



*Hospices Civils de Lyon*



# **Vaccination en onco-hématologie incluant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

---

Florence ADER

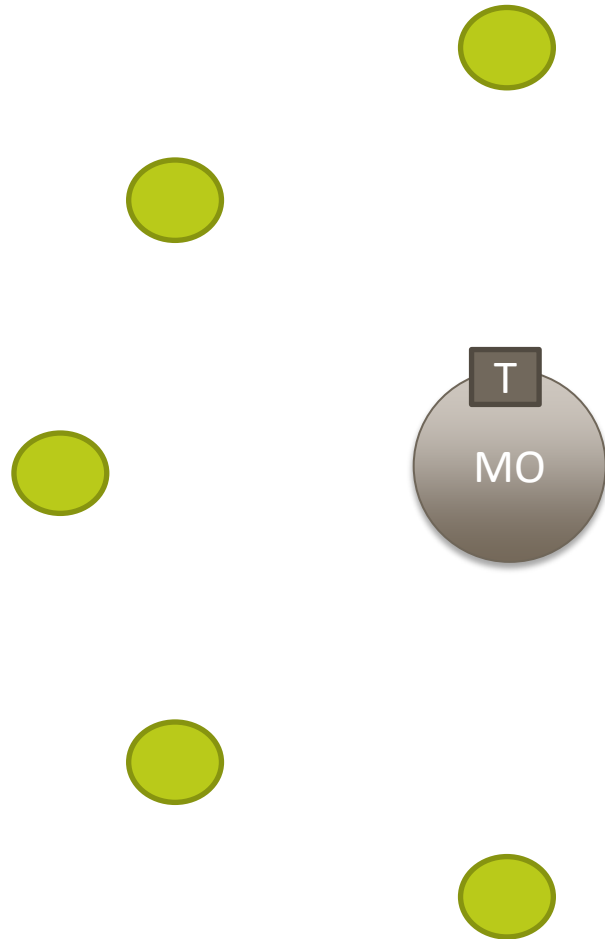
SMIT – Hôpital de la Croix-Rousse – Hospices Civils de Lyon


