



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : MSD-Gilead**
- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles : Néant**
- **Intérêts indirects : Néant**



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

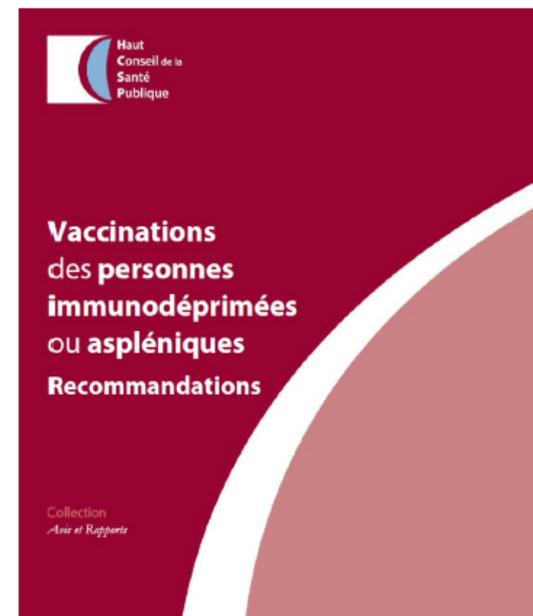
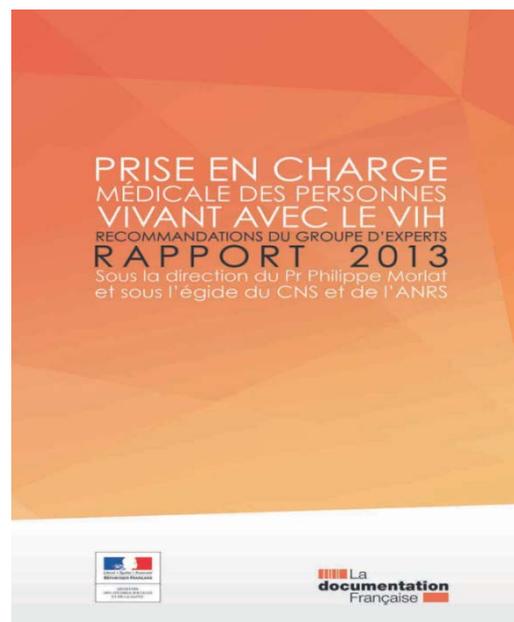
Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

VACCINS et IMMUNODEPRESSION

**A Riché
Angoulême**



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Les Immunodéprimés : une population croissante

- Patients vivant avec VIH : 150 000
- Splénectomisés : 250 000
- Greffes solides : > 40 000
- Greffes moelle
- Immunosuppresseurs : corticostéroïdes, biotensin, antiTNF
- Chimiothérapie pour cancer ou hémopathie
- Autres : cirrhose, insuffisance rénale

IMMUNODEPRESSION et INFECTION

- Risque d'infections sévères
 - ➔ Mise en jeu du pronostic vital
- Risque Maladie Vaccinale avec vaccins vivants
 - ➔ Vaccins contre-indiqués
- Diminution Immunogénicité des vaccins
 - ➔ Schémas spécifiques
- Risques infections particulières
 - ➔ Recommandations spécifiques



BCG

Complication du BCG: Escarre



Complication du BCG: Adénopathie



VACCINS VIVANTS ATTENUÉS / VIH

Seuils de CD4 contre-indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués (hors BCG qui est contre-indiqué quels que soient les CD4) :

< 25 % pour l'enfant âgé de moins de 12 mois

< 20 % pour l'enfant entre 12 et 35 mois

< 15 % pour l'enfant entre 36 et 59 mois

< 200/mm³ pour l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte

VACCINS VIVANTS ATTENUÉS / VIH

<p>Rougeole-oreillons-rubéole</p> <p>M0 - M1</p>	<p>Contre-indiqué si :</p> <p>CD4 < 25 % (nourrissons âgés de moins de 12 mois)</p> <p>CD4 < 20 % (nourrissons et enfants entre 12 et 35 mois)</p> <p>CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois)</p> <p>ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes)</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans</p> <p>entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2^e dose entre 16 et 18 mois.</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans</p> <p>Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle.</p> <p>Chez la femme en âge d'avoir des enfants</p> <p>Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (<i>cf. supra</i>), en l'absence de grossesse et avec une contraception efficace pendant 2 mois après chaque dose de vaccin.</p>
<p>Fièvre jaune</p>	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</p> <p>Obligatoire (en l'absence de contre-indication) pour les résidents du département de la Guyane</p> <p>Schéma : 1 injection</p>
<p>Varicelle</p> <p>M0 - M1</p>	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</p> <p>Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle</p> <p>Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : 2 doses espacées de 4-8 semaines.</p> <p>Chez la femme en âge de procréer</p> <p>Test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin.</p>

