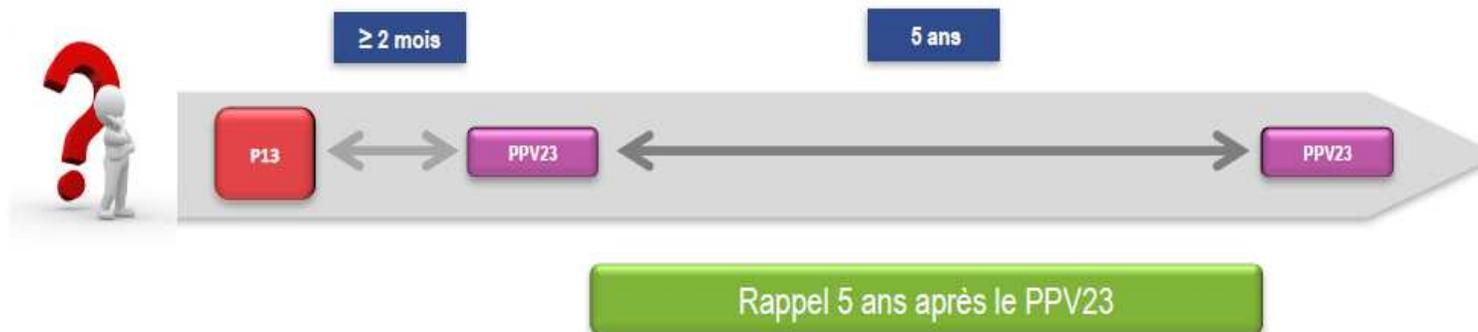
# Question n°3

- Vous recevez un coup de fils du médecin traitant de sa fille qui a quelques difficultés à lire votre ordonnance . Notamment la chronologie de la vaccination. Que lui répondez vous ?
  - A. De lire les recommandations
  - B. De vacciner le patient contre la grippe + Prevenar\* 13 puis Pneumovax dans 2 mois .
  - C. De le vacciner contre la grippe et d'attendre le mois de janvier pour le vacciner contre le pneumocoque.
  - D. De le revacciner dans 1 mois avec une nouvelle dose de vaccin anti grippale

- Vous recevez un coup de téléphone du nouveau médecin traitant qui a quelques difficultés à lire votre ordonnance. Notamment la chronologie de la vaccination. Que lui répondez vous ?
  - A. De lire les recommandations
  - B. De vacciner le patient contre la grippe + Prevenar\* 13 puis Pneumovax dans 2 mois .
  - C. De le vacciner contre la grippe et d'attendre le mois de janvier pour le vacciner contre le pneumocoque.
  - D. De le revacciner dans 1 mois avec une nouvelle dose de vaccin anti grippale

**En pratique:** Personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, **quel que soit le risque**

1- Personnes non préalablement vaccinées quel que soit le risque



La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure

**En pratique:** Personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, **quel que soit le risque**

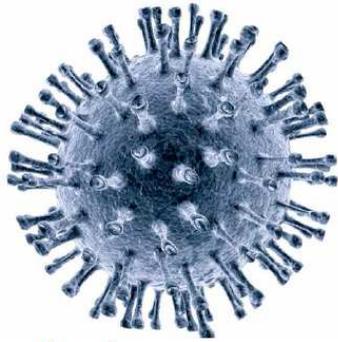
2- Personnes ayant déjà reçu du PPV23



La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure

- **Fin de commercialisation du vaccin pneumococcique 23-valen Pneumo 23, qui est remplacé par le vaccin Pneumovax.**
  - même composition qualitative et quantitative en substances actives,
  - la présentation en flacon du Pneumovax ne contient pas de dispositif d'injection. Il faudra donc utiliser une seringue et deux aiguilles pour administrer ce vaccin
  - Administration par voie intramusculaire ou sous-cutanée
  - Toutefois, la mise à disposition d'une présentation en seringue pré-remplie est prévue courant 2018.