Inserm 1111 Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI) – UCBL1

Lyon HEMINF study group


Cours d'automne en Infectiologie 2017

**Mise en perspective des spécificités**

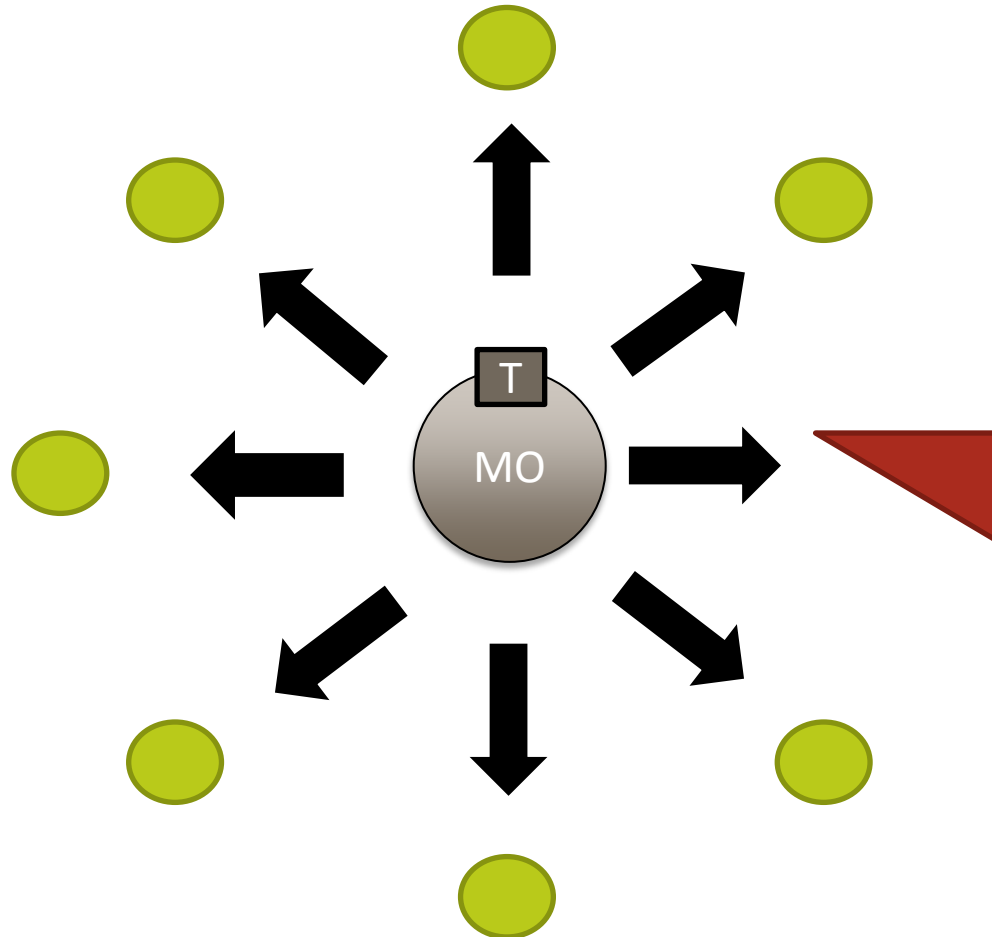


 Ganglions lymphatiques

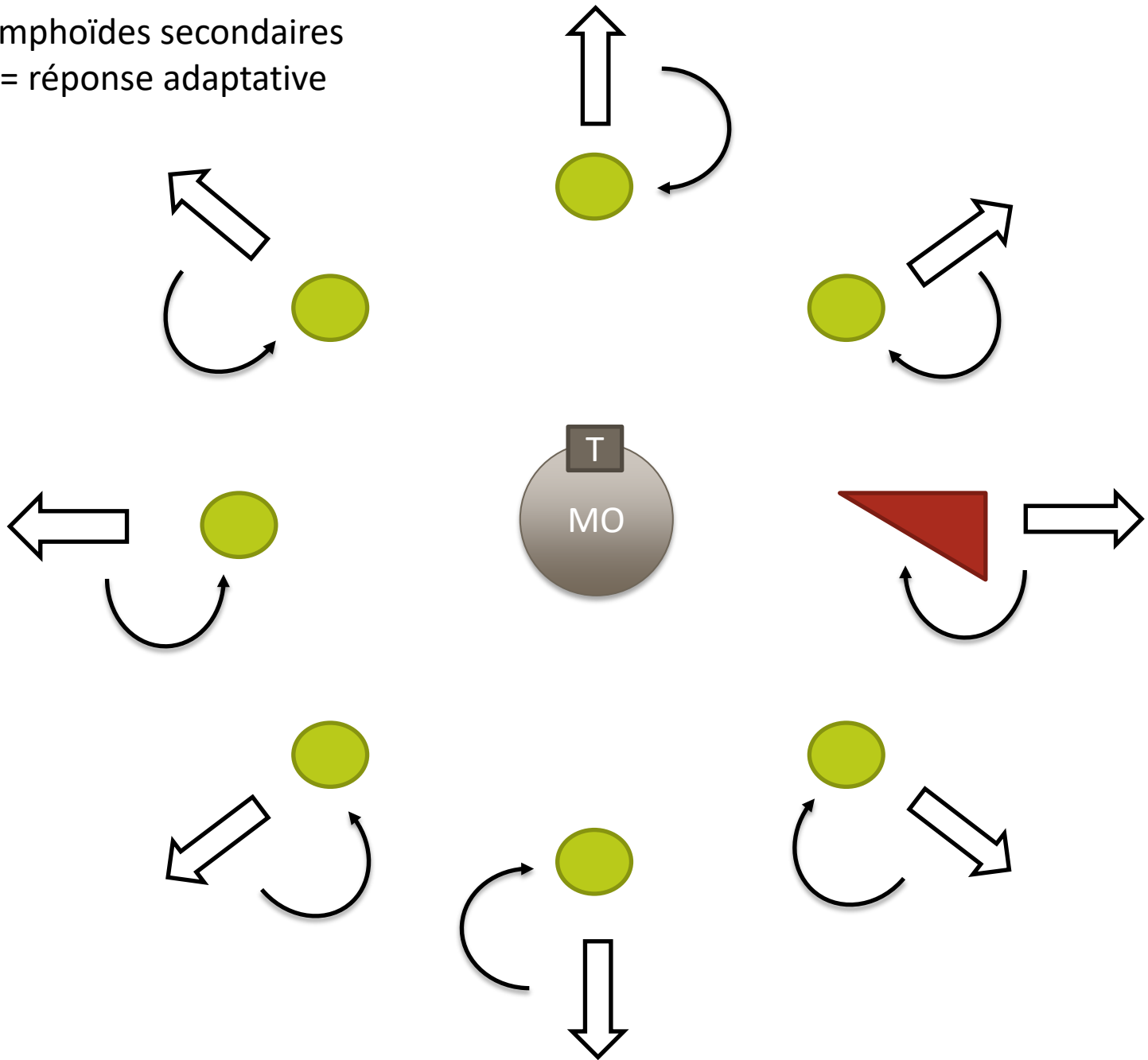
 Rate

 Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Organes lymphoïdes primaires  
Production  
Sélection

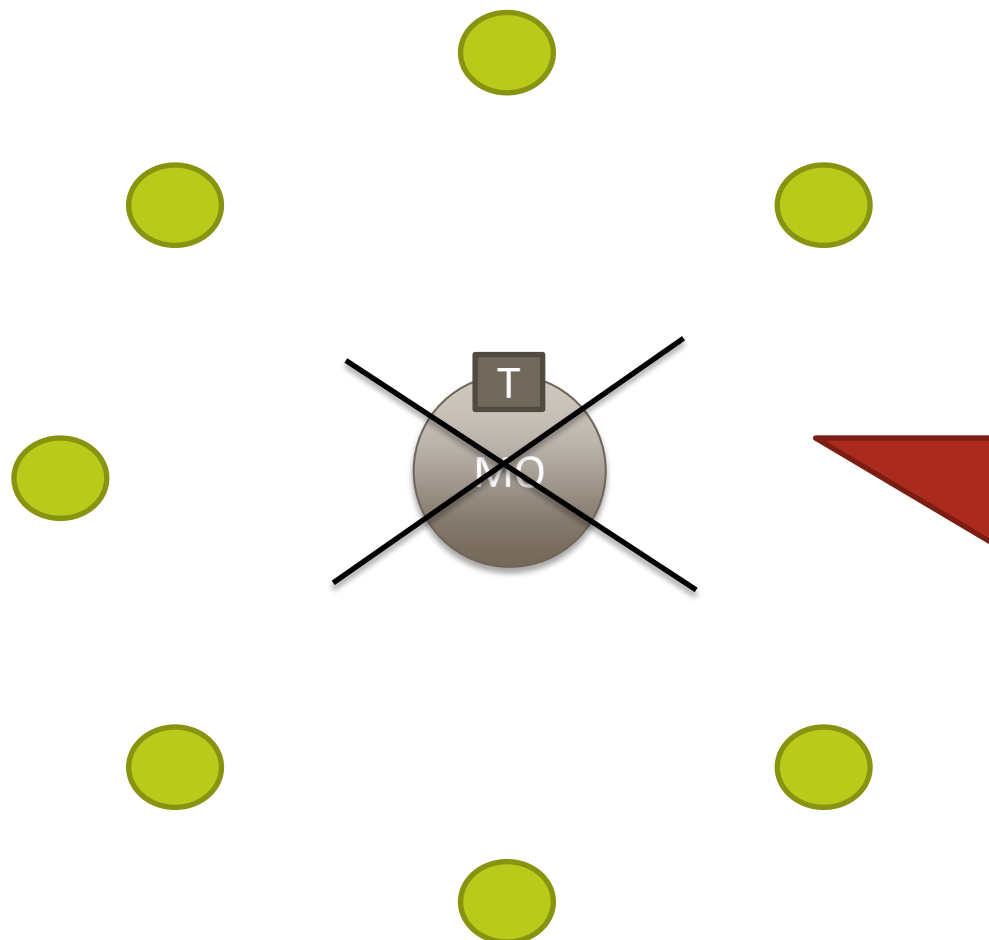


Organes lymphoïdes secondaires  
Activation = réponse adaptative  
Mémoire



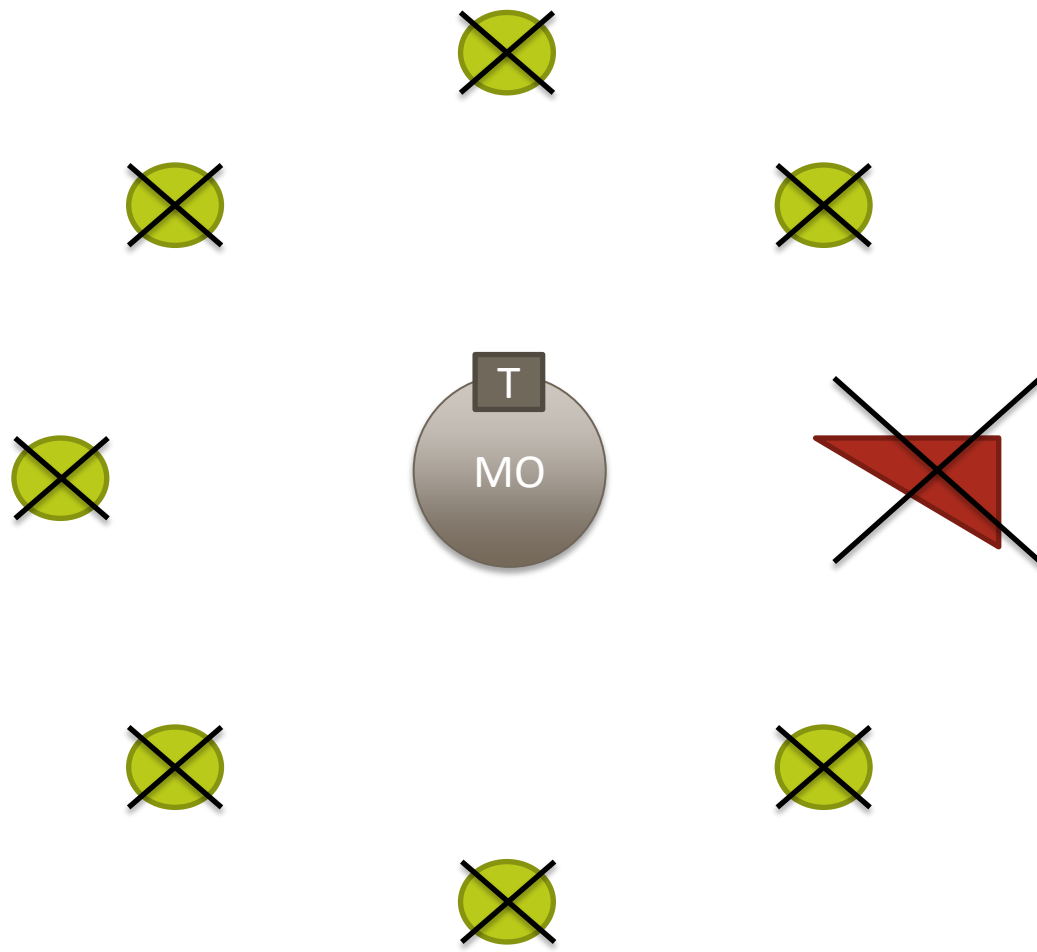
Hémopathies  
Myéloïdes

LA  
SMD  
AMI

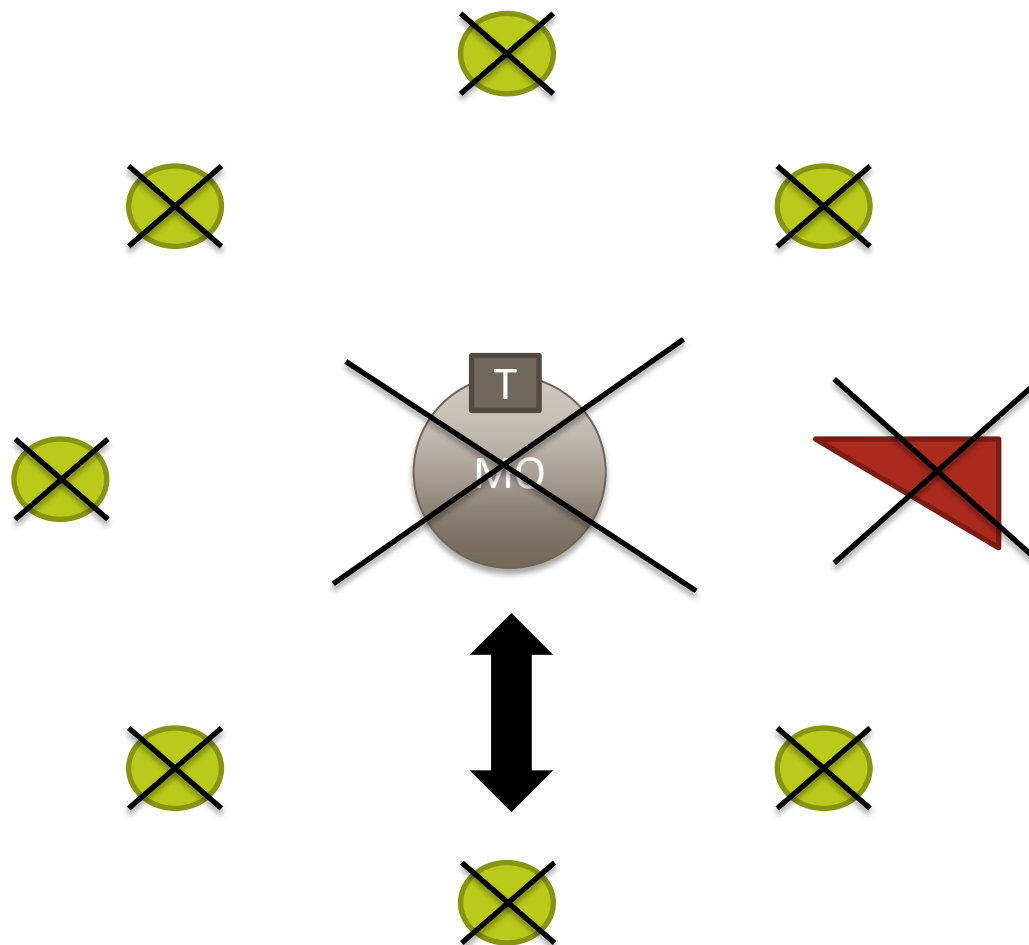


Hémopathies  
Lymphoïdes

Lymphomes



Myélome multiple  
Infiltration médullaire plasmocytaire





# Approches thérapeutiques

Basée sur la caractérisation :

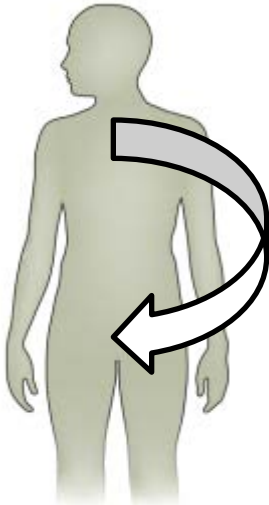
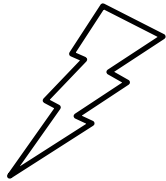
- Tissulaire ana-path, stadification de l'envahissement
- Phéno/génotypique : immunophénotypage/biomarqueurs/PCR
- Cytogénétique (cariotype)