Vaccination VHB et infection par le VIH (1/2)

- **Essai multicentrique randomisé**
437 adultes VIH+, CD4 > 200/mm³,
vaccination VHB
 - 3 injections (20µg) IM (M0, M1, M6),
 - 4 injections (40µg) IM (M0, M1, M2, M6),
 - 4 injections (4µg) ID (M0, M1, M2, M6).
- **Critère d'évaluation principal**
% de répondeurs 4 semaines après la dernière injection (S28)

- **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

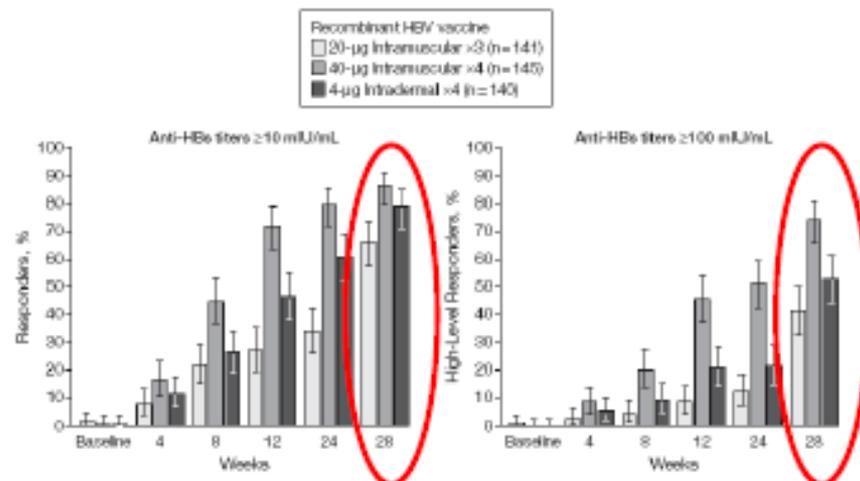
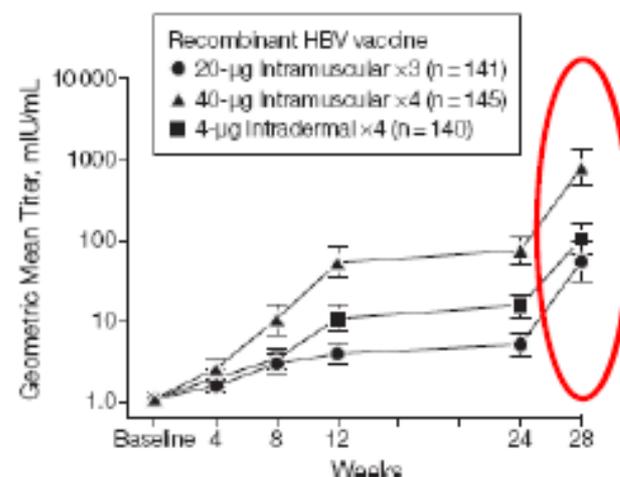


Figure 3. Geometric Mean Titer of Anti-HBs by Vaccination Regimen



Vaccination VHB et infection par le VIH (2/2)

- **Facteurs prédictifs de réponse à S28:**
Facteurs classiques de mauvaise réponse: sexe masculin, tabac,
Facteurs liés au VIH: les CD4 et surtout le contrôle de la CV.
- **Durabilité de la réponse**
M18, M30 et M42 : en cours

Table 2. Significant Predictive Factors for Response at Week 28 (Multivariate Analysis)^a

