

Risque infectieux et vaccination chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Première journée de vaccination « Vaxi'Lor »
25 Mai 2018

Dr Marie Detrait
Dr Sandrine Henard

Service d'Hématologie, CHRU de Nancy



— Vignette clinique

- Jeune patiente de 21 ans, pas de co-morbidité
- Leucémie aigüe myéloblastique en rechute à 1 an de la fin du traitement (induction et 3 consolidations)
- Rémission au terme du traitement de rattrapage
- Allogreffée en juin 2015 : allogreffe géno-identique HLA 10/10 (donneur: frère) un greffon de moëlle osseuse en juin 2015
- Conditionnement myéloablatif : Busulfan-Cyclophosphamide
- Prophylaxie GvHD: Ciclosporine A et méthotrexate
- Prophylaxies anti-infectieuses



**Quelles sont les particularités de l'allogreffe par rapport
à l'immunité, au statut vaccinal et aux vaccins ?**

— L'immunité après une greffe de CSH

- La greffe de CSH entraîne une diminution/disparition des titres d'anticorps contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale
- Gravité potentielle de certaines de ces maladies : pneumocoque, HiB, grippe, rougeole, varicelle
- Perte des divers constituants de l'immunité spécifique (LT et LB) nécessaires à l'induction d'une réponse vaccinale
- Délai de reconstitution immunitaire lente et variable selon l'âge du receveur, type de don (moëlle/CSP/cordon; compatibilité HLA), présence ou non d'une réaction du greffon aigüe ou chronique

Vignette clinique



- Pas de complication post-allogreffe de CSH
- Vaccination à partir de M+6 selon les recommandations de la Société Française de greffe de moëlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et HCSP
 - Novembre 2015 : Prevenar13 et Pentavac N°1
 - Décembre 2015: Prevenar13 et Pentavac N°2
 - Février 2016 : Prevenar13 et Pentavac N°3
- RAPPEL à 1 an : Pneumo 23 et Infanrix hexa (Pentavac non disponible)

Quels autres vaccins faut-il lui proposer ?

Vaccins

Vaccin	Recommandations	Délai après la greffe	Nombre d'injections
VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES			
Pneumocoque	Pour tous les patients greffés de CSH	3 mois	3 doses de vaccin conjugué 13-valent à 3, 4 et 5 mois post greffe + un rappel à 12 mois post-greffe avec le vaccin non conjugué 23-valent*.
Grippe inactivée (vaccin injectable)	Pour tous les patients greffés de CSH annuellement à vie	6 mois (3 mois en cas de situation épidémiologique particulière)	Selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur en fonction de l'âge.
Haemophilus influenzae type b	Pour tous les patients greffés de CSH	6 mois	3 doses à 6, 7 et 8 mois post-greffe + un rappel à 18 mois post-greffe
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire**	Pour tous les patients greffés de CSH	A partir de 6 mois	3 doses à 1 mois d'intervalle à démarrer 6-12 mois post-greffe + un rappel 12 mois après la première dose
Méningocoque	Pour tous les patients greffés de CSH	12-18 mois	Pour les patients âgés de plus de 1 an et les adultes non préalablement vaccinés : - Vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY : 2 doses espacées de 6 mois. La fréquence des rappels reste à préciser. - Vaccin méningocoque B : 3 doses administrées à 1 mois d'intervalle suivies d'un rappel 12 mois plus tard.
Hépatite B	Pour tous les patients greffés de CSH jusqu'à l'âge de 16 ans, et les patients âgés de 16 ans ou plus à risque d'exposition.	A partir de 6 mois	Schéma 4 doses : 6, 7, 8 mois post-greffe et rappel à 18 mois

Papillomavirus : jeunes femmes et recommandé si GvHD chronique (risque de virose symptomatique chez tous et augmentation du risque de cancer chez la femme) p.e. Gardasil® ou Cervarix® 3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de M+6



Peut-on lui proposer la vaccination contre la varicelle ?
contre rougeole/oreillons/rubéole ?

VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS			
Rougeole-oreillons-rubéole	Pour tous les patients greffés de CSH	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses espacées d'au moins 1 mois.
Varicelle	Uniquement pour les patients greffés de CSH séronégatifs pour la varicelle	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses à 2 mois d'intervalle.

Rougeole Oreillons Rubéole (vaccin vivant atténué) + 2 ans post allogreffe et patient immunocompétent (pas de GvHD, > 3 mois d'arrêt des Ttt IS) pour tous les enfants et adultes séro neg, 2 doses à 1 mois d'intervalle

Varicelle: + 2 ans chez le patient immunocompétent et séro neg, 2 doses à 2 mois d'intervalle avec p.e. Varivax®



Principes généraux

La vaccination des patients greffés de CSH fait l'objet de recommandations vaccinales conjointes américaines et européennes. Elles sont les mêmes quel que soit le type de greffe de CSH, en raison du très faible nombre de données dans les situations d'allogreffe non myéloablative et de greffe de sang de cordon [1,2].

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant au moins deux ans après la greffe, voire davantage en cas de réaction du greffon contre l'hôte.

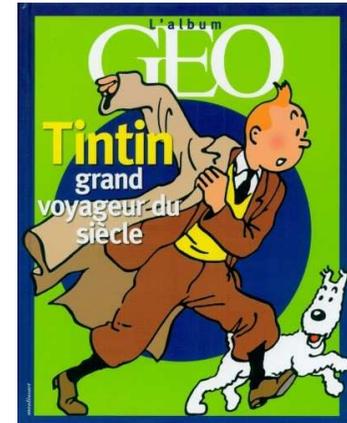
Les vaccinations à réaliser en priorité dans l'année suivant la greffe de CSH sont les vaccinations contre les infections à pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type b et la vaccination antigrippale par le vaccin inactivé. Les autres vaccins recommandés devront être administrés dès que possible.

Les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux, nécessitant l'utilisation de schémas de primo-vaccination.

Concernant les vaccinations contre la diphtérie et la coqueluche, les vaccins utilisés pour l'immunisation post greffe, y compris chez l'adulte, sont les vaccins pédiatriques comportant la valence fortement dosée pour la diphtérie et la coqueluche : quadrivalent (DTPCa : Tetravac-Acellulaire®, Infanrix tetra®), pentavalents (DTPHibCa : Infanrix quinta® ou Pentavac®) ou chez les patients devant être vaccinés contre l'hépatite B, le vaccin hexavalent (DTPHibCaHBV: Infanrix hexa®). **Cette recommandation est non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** pour les adultes et les enfants âgés de plus de 36 mois (Infanrix hexa®, Infanrix quinta®, Pentavac®) et de plus de 13 ans (Infanrix tetra® et Tetravac-Acellulaire®).

La vaccination du donneur avant la greffe reste du domaine de la recherche et ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques pour des raisons éthiques et pratiques.

Vignette clinique



- Mars 2018 : Presque + 3 ans post-allogreffe
- Aucun traitement immunosuppresseur depuis plus d'un an
- Appel téléphonique de la patiente pour obtenir des conseils car elle part dans 15 jours en Thaïlande avec sac à dos (camping) et en zone rurale pour une durée de 3 semaines



Que peut-on lui proposer comme(s) vaccination(s) ?

—— Risques infectieux en Thaïlande

Via les moustiques :

- Dengue : mesures de protection, pas de vaccin
- Encéphalite japonaise en zone rurale, rizières : un vaccin inactivé (IXIARO®) recommandé pour les longs séjours en milieu rural
- Paludisme en zone rurale : prophylaxie par atovaquone et proguanil
doxycycline ou mefloquine
- Zika : mesures de protection, pas de vaccin

— Risques infectieux en Thaïlande

Via l'eau, hygiène, vie sexuelle :

- Choléra : précautions d'hygiène
- Hépatite A : vaccin recommandé (vaccin inactivé : Havrix[®], Avaxim[®])
- Hépatite B : vaccin recommandé (vaccin inactivé : Engerix[®], ou bien le vaccin hexavalent : infanrix hexa[®])
- Fièvre typhoïde : vaccin recommandé (Typherix[®])
- Rage endémique : éviter les animaux errants

Vaccins possibles



Optional Hepatitis A

Follow recommendations for general population in each country

- Ig should be administered to hepatitis A-susceptible HCT recipients who anticipate hepatitis A exposure (for example, during travel to endemic areas) and for post-exposure prophylaxis.