	CHt h	Rth	Thérapie(s) ciblée(s)	Immuno- thérapie active	Transplantation de CSH	TOS	Splénectomie
<b>Cancers solides</b>	+	+	++			±	
<b>Hémopathie lymphoïdes</b>	+	+	++	++	+		±
<b>Hémopathies myéloïdes</b>	++	+ (TBI)			++		±

# Transplantation de CSH

## Greffe autologue

CHT intensive sans aplasie  
prolongée consécutive



## Greffe allogénique

### Apparentée

### Non apparentée

Fratrie

Parent/Enfant

Sur fichier/USP

Génoidentique

Haploïd

Phénoïd



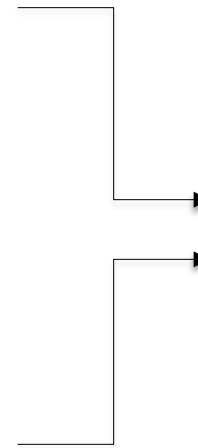
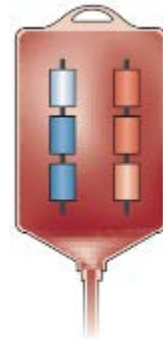
# Source cellulaire



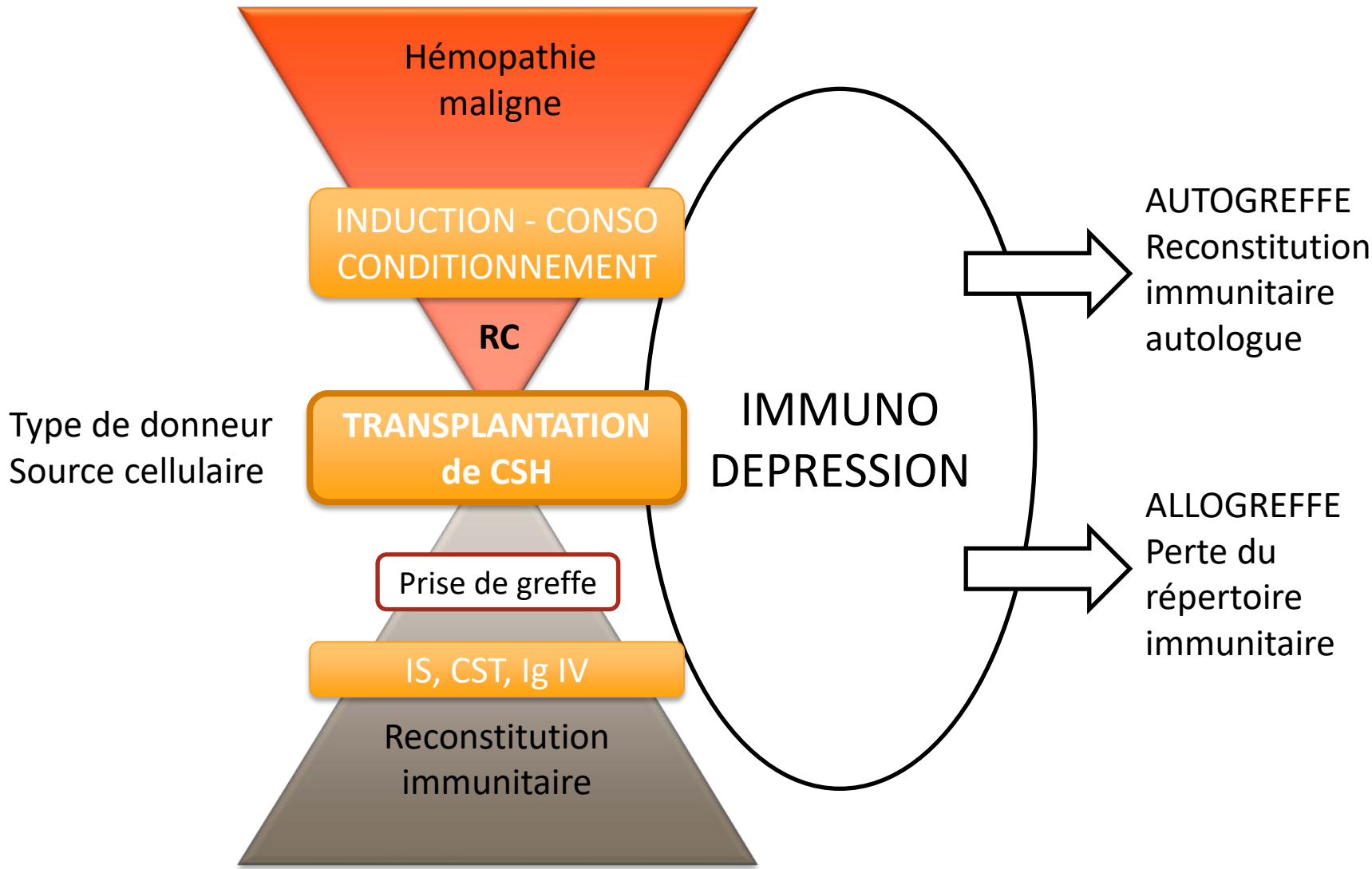
**Moelle osseuse (MO) ou des  
cellules souches périphériques  
(CSP) après stimulation**



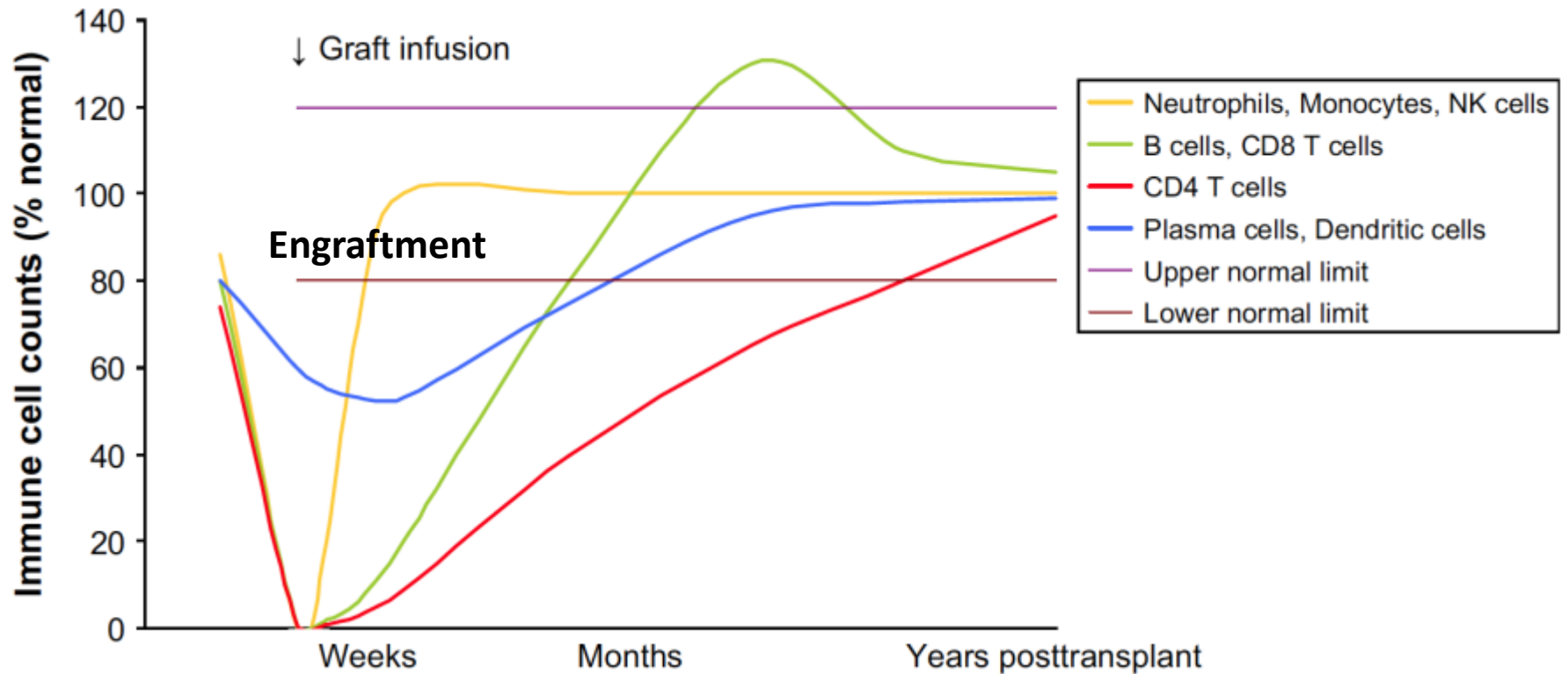
**Greffon d'unité(s) sang de  
cordon placentaire (USP)**



**Receveur**



# Reconstitution immunitaire post-transplantation de CSH



*Tomblyn et al., Biol Bone Marrow transplant 2009*

*From Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation—its relation to the contents of the graft.*

*Expert Opin Biol Ther (Informa). 2008;8:583-597.*

# Cas discutés

# Cas discuté 1

Mme R. Marie-Alix 61 ans

Tabagisme actif 35 PA

Cancer non à petites cellules stade IIIA (envahissement tissulaire et gg)

Chirurgie prévue après chimiothérapie néoadjuvante (4 cures)

1. Énoncez la liste des questions afférentes au statut vaccinal de Mme R. avant la chimiothérapie ?
1. Y-a-t-il un ou des vaccin(s) à proposer en début de chimiothérapie ?
1. Quelle(s) vaccination(s) proposer après la chimiothérapie et dans quel délai ?



