



**Vaccination  
des personnes  
immunodéprimées  
ou aspléniques  
Recommandations**

Collection  
*Avis et Rapports*

2<sup>e</sup> édition

# Vaccination des immunodeprimés Quand et comment?

Dr. Emilia Frentiu

# Les immunodéprimés

- une population croissante

- Patients vivant avec le VIH : environ 150 000 personnes en France (7000 à 8000 nouveaux cas/an),
- Patients transplantés d'organe : > 40 000 personnes en France,
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques : auto ou allogreffe, cordon,
- Patients recevant un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur au long cours pour maladies auto-immunes, maladies inflammatoires digestives ou rhumatismales (anti-TNF, autres biothérapies),
- Patients traité par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
- Autres situations: cirrhose, insuffisance rénale chronique,
- Aspléniques ou hypospléniques: drépanocytoses (10 000 personnes dont 50% adultes), splénectomisés: 250 000 personnes (6000 -9000 /an)

# Vaccination des immunodéprimés : particularités

## Il existe en cas d'immunodépression :

1. –un risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants: **contre-indication** de l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;
2. –une diminution de l'immunogénicité des vaccins pouvant justifier des **schémas vaccinaux particuliers** et dans certains cas le dosage des anticorps sérique 4-6 semaines après la vaccination ;
3. –un risque accru pour certaines infections justifiant la **recommandation de vaccinations spécifiques** (grippe, pneumocoque, hépatite B).

# Vaccins vivants: essentiellement des vaccins dirigés contre des virus

<b>Vaccins viraux</b>	<u>Disponibles en France en 2016</u> Rougeole, Oreillons, Rubéole Varicelle, zona Rotavirus Fièvre jaune <u>Prochainement disponibles en France?</u> Grippe nasale <u>Plus utilisé en France</u> Polio orale
<b>Vaccin bactérien</b>	BCG

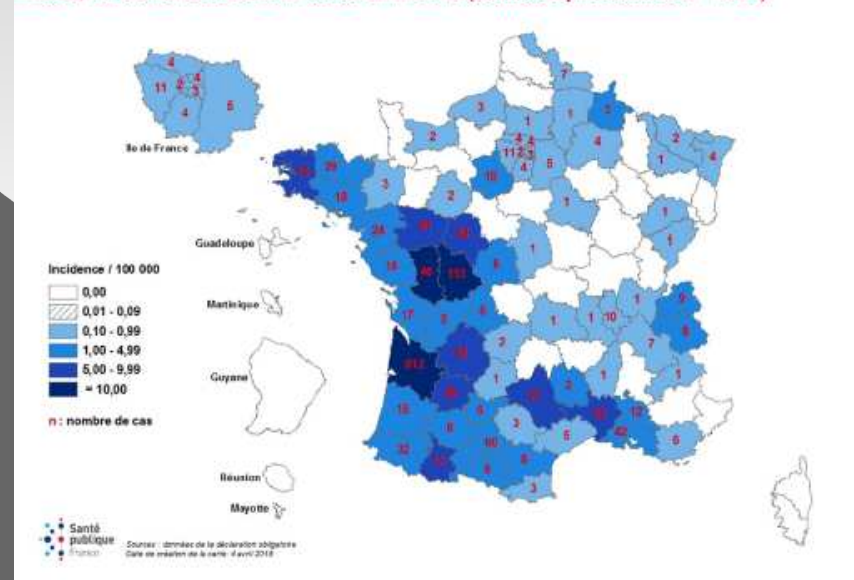
# Les vaccins vivants

- ◉ Faire tous les vaccins vivants nécessaires **AVANT** le début du ttt immunosupresseur
- ◉ Pas de BCG même avant initiation
- Mesurer les taux d'AC vaccinaux

# Rougeole, oreillons, rubéole

- **Risque cosmopolite**
- **vaccination** 2 doses au moins 4 semaines avant l'immunosuppression
- **Et sinon ?** Sérologies de contrôle
- Vaccination de l'entourage
- Immunoglobulines pré- ou post-exposition (à discuter en cas de voyage)

Figure 1 : Incidence cumulée et nombre de cas de rougeole déclarés par départements, du 06 novembre 2017 au 03 avril 2018 (données provisoires n= 1424)



# Les vaccins

## Varicelle

- Description varicelles graves sous anti-TNF
  - Fait, obligatoirement avant initiation
    - 2 doses à 4 à 8 sem
  - > Mais CI si déjà ttt immunosuppresseur associé
    - Si vaccin dans l'entourage: éviter contact avec la personne ID en post-vaccinal
    - *Leung;Am J Gastroenterol 2004, dec;99(12):2503: « disseminated primary varicella after initiation of infliximab... »*
    - *Carrasco;paediatr Drugs 2004;6(3):137: « biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis... »*
- Administration des Ig spécifiques dans la situation d'un contact avec un cas

# Vaccin anti-zona

- **Vaccin vivant atténué : Zostavax®**
- **Même souche que le vaccin anti-varicelle, mais 14 x plus dosé**
- **Efficacité sur la prévention du zona :**
  - > 50% en moyenne à 3 ans (21% à 7-10 ans)
  - > Incidence de 5,4/1000 PA (vaccin) vs 11/1000 (placebo)
- **Selon l'âge :**
  - > 63% entre 60 et 69 ans
  - > 37% à partir de 70 ans



# Recommandations vaccin zona



- > Le vaccin est recommandé et remboursé chez les adultes de 65 à 74 ans révolus
- > Le vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les immunodéprimés
- > pas de co administration avec le Pneumo23/Pneumovax
- 1 seule injection – Pas de dose de rappel

## Nouveau vaccin inactivé contre le zona *Shingrix, AMM européenne*

- un nouveau vaccin (HZ/su) contenant la glycoprotéine E recombinante du virus varicelle-zona et de l'adjuvant AS01.
- vaccin inactivé ou inerte
- **Les résultats montrent une efficacité vaccinale de 90 %, à la fois contre l'apparition du zona et contre les douleurs post-zostériennes** dans toutes les tranches d'âge
- particulièrement intéressant pour les personnes immunodéprimées et à haut risque d'infection grave par le virus varicelle-zona, le vaccin vivant atténué étant contre-indiqué chez ces personnes.
- 2 doses, après l'âge de 50 ans

# La vaccination anti-amarile dans le monde

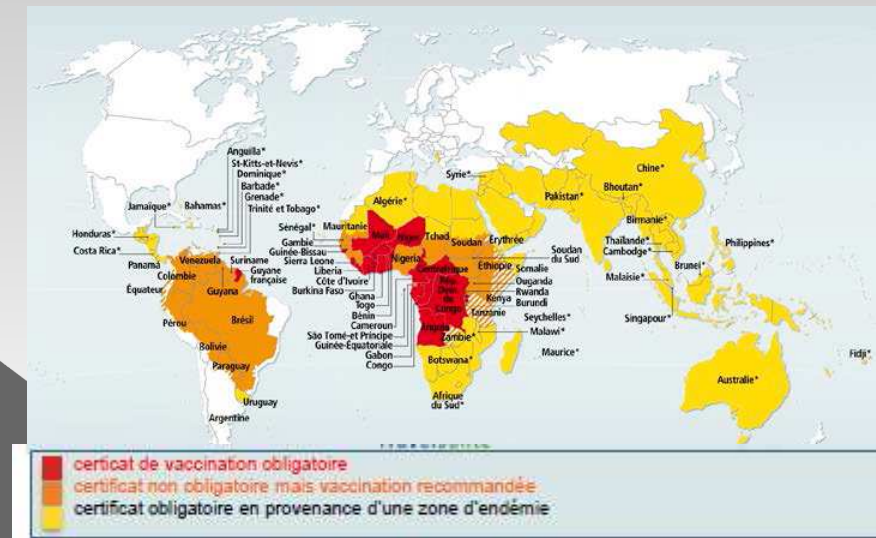
## Vaccin vivant atténué :

- Contre-indiqués chez les ID
- Risque de maladie vaccinale mortelle (viscérotrope ou neurotrope)
- Corrélât de protection si  $Ac \geq 10$  UI/L

