

# Cas clinique vaccins et transplantation médullaire

D Salmon, E Grimpel

Journées Nationales d'Infectiologie  
13 juin 2007

- Maria 27 ans, institutrice, est hospitalisée pour une pneumopathie lobaire droite hypoxémiante. L'antigène pneumococcique est franchement positif. L'évolution est rapidement favorable sous amoxicilline.
- Elle a présenté une LAM traitée par chimiothérapie d'induction (Aracytine + anthracycline) suivie d'une consolidation lourde et d'une autogreffe de cellules souches hématopoétiques
- Elle est à 2 mois de sa greffe et actuellement considérée comme en rémission, elle ne prend plus aucun traitement en dehors d'un comprimé de Bactrim car elle garde une lymphopénie à 850/mm<sup>3</sup> et une hypogammaglobulinémie à 6,4 g/l

- On vous demande votre avis sur l'intérêt de mettre à jour son calendrier vaccinal et de la vacciner contre le pneumocoque et l'hépatite B.
- Elle vous informe que ses dernières vaccinations ont été effectuées à l'âge de 18 ans et avaient comporté un rappel dT polio.
- Elle n'a jamais été vaccinée contre l'hépatite B car on lui a dit qu'elle avait déjà fait l'hépatite B et qu'elle était protégée car porteuse d'AC anti HBs.
- Elle vit avec son mari et ses deux enfants (un fils de 4 ans et une fille de 2 ans).

**Question 1 : Après quel délai post greffe, peut-on envisager de vacciner cette patiente avec une immunogénicité suffisante ?**

1. 3-4 mois
2. plus de 6 mois
3. plus de 12 mois
4. cela dépend de la nature des vaccins

# Réponse 1

- La reconstitution immune complète prend quelques mois (greffe autologue) à quelques années (greffe allogénique)
- La réponse peut être obtenue dès 3 mois avec les vaccins conjugués (PNC, Hib). Elle est beaucoup plus tardive et incomplète avec les vaccins polysaccharidiques.
- Les recommandations européennes préconisent de revacciner un transplanté
  - À partir du 6e mois pour les vaccins tués
  - 2 ans pour les vaccins vivants atténués.
- Cette immunité peut être boostée par une vaccination avant prélèvement du greffon (Hib, pneumo, tétanos)

## **Question 2 : Certains vaccins sont-ils définitivement contre indiqués sur ce terrain ?**

- 1. Oui tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués**
- 2. Non, aucun vaccin n'est définitivement contre-indiqué mais il faut d'attendre que la reconstitution immunitaire soit effective pour utiliser des vaccins vivants atténués**
- 3. Seul le BCG (et le polio oral) sont contre-indiqués**
- 4. Cela dépend du taux de CD4**

# Réponse 2

- Les vaccins vivants atténués sont potentiellement dangereux
- **BCG, Polio oral sont définitivement contre-indiqués**
- Pour les autres, il est recommandé d'attendre 2 ans une reconstitution immunitaire effective pour revacciner et de les réserver aux cas de force majeure
- Chez l'adulte :
  - Fièvre jaune :
    - peu de recul mais quelques séries de patients transplantés sans effet secondaire
    - Délai 2 ans post-greffe recommandé

# Réponse 2

Chez l'enfant retournant dans le système scolaire :

– Rougeole :

- Rougeoles sévères avec décès de pneumonie interstitielle décrits chez le transplanté,
- vaccin doit être administré chez l'enfant en l'absence de GVH 2 ans après la greffe,
- une deuxième dose peut-être nécessaire

– Rubéole, oreillons : idem

– Varicelle :

- Varicelles sévères avec décès de pneumonie interstitielle décrits chez le transplanté,
- Peu de recul sur le vaccin
- Pas de pratique courante, privilégier la vaccination pré-greffe
- Sinon, à considérer, mais au moins 2 ans après la greffe

# Vaccinations vivants après greffe de CSH

Vaccin	Recommandation	Commentaires
Rougeole	Considération individuelle	Pas avant 24 mois post-greffe ni si GVH, dosage AC
Rubéole	Considération individuelle	Femmes, procréation potentielle, pas avant 24 mois post-greffe ni si GVH
Oreillons	Considération individuelle	Pas avant 24 mois post-greffe ni si GVH
Varicelle	Considération individuelle	Séronégatifs, pas avant 24 mois post-greffe ni si GVH, sérologie

**Question 3 : Pour les vaccins déjà reçus par cette patiente, recommandez-vous un rappel ou la reprise d'un schéma de primovaccination ?**

- 1. Une primo vaccination est recommandée**
- 2. Des rappels suffisent**
- 3. Des rappels suffisent mais ils doivent être suivis d'un contrôle des titres d'AC post-vaccinaux**

# Vaccination après greffe de cellules souches hématopoïétiques

- Perte d'immunité au long cours après greffe : diphtérie, tétanos, polio, rougeole
  - Variable cependant selon le type de greffe : allogreffe > autogreffe.
  - 100% des sujets allogreffés et 50% de sujets autogreffés sont en dessous des taux protecteurs à 1 an de la greffe
- Schémas de revaccination à plusieurs doses sont recommandés en post greffe (diphtérie, tétanos, polio)
- Vaccination du donneur avant prélèvement utile (Hib, pneumo conjugué)

## **Question 4 : Faites-vous avant vaccination des sérologies et/ou dosages des AC vaccinaux ? Si oui, lesquelles?**

- 1. Aucune sérologie n'est nécessaire, il faut d'abord revacciner**
- 2. Toutes les sérologies disponibles peuvent être utiles : titrage des AC anti-diphtérie, tétanos, polio, pneumocoque, varicelle, rubéole, VHA, VHB**
- 3. Il suffit de faire quelques sérologies ciblées**

# Réponse 4

- Dosage d'AC possible mais pas indispensable car schémas de primovaccination recommandés
  - Titrage des AC anti D, T, P ?
  - **Sérologie varicelle si pas de souvenir de varicelle**
  - Titrage des AC anti HBs, ne pas oublier **ADN VHB,**

# Les titrages d'AC pré-vaccinaux montrent les résultats suivants :

	Titres d'AC prévaccinaux	Titre protecteur
Ac anti-Hbs	5 UI/ml	> 10 UI/ml
Ac anti-VHA	négatifs	> 100 UI/ml
Ac anti Tétanique	0,02 UI/ml	> 0,01 UI/ml
Sérologie Varicelle	négative	
Sérologie rubéole	positive	

Recherche d'ADN VHB et d'Ag HBs négative

# Question 5 : Contre quels agents infectieux, proposez-vous une vaccination?

1. dT Polio
2. Coqueluche
3. Pneumo
4. Autre

	Titres d'AC prévaccinaux	Titre protecteur
Ac anti-Hbs	5 UI/ml	> 10 UI/ml
Ac anti-VHA	négatifs	> 100 UI/ml
Ac anti Tétanique	0,02 UI/ml	> 0,01 UI/ml
Sérologie Varicelle	négative	
Sérologie rubéole	positive	

# Quels sont les risques ?

- A eu une infection à pneumocoque
  - A une hypoglobulinémie
- ⇒ Risque élevé d'infection à germes encapsulés dans les premières années post greffe
- ⇒ **Pneumocoque et Hib recommandés**

# Priorité au pneumocoque 1

- Incidence des infections à pneumocoque
  - Transplanté CSH : 8,3 p. 1000 greffes
  - Autogreffe : 3,8 p. 1000
  - GVH : 20,8 p. 1000
- PS-23
  - Pas plus de 30% de répondeurs
  - Pas de réponse avant 12ème mois
  - Non réponse en cas de GVH
  - 2 doses non supérieures à 1 dose unique
  - Pas d'intérêt à vacciner le donneur

# Priorité au pneumocoque 2

- **PNC-7**
  - 60% de réponse aux 7 sérotypes avec schéma 3,6,12 mois post-greffe
  - 80% si prévaccination du donneur
  - Réponse au long terme meilleure si PV après 9 mois, mais risque très précoce post-greffe
- **PNC-7 + PS-23 ?**
  - 80% réponse avec le schéma PNC-7 à 3,4,5 + PS-23 à 12 mois
  - Données immunologiques uniquement

# Vaccinations recommandées chez l'adulte après greffe de CSH

Vaccin	Recommandation	Commentaires
D, T, Polio inactivé	Oui	3 doses, 6-12 mois après la greffe
Pneumocoque	Oui PS-23 Conjugué Puis PS-23	Reco actuelle, 6-12 mois Dès le 3e mois 3 doses à 3, 6, 12 mois 1 dose
Grippe	Oui	Saisonnier 6-12 mois après greffe
Haemophilus	Oui	2 ou 3 dose dès le 3e mois

**Question 6 : quelles vaccinations  
sont inutiles ou dangereuses chez  
cette patiente ?**

1. Rougeole
2. Varicelle
3. Hépatite B
4. Coqueluche

# Les vaccins inutiles ou dangereux sur ce terrain

- **Coqueluche** : inutile car pas d'augmentation du risque de sévérité de la maladie
- **Rougeole** : inutile et dangereuse
- **Varicelle** : dangereuse car trop proche de la greffe

# Hépatite B : non

- Etait au départ porteuse d'AC anti HBs
- Est à 2 mois de greffe et a une hypog $\gamma$  : ne répondra pas bien au vaccin
- **Faire ADN VHB**
- Si le patient est non vacciné mais à risque, la vaccination est recommandée
  - Peut être débutée 6<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> mois post greffe

**Question 7 : Quels conseils de vaccination préconisez vous dans l'entourage de la patiente ?**

1. Pour son fils de 4 ans ?
2. Pour sa fille de 2 ans ?
3. Pour son mari ?

# Son entourage familial

- Fils de 4 ans
  - Pas de terrain particulier
  - N'a pas fait la varicelle
  - A reçu :
    - BCG,
    - 4 pentavalents DTCaPHib,
    - 1 ROR,
- Fille de 2 ans
  - Pas de terrain particulier
  - N'a pas fait la varicelle
  - A reçu :
    - 3 pentavalents DTCaPHib,
    - 3 pneumo conjugué,
- Mari de 45 ans
  - Pas de terrain particulier
  - N'a pas fait la varicelle, a fait la coqueluche et la rougeole
  - A reçu :
    - BCG,
    - DTP au service militaire

# Vaccinations proposées

Vaccin	Fils 4 ans	Fille 18 mois	Mari
DTCaPHib	Non	1 dose	dTcaP (?)
Pneumo C	Non (?)	1 dose	Non
ROR	1 dose	2 doses	Non
Varicelle	Oui	Oui	Oui
Hépatite A	Oui (?) Si mère séro<0	Oui (?) Si mère séro<0	Oui (?) Si mère séro<0
Hépatite B	Oui	Oui	Non
Grippe	Oui	Oui	Oui

(?) non recommandé mais discutable

**Question 8 : Si la patiente avait bénéficié d'une greffe hépatique, auriez vous recommandé des rappels ou la reprise de schémas de primovaccination ?**

- 1. Des rappels suffisent dans ce cas**
- 2. Des rappels doit être faits mais suivis d'un contrôle des titres post-vaccinaux**
- 3. Un schéma de primo vaccination reste recommandé**

# Réponse 6

- Chez le transplanté d'organe solide, préférer la vaccination avant transplantation
- Après transplantation, la réponse immune est altérée au long cours par les immunosuppresseurs et le rejet de greffe
- Des rappels de vaccination suivis d'un titrage des AC post vaccinaux peuvent être effectués
  - Hépatite B : 1 dose suivie puis contrôle du titre d'AC anti HBs, injections successives si besoin pour obtenir un titre d'AC  $>10$  UI/ml sans dépasser 6

# Vaccinations et greffe d'organe solide

Vaccin	Reco avant T	Reco après T	Commentaires
Hib C	Forte		Enfants
Pneumo	Oui	Oui	Adultes et enfants
D, T	Oui	Forte	PV complète (enfant) ou rappel (adulte) avant T
Polio	Oui	Selon séro	PV complète (enfant) avant T
Hépatite A	Forte	Selon séro	Adultes et enfants, Foie
Hépatite B	Oui	Selon séro	Adultes et enfants séronégatifs
Grippe	Oui	Oui	Adultes et enfants

# Vaccinations et greffe d'organe solide

Vaccin	Reco avant T	Reco après T	Commentaires
Rougeole, Oreillons, Rubéole	Oui	Contre indiqué	PV complète avant T
Varicelle	Oui	Non recommandé	Avant T si séronégatif

# Références

Ljungman P, et al . Vaccination of stem cell transplant recipients : recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. **Bone Marrow Transplant** 2005, 35: 737-746.

Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromized child : best practice statement. **RCPCH**, 2002: 10-3.

Patel S et al. Revaccination with Measles, Tetanus, Poliovirus, Haemophilus influenzae type B, Meningococcus C, and Pneumococcus Vaccines in Children after Hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Inf Dis**, 2007;44 : 625-3

Antin JH et al. Protective Ab responses to pneumococcal conjugate vaccine autologous hematopoietic stem cell transplantation. **BBMT**, 2005, 11 :213-22.

# Questions complémentaires

# Particularités de la vaccination après greffe médullaire allogénique

- L'immunité transférée du donneur est limitée dans le temps
- Cette immunité peut être boostée par une vaccination du donneur avant greffe (Hib, pneumo)
- Plusieurs phases post-greffe :
  - Précoce : neutropénie, infections bactériennes et fongiques - vaccination peu efficace
  - Intermédiaire et tardive: infections sévères à CMV, VZV, S pneumo et H influenzae. Risque majoré par GVH
- Perte d'immunité au long cours après greffe : diphtérie, tétanos, polio. Schémas de revaccination à 3 doses nécessaires

# Vaccination et GVH chronique

- Indications : Pneumocoque
  - PPS : inefficace, surtout réponse IgG2
  - Meilleure réponse avec PnC
  - Considérer schéma : PPS puis PnC
  - Ne pas oublier l'antibioprophylaxie
- Contre indications
  - Rougeole, varicelle

# Vaccinations et corticothérapie

(en l'absence d'immunodépression préalable ou de traitement immunosupresseur associé)

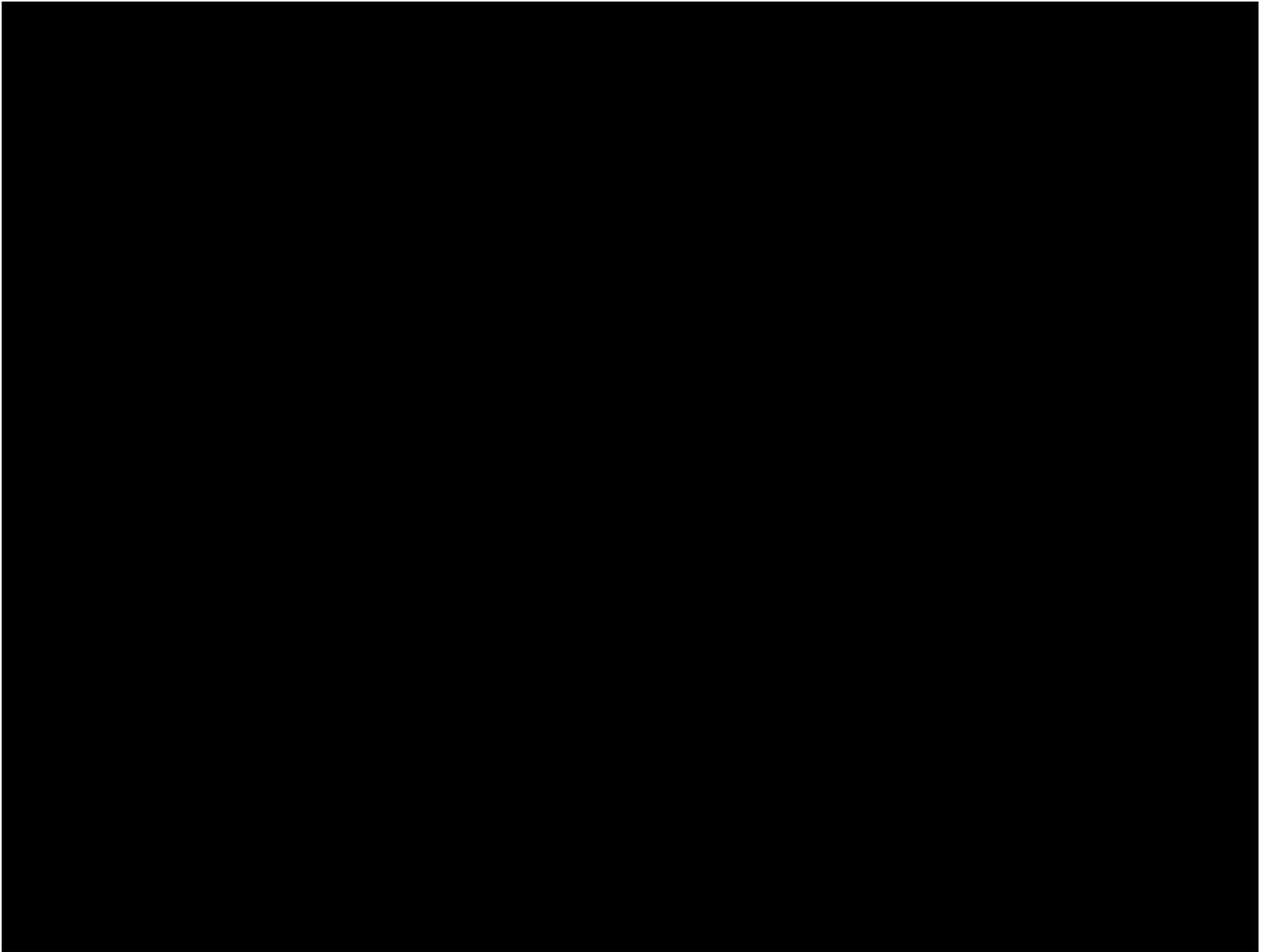
- 1. Forte dose : > 2 mg/kg par jour de prednisone, ou équivalent à un total > 20 mg/jour pour un enfant de plus de 10 kg pendant plus de quatorze jours, contre indication absolue aux vaccins vivants atténués pendant la durée du traitement et au moins 1(3) mois après l'arrêt du traitement**
- 2. Autres dosages : pas de modification du calendrier :**
  - Corticothérapie substitutive
  - Traitements cutanés ou par aérosol, oculaires, articulaires,
  - Doses faibles ou modérées (< 2 mg/kg par jour ou < 20 mg/jour si leur poids est supérieur à 10 kg), quelle que soit la durée
  - Forte dose discontinuée (un jour sur deux),
  - Forte dose pendant moins de quatorze jours

TABLEAU II

## Vaccination des adultes infectés par le VIH

Vaccinations	Recommandations générales	Recommandations pour les personnes infectées par le VIH
BCG	À l'embauche pour certaines professions si IDR négative	Contre-indiquée
Contre la diphtérie	Rappel (dosage faible) en cas de séjour en zone endémique	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre la fièvre typhoïde	Séjour en zone endémique	Possible
Contre la fièvre jaune	Indispensable en cas de séjour en zone exposée	Contre-indiquée chez les patients ayant des CD4 < 200/mm <sup>3</sup>
Contre la grippe	Annuelle au-delà de 65 ans ou personnes à risque	Peut être pratiquée avec les mêmes indications
Contre l'hépatite A	Voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque	Patients co-infectés par le VHB ou le VHC, voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque
Contre l'hépatite B	Selon le risque	Limitée aux personnes particulièrement exposées et réceptives. Vérifier les taux d'ACHBs après vaccination
Contre les infections à méningocoques A et C	En cas de séjour en zone endémique	Possible
Contre la poliomyélite (vaccin inactivé)	Rappel tous les 10 ans	Peut être pratiquée
Contre les infections à pneumocoque (23 valences)	Splénectomisés, insuffisants cardiorespiratoires, etc.	Recommandée
Contre la rubéole	Femmes non immunisées jusqu'à 45 ans	Pas de données
Contre le tétanos	Rappel tous les 10 ans	Recommandée

D'après J.-F. Delraissy (dir.) *Rapport 2002 : Prise en charge des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002.



# Vaccination HBV et greffe médullaire allogénique

- Risque rare d'hépatite B après greffe médullaire
- Vaccination précoce post-greffe inefficace sauf si le donneur est immunisé
- Immunité transférée par le donneur prolongée (50% des patients) mais protection non démontrée
- Guérison rapportée receveur DNA+ après greffe de donneur immun
- Objectif de la vaccination du receveur : taux AC > 10 IU/ml, doses répétées, jusqu'à 6