## Cas discuté 2

Mme S. 71 ans

Myélome multiple (MM) chaînes lourdes IgG kappa

Myélogramme: infiltration par 15% de plasmocytes

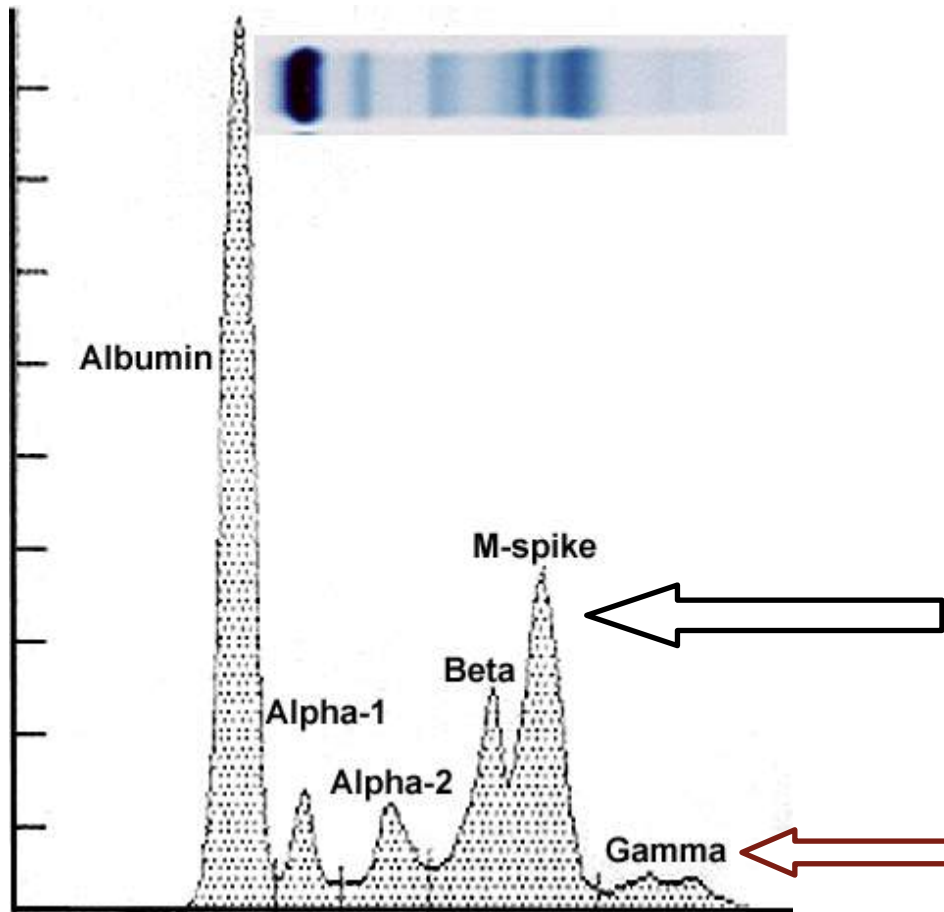
Salmon Durie IIA = MM symptomatique

- C calcémie < 3 mmol/L
- R insuffisance rénale 150 µmol/L
- A Hb 9.5 g/dL
- B atteinte osseuse (bone) = douleurs osseuses

Chimiothérapie sans intensification par autogreffe

1. Faut-il effectuer un bilan sérologique pré-thérapeutique vis-à-vis des agents infectieux à prévention vaccinale ?
2. Quel est l'agent infectieux à prévention vaccinale le plus fréquent dans le MM ? Quelle stratégie vaccinale proposez-vous à son égard ?
3. Mme S. a plusieurs petits enfants en bas âge dans son environnement quotidien. Quelles sont les instructions vis-à-vis de la gestion du risque VZV ?

# Myélome multiple/pic monoclonal



Pic d'aspect monoclonal  
dans les bêta-globulines

**Hypogammaglobulinémie  
associée**

	MM	ISupp Bortezomid, Carfilzomib	IMod Thalidomide, Lenalinomide, Ponalidomide
Lc B	↓	?	?
Lc T	↓↓	↓↓↓↓ CD4+	Stimulation++ Lena, Pona > Thali CT CD8+ > CD4+
Cytokines pro-inflammatoires	↓	↓↓	↑↑
Cellules NK	↓↓	↓↓	↑↑
Cellules dend.	↓↓	↓↓	↑↑

# Risque infectieux et MM

Bactériémies et MM:

1<sup>er</sup> pic incidence < **6 mois** après diagnostic

2<sup>e</sup> pic incidence tardif > **60 mois** après diagnostic

**PNEUMOCOQUE** (6-10%), plutôt précoce

**IIP 2238/100 000** (vs. 15/100 000 pop. générale)

CHth induction:

- ***E. coli*** (> 50% si maladie évolutive)
- *Staph* spp (ILC)

Ecologie locale BGN: BLSE ou BHRe



Emergence *Clo diff.*

*Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy.*

Tey BW et al. *European Journal of Haematology* 98 (149–153)

*Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents.*

Nucci M, Anaissie E. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211

*Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients.*

Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, Kjellander C,

Turesson I, Kristinsson SY. *Haematologica.* 2015;100(1):107



16TH INTERNATIONAL **Myeloma Workshop**

NEW DELHI, INDIA • MARCH 1 - 4, 2017

# Consensus guidelines 3: Infection Prevention and Vaccinations in Myeloma

*Noopur Raje, MD on behalf of the Panel Members*

Presented at the International Myeloma Workshop, new Delhi, India

	Qui ?	Dose/schéma?	Commentaires
<b>Pneumocoque</b> <b>13-valent</b> <b>23-valent</b>	Tous les MM	3+1 (M+12)	Schéma intensif PC-13 Tous les 3 ans (?)
<b>DTPCoq</b>	Tous les MM	Rappel	
<b>HBV</b>	Tous les MM	Rappel	Contrôle sérologique
<b>HiB</b>	Tous les MM	1	
<b>Méningo</b>	MM avec FdR (voyages, zone endémo- épidémique)	A,C, Y, W135	B ?
<b>Grippe inactivée</b>	Tous les MM	Annuel	Proches+++
<b>HAV</b>	MM avec FdR (voyages, zone d'endémo- épidémie)		

MM non symptomatiques (non traités) : ASAP

MM symptomatiques :

- avant CHth = vacc° > 15j avant cure 1
- après CHth = vacc° ≥ 6 mois fin de traitement
- programmé autogreffe = vacc° avant la mobilisation des CSH

# Discussion 3

Mr M. Jean-Paul, 35 ans

Leucémie aiguë

Indication allogreffe de CSH

Donneur phéno-identique, CSP

26/01/2016

Complications dans les suites :

- De la transplantation: GvHD chronique extensive (cutanée et digestive)
- Infectieuses : bactériémie à *Enterobacter cloacae*, infection à EBV, cystite hémorragique à BK virus, réactivation toxoplasmique

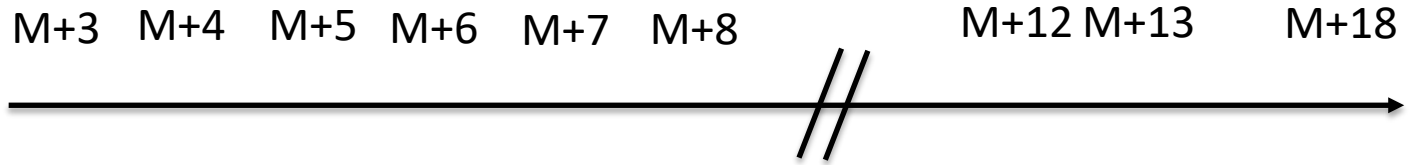
Vous le voyez en consultation de vaccinologie à M+11 post-allogreffe





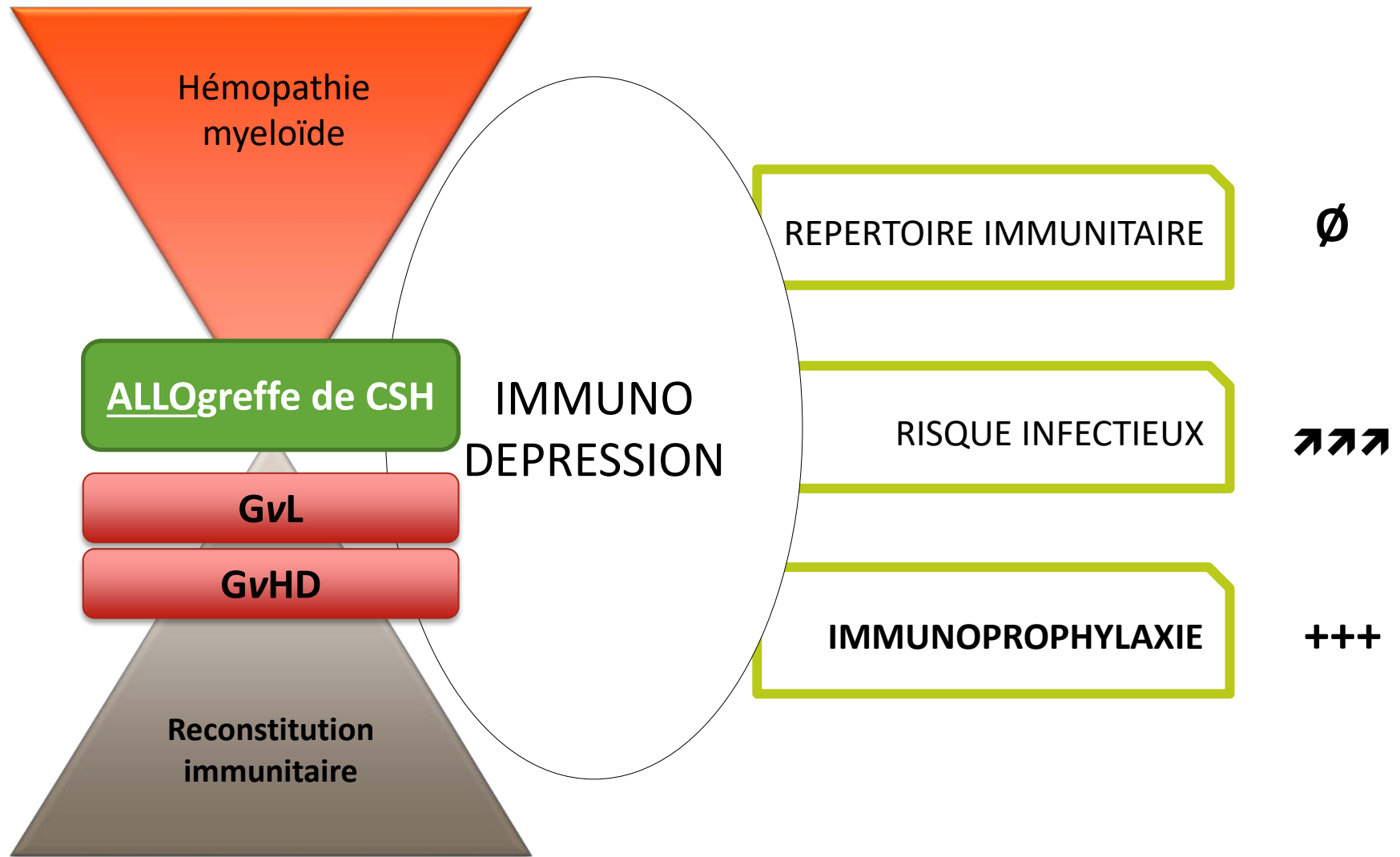
1. Expliquez les principes du calendrier vaccinal chez un receveur de transplantation de CSH ? Le retard pris sur les recommandations implique-t-il un aménagement du calendrier ?
1. Y-a-t-il une ou des donnée(s) en lien avec les complications présentées par le patient qui pourrait(ent) impacter l'efficacité vaccinale ?
1. Le patient vous pose la question des vaccins ROR et varicelle car il a deux enfants en bas âge (3 et 1 ans) ?

**Vaccinations  
des personnes  
immunodéprimées  
ou aspléniques  
Recommandations**

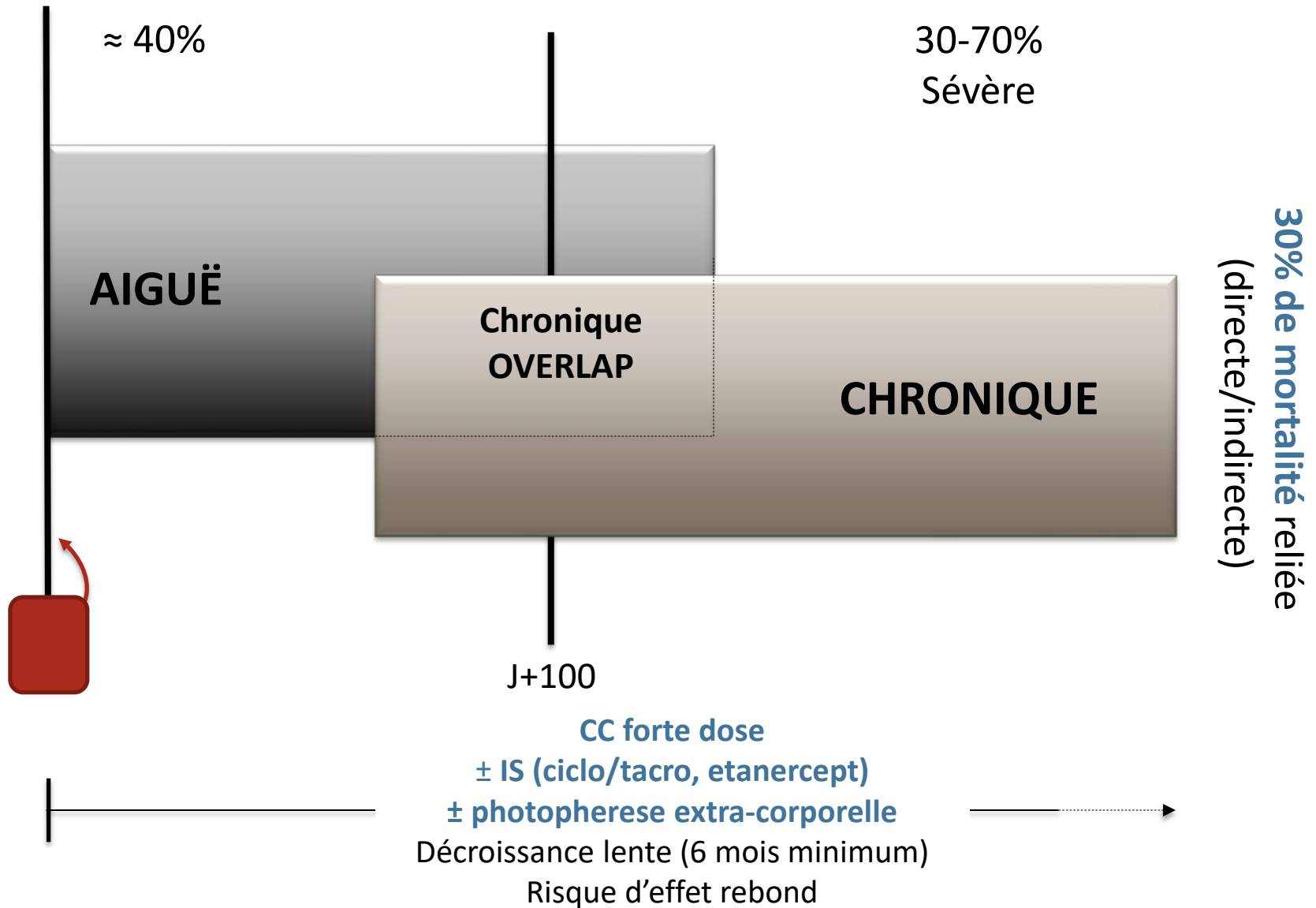


<b>P 13-valent</b>	n°1	n°2	n°3						X (GvHD)	
<b>P 23-valent</b>									X	
<b>Penta ou hexa-valent DTPCoq-Hi±HBV</b>				n°1	n°2	n°3				X
<b>Méningo B</b>								n°1	n°2	
<b>Méningo A/C/Y/W</b>								n°1		n°2
<b>Grippe</b>	..... Annuelle .....									

# Focus ALLOgreffe de CSH



# Graft versus Host disease (GvHD)



Score 0 Ø

Score 1 Mild

Score 2 Moderate

Score 3 Severe



*NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: the 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Jagasia MH et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21:389e401  
Lee SJ. Blood 2016;ahead of print*

→ Immunoglobulines polyvalentes IV

→ Immunosuppresseurs, corticoïdes

→ Photo-thérapie/  
phérèse  
extra-corporelle