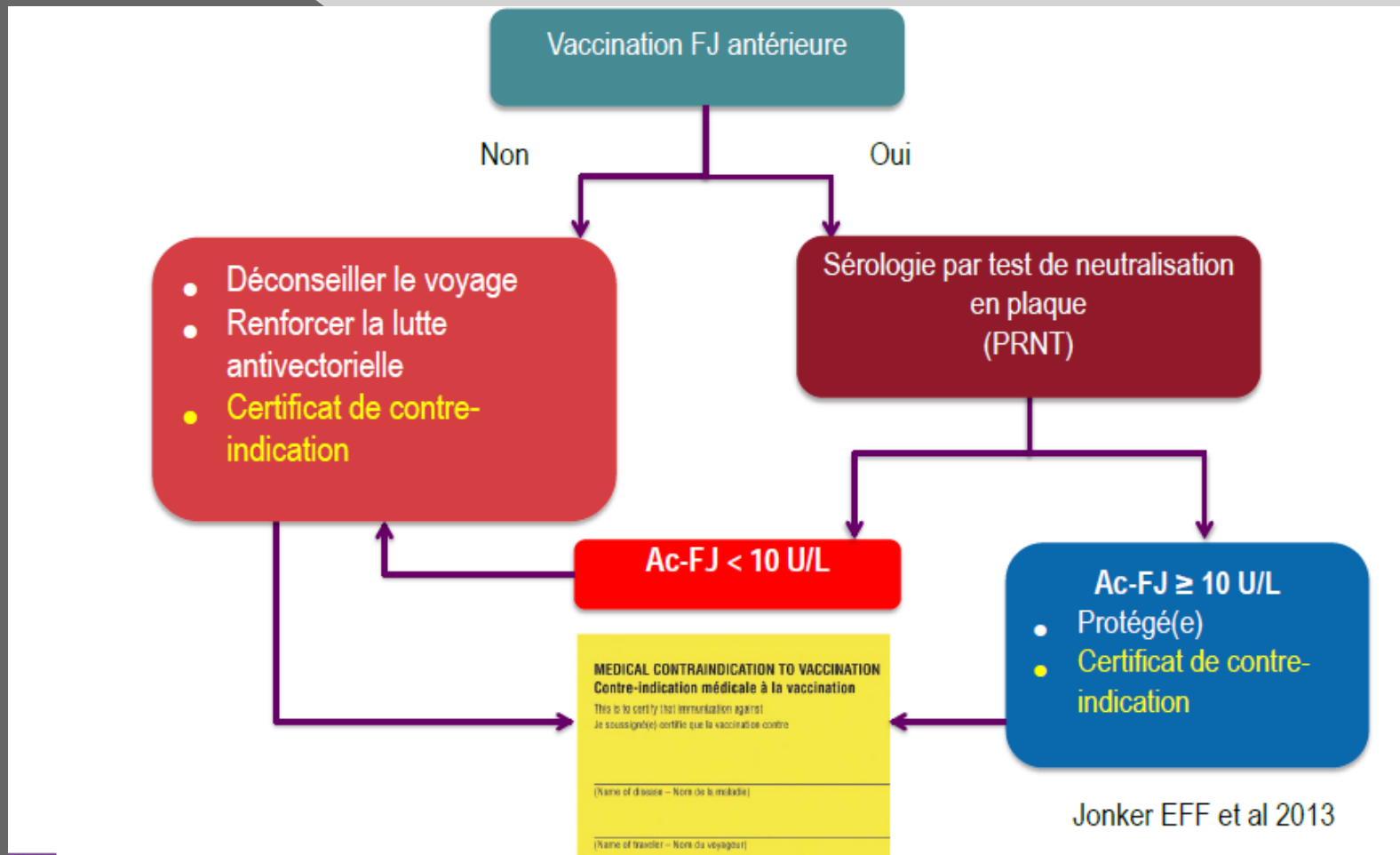
**Certificat de vaccination obligatoire dans 124 pays**

- Une dose protège à vie l'immunocompétent

Obligations vaccinales (OMS, 2016)



# Évaluer l'immunité amarile avant le traitement immunosuppresseur



# Diminution immunogénicité

- Variable, Dépend vaccin
- Pathologie sous-jacente/ttt immunosuppresseur
- Données, parfois discordantes: vaccins grippe, pneumocoque, hépatites
- Suivi des Ac sériques (VHB)

# 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<sup>o</sup>)
- Voie intradermique (études en cours)
- Vaccins plus immunogènes: vaccins polysidiques conjugués vs non conjugués

# Vaccination VHB et infection par le VIH: intérêt de schéma vaccinal alternatif?

- Résultats

Supériorité des 2 schémas alternatifs par rapport au schéma standard :

- répondeurs (Ac anti-HbS  $\geq$  10 mUI/ml)

(65%, 82%, 77%),

- forts répondeurs (Ac anti-HbS  $\geq$  100 mUI/ml)

(41%, 74%, 53%),

GMT: 55, 795 et 104 mIU/mL.

Pas d'effet sur CD4 et CV VIH

Figure 2. Percentages of Responders and High-Level Responders by Vaccination Regimen

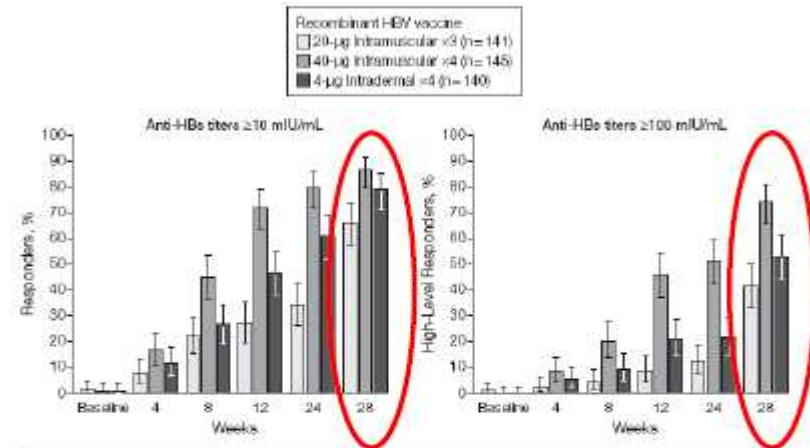
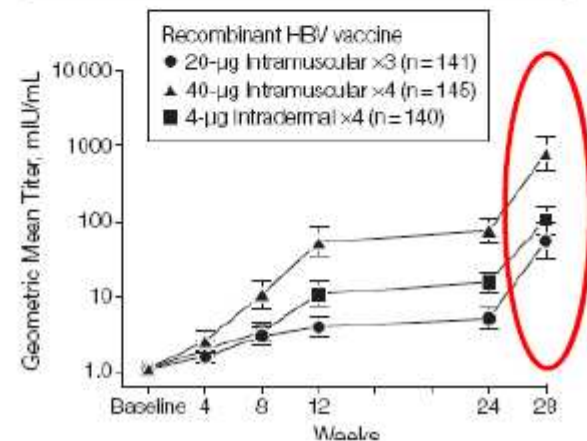


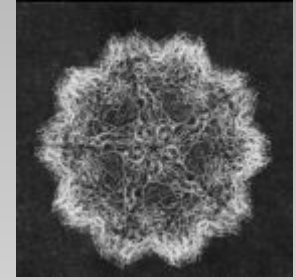
Figure 3. Geometric Mean Titer of Anti-HBs by Vaccination Regimen



Launay O et al, JAMA 2011;305(14):1432-1440 21



# HÉPATITE VIRALE B



- TNF: facilite la réplication virale (Nathan, J Gastroenterol Hepatol, 2006)
- Risque de réactivation fonction nb de perfusions et trt associé (Millonig, World J Gastroenterol, 2006)
- Statut sérologique avant traitement
- Proposer vaccination si sérologie négative

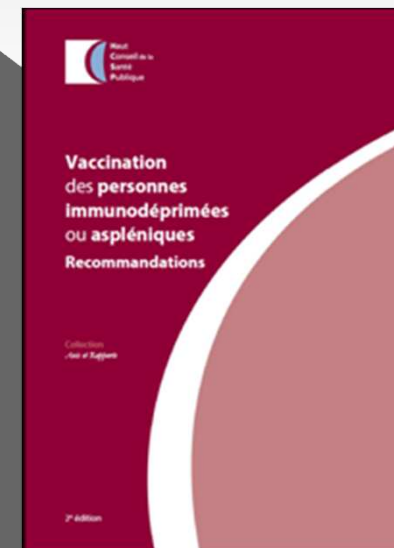
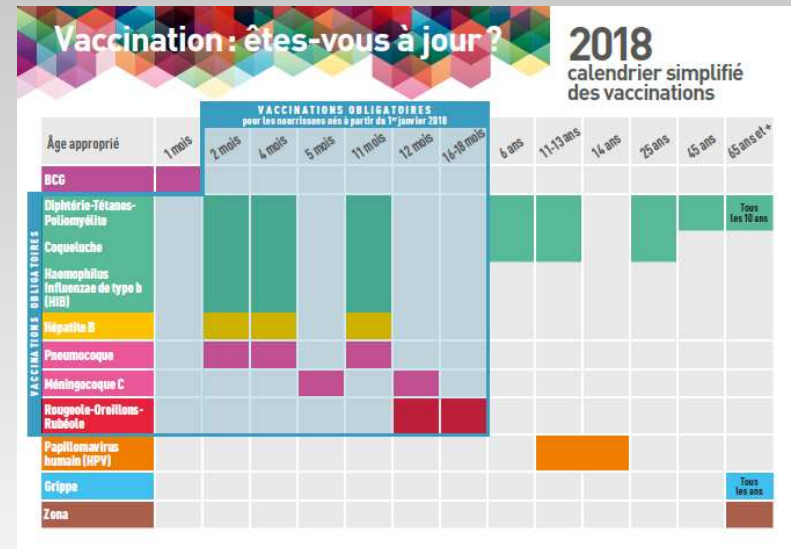


# Les vaccins Hépatite B

- Description réactivation fatale VHB chez patients (atteints Crohn) sous infliximab
  - > On ne connaît pas le % de réponse (moins chez les immuno-déprimés)
  - > Protocole particulier ?
  - > Dose double ou plus d'injections ?
  - > On peut proposer 3 injections et dosage des AC
    - *Esteve: Gut 2004 Sep 53(9):1363 : « chronic hepatitis B reactivation following infliximab... »*

# Quels vaccins sont recommandés?

- ceux du calendrier vaccinal en vigueur comme pour la population générale
- des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression (**grippe et pneumocoque en particulier**).



# Les vaccins contre les Pneumocoques

2 vaccins disponibles chez l'adulte:

- **Un vaccin non conjugué 23 valent Pneumo23®**

- Couverture potentielle: environ 75% des IIP en France
- Immunogénicité variable en fonction du sérotype
- Pas efficace chez l'enfant de moins de 2 ans (réponse T indépendante)
- Pas d'effet sur le portage, pas efficace sur les OMA et les sinusites
- Protection transitoire (5 ans) sans effet rappel
- Augmentation de la sévérité des réactions avec la revaccination
- Immunogénicité faible chez les sujets âgés et les immunodéprimés
- Induction d'un état immunitaire réfractaire "hyporéponse"

- **Un vaccin conjugué 13 valent Prévenar13®**

- 12 serotypes communs avec Pneumo23
- AMM 2013 : prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae*
- chez l'enfant : efficacité vis-à-vis des IIP (méningites, bactériémies), pneumonie et OMA
- chez l'adulte: données d'immunogénicité, efficacité? (essai en cours)

# Recommandations françaises 2017: quelles indications?



Haut Conseil de la santé publique

---

## AVIS

---

relatif aux recommandations vaccinales  
contre les infections à pneumocoque pour les adultes

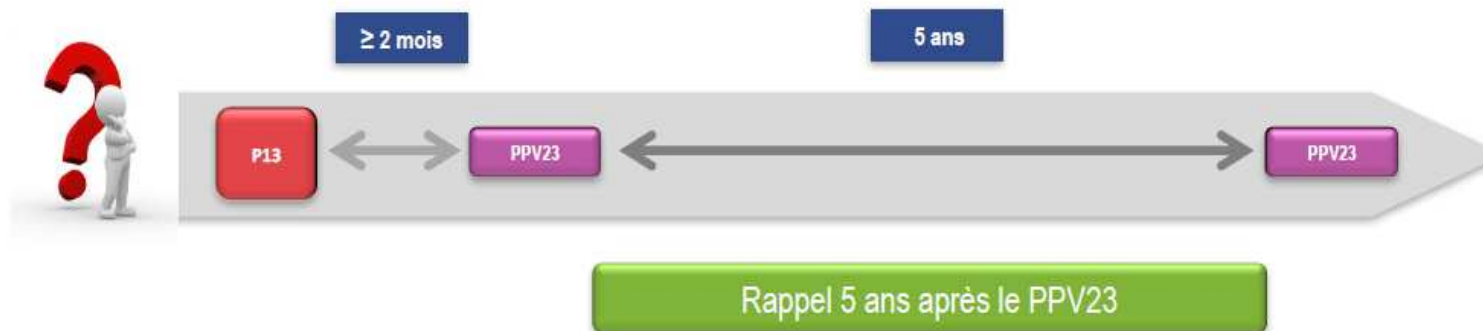
10 mars 2017

---

- Vaccination généralisée pour les enfants de moins de 2 ans (Vaccin conjugué seul)
- Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP :
  - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
  - insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthmes sévères sous traitement continu
  - insuffisance rénale
  - hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non
  - diabète non équilibré par le simple régime
  - patients présentant une brèche ostéo-méningée ou candidats à des implants cochléaires
- Patients immunodéprimés:
  - déficits immunitaires héréditaires
  - déficits immunitaires secondaires: infection par le VIH, chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; syndrome néphrotique
- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeure)

**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

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

3- Personnes ayant déjà reçu la séquence PCV13-PPV23



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

# Les vaccins

## Grippe (1/an)

- Recommandé annuellement chez l'ID
  - > efficacité bonne, même si réponse inférieure aux sujets sains,
  - > pas de différence selon le type de ttt immunosuppresseur,
  - > pas de poussée rhumatismale observée
- *Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*
- *Fomin: Ann Rheum dis 2005 jul 13: « vaccination against influenza in RA... »*



# Recommandations générales

- Intégrer rubrique "Gestion des vaccinations" ! Vérifier carnet de vaccination et effectuer mises à jour nécessaires
- La question de la vaccination doit se poser le plus tôt possible dans la prise en charge
- Vacciner dans le cadre des recommandations Calendrier vaccinal
- Recommandations aux voyageurs, vaccinations professionnelles
- Deux vaccins particulièrement indiqués (patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie ou corticothérapie)
  - > Grippe annuelle (vaccin inactivé)
  - > Pneumocoque (schéma combinant Prevenar 13® suivi de Pneumo 23® )

# Recommandations générales

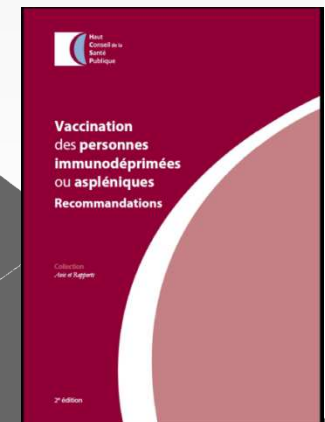
- > Avant de vacciner
  - Vérifier tolérance vaccinations antérieures
  - Informer le patient et recueillir son consentement
- > Après la vaccination :
  - Maintenir le suivi habituel de la maladie.
  - Penser à déclarer toute suspicion d'effet indésirable grave ou inattendu aux services de pharmacovigilance !

# Recommandations spécifiques pour les vaccins vivants atténués

- Vaccination *si possible 4 semaines avant d'instaurer le traitement* de la maladie :
  - > Mise à jour Rougeole-Oreillons-Rubéole
  - > Envisager fièvre jaune
- Après l'arrêt du traitement (IS, biothérapie, corticothérapie) :
  - > *Attendre au moins 3 mois*
  - > Rituximab : au moins 6 mois
- IgIV en cas d'exposition !

# Vaccination de l'entourage familial et des personnels de santé au contact d'un patient immunodéprimé

- L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.
- la mise à jour des vaccinations recommandées en population générale des personnes vivant dans l'entourage immédiat d'un patient immunodéprimé **est essentielle** à la protection de celui-ci.
- De plus, des vaccinations spécifiques peuvent être recommandées dans l'entourage immédiat du patient
  - > **la grippe saisonnière** avec un vaccin inactivé,
  - > et **contre la varicelle** pour les personnes non immunes.
- Pour le personnel de soins susceptible de prendre en charge le patient, cette recommandation s'applique particulièrement vis-à-vis de
  - > **la rougeole, des oreillons, de la rubéole,**
  - > **varicelle**
  - > **de la coqueluche et**
  - > **de la grippe saisonnière.**



# La couverture vaccinale

## ○ insuffisante et doit être améliorée

- > Couverture vaccinale grippe et pneumocoque, connaissances et perception de la vaccination de patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire P. Loubet (1), S. Kerneis (1), M. Groh (1), P. Loulergue (1), O. Launay (1) (1) Hôpital Cochin, Paris, France.
- > Défaut de couverture vaccinale antipneumococcique chez les patients hospitalisés en médecine interne D. Chopin (1), T. Goulenok (1), V. Zarrouk (1), R. Lepeule (1), A. Lefort (1), B. Fantin (1) (1) Hôpital Beaujon, Clichy, France
- > Statut vaccinal antitétanique des patients diabétiques avec mal perforant plantaire et traçabilité de leur vaccination A. Richard (1), D. Druï (1), L. Happi Djeukou (1), P. Bemer (1), M. Krempf (1), B. Cariou (1), D. Boutoille (1) (1) CHU de Nantes, Nantes, France