CIII

Varicella
(Varivax, live)

Limited data regarding safety and efficacy.

EIII (< 24 months post-HCT, active GVHD or on immunosuppression)
CIII (> 24 months, without active GVHD or on immunosuppression)

Human
papillomavirus

Follow recommendations for general population in each country
No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response

CIII

Yellow fever (live)

Limited data regarding safety and efficacy.
The risk–benefit balance may favor use of the vaccine in patients residing in or traveling to endemic areas.

EIII (<24 months, active GVHD or on immunosuppression)
CIII (> 24 months, without active GVHD or on immunosuppression)

Rabies

Appropriate for use in HCT recipients with potential occupational exposures to rabies⁸²⁷
Preexposure rabies vaccination should probably be delayed until 12–24 months after HCT.
Postexposure administration of rabies vaccine with human rabies Ig can be administered any time after HCT, as indicated^{a 827,828}

CIII

Tick-borne
encephalitis (TBE)

According to local policy in endemic areas.
No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response

CIII

Japanese B encephalitis

According to local policy when residing in or travelling to endemic areas.
No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response

CIII

Vaccins non recommandés

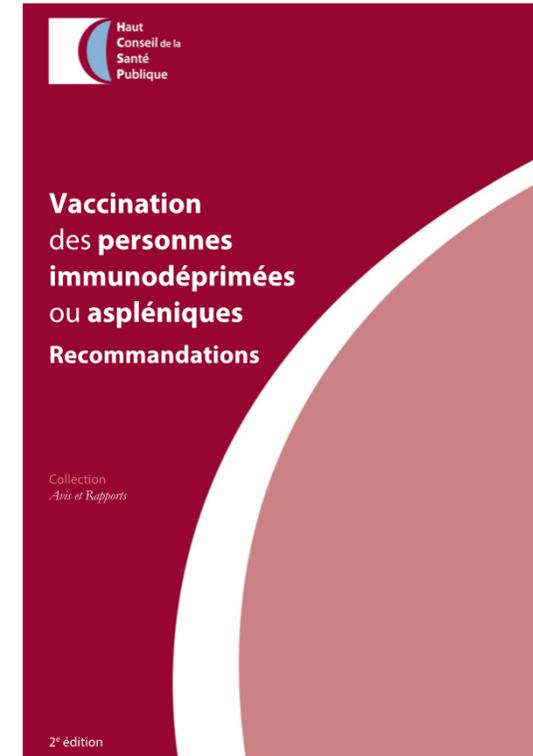
Not recommended

Bacillus Calmette Guérin (live)	Contraindicated for HCT recipients	EII
Oral poliovirus vaccine (live)	Should not be given to HCT recipients, as an effective, inactivated alternative exist	EIII
Intranasal influenza vaccine (live)	No data regarding safety and immunogenicity. Should not be given to HCT recipients, as an effective, inactivated alternative exist	EIII
Cholera	No data were found regarding safety and immunogenicity among HCT recipients	DIII
Typhoid, oral (live)	No data were found regarding safety and immunogenicity among HCT recipients.	EIII
Typhoid (i.m.)	No data were found regarding safety, immunogenicity, or efficacy among HCT recipients.	DIII
Rotavirus	Must be given before 12 weeks of age to be safe.	EIII
Zoster vaccine (Zostavax, live)	No data regarding safety among HCT recipients.	EIII

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblyn,⁷ Athos Bousvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

Merci de votre attention



GUIDELINES

Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients

P Ljungman¹, C Cordonnier², H Einsele³, J Englund⁴, CM Machado⁵, J Storek⁶ and T Small⁷

¹Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ²Hopital Henri Mondor, Creteil, France; ³Universitätsklinik Würzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Germany; ⁴University of Washington/Seattle Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, USA; ⁵Institut of Tropical Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁶Department of Medicine, Oncology, Microbiology and Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada and ⁷Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA