

Vaccination de l'immunodéprimé

Dr Odile Launay

CIC de vaccinologie Cochin Pasteur

Hôpital Cochin

Université Paris Descartes, Faculté de médecine


Plan

- Problématique de la vaccination chez l'immunodéprimé
 - innocuité
 - immunogénicité
- Recommandations vaccinales:
 - patients infectés par le VIH
 - patients transplantés d'organe solide
 - greffés de moelle
 - patients traités par immunosuppresseurs
 - asplénie, insuffisance rénale chronique, cirrhose
 - entourage et personnel soignant

Vaccination de l'immunodéprimé


- **Nombre croissant de patients immunodéprimés**
 - infection par le VIH,
 - transplantation d'organe solide (rein, foie, cœur, poumon, pancréas),
 - greffe de moëlle: auto, allogreffe, cellules souches périphériques,
 - immunosuppresseurs et immuno-modulateurs au long cours pour maladies auto-immunes, digestives inflammatoires ou rhumatismales (anti-TNF, autres),
 - autres: asplénie, cirrhose, insuffisance rénale chronique
- En cas d'immunodépression: **risque accru d'infections** et d'infections sévères avec mise en jeu du pronostic vital
 - ➔ **chez l'immunodéprimé intérêt particulier de la prévention des infections par la vaccination**
- **Augmentation des voyages en zone tropicale, y compris pour les sujets immunodéprimés**

Vaccination de l'immunodéprimé

- Peu de données dans la littérature à la fois sur l'immunogénicité et l'inocuité des vaccins dans ces populations
- Pas de données sur l'efficacité clinique
- Pas ou peu de recommandations spécifiques,
Evaluation par le clinicien au
 cas par cas du rapport bénéfice/risque pour chacun des vaccins et des indications
- ***Souvent au second plan dans la prise en charge de la maladie de fond (couverture vaccinale faible)***

Problématique de la vaccination chez l'immunodéprimé

- 1. Innocuité de la vaccination chez ces patients**
 - risque de survenue de maladie vaccinale avec les vaccins vivants +++
 - risque théorique d'aggravation de la maladie sous-jacente

- 2. Diminution de l'immunogénicité, en particulier à long terme,**
 -  diminution de l'efficacité?

Immunodéprimé et maladie vaccinale VZV

- Cas clinique d'une enfant de 4 ans
- LAL en rémission depuis 5 mois en traitement de « re-induction »
- 32 jours après vaccination varicelle tableau d'infection généralisée conduisant au décès
- Prélèvements + souche vaccinale OKA

Vaccination de l'immunodéprimé: risque d'aggravation de la maladie sous- jacente?

Aggravation de la maladie sous-jacente:

- Augmentation du risque de rejet d'organe?
- Aggravation d'une maladie auto-immune?
- Aggravation de l'infection par le VIH?

Données contradictoires

- case report pour la grippe
- balance bénéfice/risque très en faveur de la vaccination

Vaccination de l'immunodéprimé: comment augmenter l'immunogénicité?

L'immunodépression est responsable

- d'une diminution de l'immunogénicité des vaccins (proportion de répondeurs et intensité de la réponse),
- et de durabilité de la réponse.

Les alternatives pour augmenter la réponse immunitaire:

- **Augmenter la dose d'antigène:** vaccination par double dose et/ou augmenter le nombre d'injections (injections supplémentaires)
- Utiliser des **vaccins plus immunogènes**
- **Améliorer la présentation de l'antigène:**
 - vaccination par voie intra-dermique,
 - nouveaux adjuvants