Factors	No. of Responders/ No. of Participants (%)	Adjusted OR (95% CI)
Sex		
Male	206/287 (72)	1 [Reference]
Female	122/139 (88)	2.03 (1.11-3.73)
Age, per 10-y increase		0.70 (0.54-0.92)
Recombinant HBV vaccination regimen		
IM20 × 3	93/141 (66)	1 [Reference]
IM40 × 4	125/145 (86)	3.58 (1.92-6.67)
ID4 × 4	110/140 (79)	2.09 (1.18-3.68)
Active smoking ^b		
No	231/282 (82)	1 [Reference]
Yes	97/144 (67)	0.46 (0.27-0.77)
Baseline CD4 cell count, per 100 cells/ μ L		1.12 (1.00-1.26)
Baseline HIV-RNA level		
<50 copies/mL	267/332 (80)	1 [Reference]
\geq 50 copies/mL	61/94 (65)	0.40 (0.23-0.71)

Conclusion

- Supériorité des 2 schémas alternatifs en terme de réponse sérologique



Modifications des recommandations dans cette population:

4 injections double doses

IMMUNODEPRESSION VIH

<p>Hépatite B</p> <p>M0 – M1 –M2 – M6</p>	<p>Recommandé pour <u>tous</u> les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/mL.</p> <p>Schéma pour l'enfant</p> <p>2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard.</p> <p>Schéma pour l'adulte</p> <p>3 injections doubles doses espacées d'un mois et 4^s double dose 6 mois plus tard.</p>
<p>Hépatite A</p> <p>M0 – M6</p>	<p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :</p> <ul style="list-style-type: none">– en cas de co-infection par le VHC ou le VHB;– en cas d'hépatopathie chronique;– chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux et voyageurs en zone d'endémie. <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^e injection)</p>

IMMUNODEPRESSION VIH

Méningocoque conjugué	
- C	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose
- A, C, Y, W135	A partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si : - asplénie ; - déficit en complément et en properdine.
Pneumocoque	<p>Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes) Schéma vaccinal :</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans.</p> <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) : vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent*.</p>
Grippe saisonnière	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none">- en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ;- entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.

Vaccination antigrippale et infection par le VIH

- **Essai multicentrique randomisé**

306 adultes VIH+, CD4 > 200/mm³,

2 doses de vaccin A/H1N1v à 3 semaines d'intervalle:

- avec adjuvant AS03 (3,75 µg HA)

- sans adjuvant (15 µg HA).

- **Critère d'évaluation principal**

% de répondeurs après 1 et 2 injections

- **Résultats**

- Supériorité du vaccin avec adjuvant en terme

- d'immunogénicité (93,4%, 98,6% vs 75,5%, 92,1%)

- Pas d'effet sur CD4 et VIH

- **Durabilité à 1 an**

- 71.5% dans le groupe adjuvant, 47.9% sans adjuvant

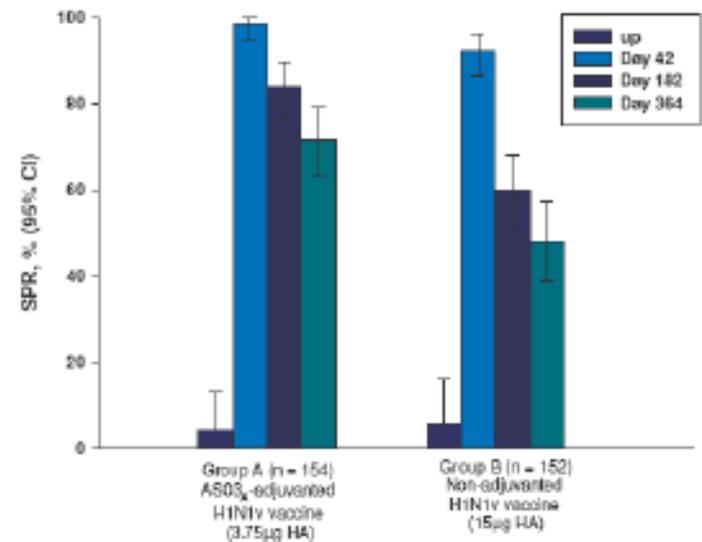
- **Facteurs associés à la protection:**

- à J21 (post-dose 1): vaccin **adjuvanté** (OR=5.33, P<.00001), **co-infection** VHB/VHC (OR=0.26, P=0.0023)

- à J42 (post-dose 2): vaccin **adjuvanté** (OR=6.52, P=0.018)

- à 1 an: vaccin **adjuvanté** (OR=3.0 P=.00009), traitement ART (OR=1.9 P=0.048), **tabac** (OR=0.5 P=0.015).

Pre- and post-dose 2 vaccination seroprotection rates (SPR)



➔ **Intérêt de l'adjuvant dans cette population**

Launay O et al, *J Infect Dis* 2011, 204(1):124-34
Durier C, et al, *AIDS* 2012 (sous presse)

QUAND VACCINER ?

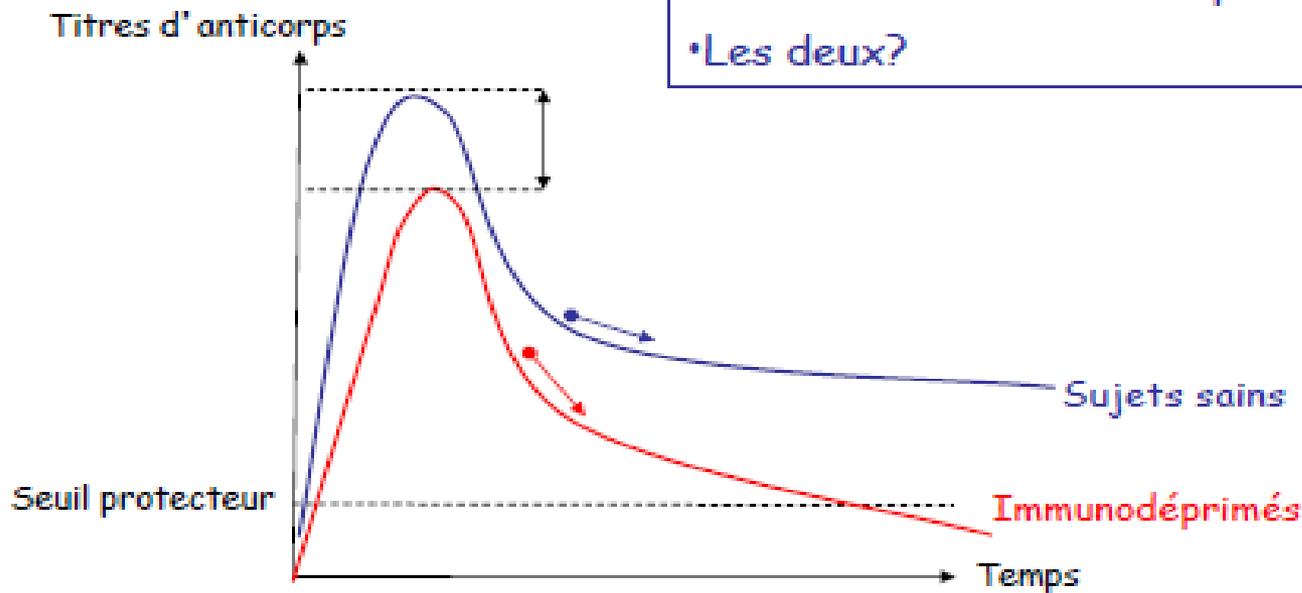
- Splénectomie : 15 j avant ou 15 j après
- VIH : si CD4 > 200 et CV < 20
- Avant TTT immunosup ou chimio ou 3 mois après
- Greffe organe : 1 mois avant ou 6 mois après
- Greffe moelle : 2 ans après

VACCINER ENTOURAGE

IMMUNOGENICITE des IMMUNODEPRIMES

Immunogénicité

- Réponse initiale plus faible?
- Vitesse de décroissance plus importante?
- Les deux?



IMMUNOGENICITE A L'ETUDE

Types d'immunosuppression	Vaccin à l'étude
Transplantation hépatique	Hépatite B Pneumocoque Papillomavirus
Transplantation rénale	Zona Pneumocoque Cholera Papillomavirus Grippe
Transplantation cœur, poumon, intestin	Papillomavirus
Tumeur solide: pancréas , estomac, sarcome , carcinomes	Grippe
Tumeurs solides ou hémopathie maligne	Zona
Asplénie anatomique ou fonctionnelle, déficit en complément	Méningocoque
HIV	Grippe
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Grippe
Rhumatismes inflammatoires chronique traités par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs	Grippe
Maladies inflammatoires chronique intestinales (MICI): Crohn, RCH	Pneumocoque
Lupus érythémateux disséminé ou maladie auto immune	Papillomavirus