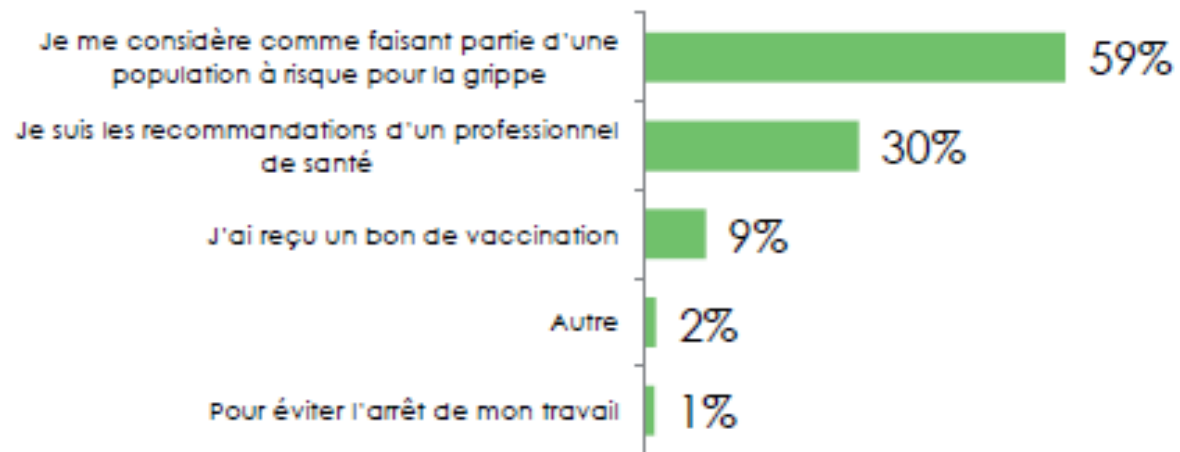
# Enquête AVNIR

## Raisons de la non vaccination



# Enquête AVNIR

## Raisons de la vaccination



Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency, Loubet, Kernéis, Groh, Loulergue, Blanche, Verger, Launay, Vaccine, 2015

### Facteurs associés à la décision de se faire vacciner

Grippe	Pneumocoque
Connaissances élevées x1.3	Confiance élevée x2
Traitement immunosupresseur x1.6	Connaissances élevées x2
Membre association x1.6	Proposition de vaccination x245
> 65 ans x2	
Confiance élevée x3	
Proposition de vaccination x14	

Selon l'enquête AVNIR "la vaccination et vous", on note que le fait de s'être vu proposer la vaccination augmente de 245 fois la probabilité d'être vacciné."

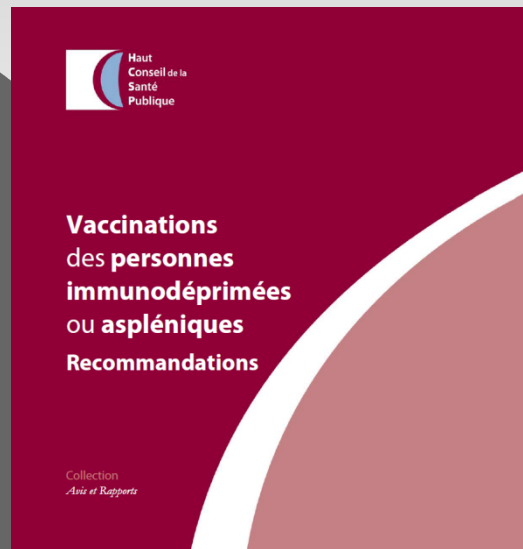


# Améliorer la couverture vaccinale

- Rôle des médecins généralistes et spécialistes: vaccination des patients et de leur entourage (consultation dédiée)
  - > Le plus tôt possible au cours de la maladie .....mais pas toujours ( ex. VIH)
  - > Idéalement avant la mise en route du traitement immunosuppresseur

# Améliorer la couverture vaccinale

○ Pour votre aide



○ Consultation vaccination des immunodéprimés -

> Maladies Infectieuses ( le lundi matin, sur RDV)