# Vaccin grippe

- La couverture vaccinale en oncologie ne dépasse probablement pas 30 % des patients, ce qui est très insuffisant. Ces patients porteurs de cancer sont par ailleurs fréquemment âgés de plus de 65 ans.
- **Recommandation HCSP concernant la vaccination anti grippale** chez les personnes en cours de chimiothérapie:
  - Dès la mise à disposition du vaccin (fin septembre) et jusqu'au pic épidémique, en général janvier-février
  - En cours de chimiothérapie
  - Une revaccination à un mois d'intervalle est recommandée en période endémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.

## Question n°4

- Malheureusement pour le patient malgré la chimio le cancer progresse on lui propose des nouvelles thérapies ( immunothérapie ou thérapie ciblée).
- Que faites vous ?



# Vaccin et thérapies Ciblées

- Aucune donnée de la littérature n'a étudié l'effet des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR sur les vaccins
- Aucune étude n'a rapporté un impact délétère des ITK de l'EGFR sur le système immunitaire dans le cancer bronchique.
- Les thérapies ciblées (inhibiteurs de kinase) ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale à la vaccination anti-grippale (1,2).
- En l'absence de contre-indication, ces patients peuvent être vaccinés pendant le traitement selon le calendrier vaccinal décrit ci-dessus.

# Vaccin et immunothérapie

Clinical Microbiology and Infection xxx (2018) 1–13



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Narrative review

**ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective—immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine 1–phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors**

G. Redelman-Sidi<sup>1,\*</sup>, O. Michielin<sup>2</sup>, C. Cervera<sup>5</sup>, C. Ribi<sup>3</sup>, J.M. Aguado<sup>6,7</sup>,  
M. Fernández-Ruiz<sup>6,7</sup>, O. Manuel<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service of Infectious Disease, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

<sup>2</sup> Department of Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup> Department of Immunology and Allergy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>4</sup> Department of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>5</sup> Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

<sup>6</sup> Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario '12 de Octubre', Instituto de Investigación Hospital '12 de Octubre' (i+12), Madrid, Spain

<sup>7</sup> Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REDIS/IDIS), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain



# PD1 or PD-L1

- nivolumab, pembrolizumab et atezolizumab
  - Pas d'augmentation intrinsèque du risque infectieux
  - Mais augmentation de ce risque si développement d'une réaction autoimmune
- Les vaccinations pourront être réalisées 4 semaines après **la fin du** traitement ( $\frac{1}{2}$  vie de ces anticorps d'environ 15 jours).
- **Si utilisation continu seul possibilité de vacciner pdt traitement sur un schéma classique**

# CTLA

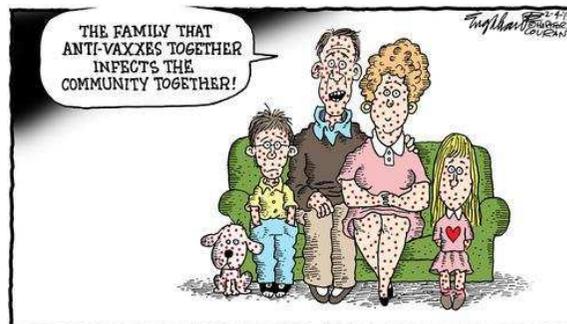
- Ipilimumab, tremelimumab
  - Seul pas augmentation du risque infectieux
  - Mais augmentation de ce risque si développement d'une réaction autoimmune
- Si utilisation continu seul possibilité de vacciner pdt traitement sur un schéma classique

# Ubiquitin proteasome pathway

- Bortezomib, carfilzomib, ixazomib
- Augmentation du risque d'infection herpes et VZV et pneumocoque
- Prévoir les vaccination au moins 1 mois avant le début du traitement pour VZV
- Prévoir vaccination anti pneumococcique avant la thérapie 2 semaines PV13
- Vaccination antigrippale

# Vaccination du personnel soignant et de l'entourage des patients immunodéprimés

- **Vaccin recommandés**
  - Entourage immédiat: grippe saisonnière, varicelle si non immun
  - Personnel soignant: ROR, coqueluche, grippe saisonnière, varicelle si non immun
- **Contre-indiquer le contact avec un immunodéprimé en cas de rash post-vaccination contre la varicelle**
- **Grippe nasale, polio orale sont **strictement contre-indiqués** dans l'entourage des patients immunodéprimés**



Merci pour votre attention !