Vaccination VHA et infection par le VIH

Essai prospectif randomisé

99 adultes VIH+

CD4 entre 200 et 500/mm³

Havrix 2 doses J0, M6 *versus*

Havrix 3 doses J0, M1, M6

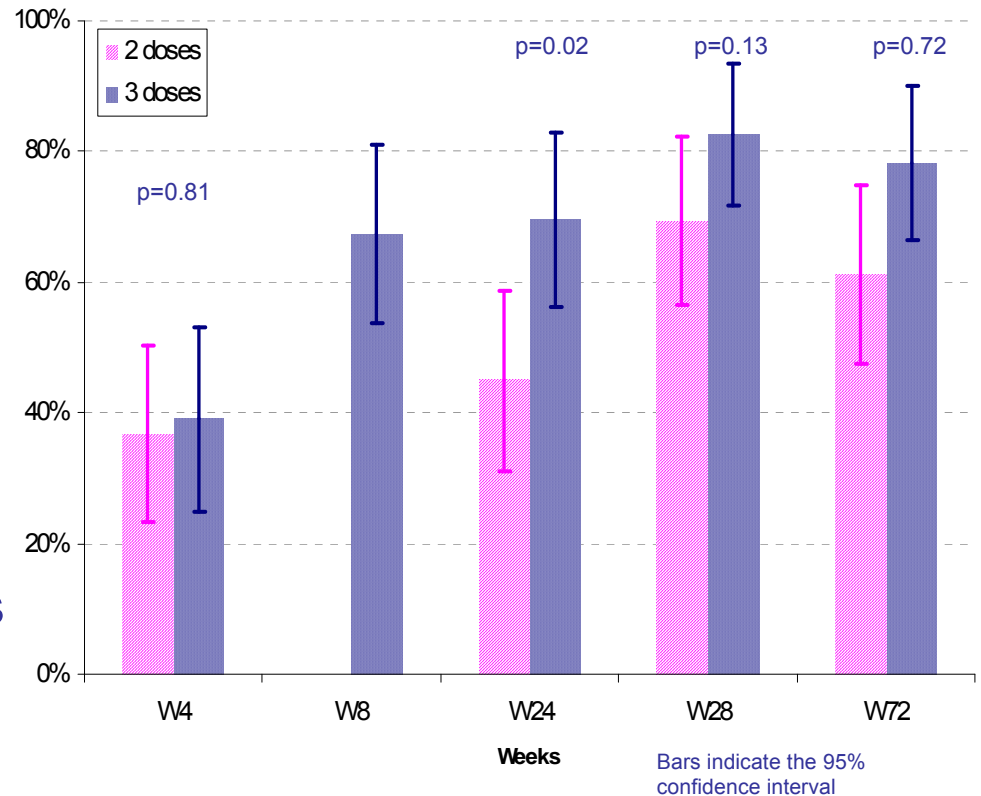
Résultats

- bonne tolérance

- après 1 dose, 38% des patients ont séroconverti

-À M7: séroconversion

82,6% (3 doses) vs 69,4% (2 doses) (analyse en ITT, p=0,13)



Vaccination VHA et infection par le VIH

Délai	3 doses		2 doses		p
	n	GMT mUI/ml	n	GMT mUI/ml	
S4	45	18,7	47	18	0,77
S8	43	35,9	-	-	
S24	43	47,7	47	21,1	< 0,01
S28	43	325,5	47	138,2	0,03
S72	42	132,2	42	66,8	0,05

- pour les patients CD4 < 350/mm³
78,3 % après 3 doses *versus* 56,5 % après 2 doses
- seul facteur associé à la réponse: non fumeurs
OR=2.92, 95%CI: 1.07-7.97; p=0.04

Vaccination contre le VHB et infection par le VIH

Etude rétrospective monocentrique

- 65 adultes infectés par le VIH, primovaccination par 3 injections d'HBVAXPRO 40 J0-M1-M2
- def: repondeur si Ac anti-HBs > 10 UI/ml 1 mois apres derniere injection

• Résultats:

- 60% répondeurs après 3 injections
- parmi les non répondeurs, 42.3% répondent après une dose supplémentaire, 30.8% après 2 doses supplémentaires, aucun après 3e doses supplémentaire.

Au total: 89.2% des patients sont répondeurs

• Réponse long terme

- A M12: 63% des patients répondeurs toujours protégés
- A M24: 32.7% seulement

(Cruciani M et al, Vaccine. 2009;27(1):17-22)

Comparaison de trois stratégies de vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte VIH+

Essai ANRS HB03 multicentrique, en cours

437 patients infectés par le VIH randomisés :

- 3 injections simple dose (20 μ g) IM
- 4 injections double doses (40 μ g) IM
- 4 injections faible dose (4 μ g) ID

Résultats

- **Supériorité des 2 schémas alternatifs / schémas standard (répondeurs et forts répondeurs, Ac anti-HBs > 100 mul/ml)**

- **Facteurs corrélés à la réponse:**

Female vs. male, OR: 2.03 (95%CI, 1.11–3.73)

Age (per 10 year increase), OR: 0.70 (95%CI, 0.54–0.92)

Group IM40x4 vs. IM20x3, OR: 3.58 (95%CI, 1.92–6.67)

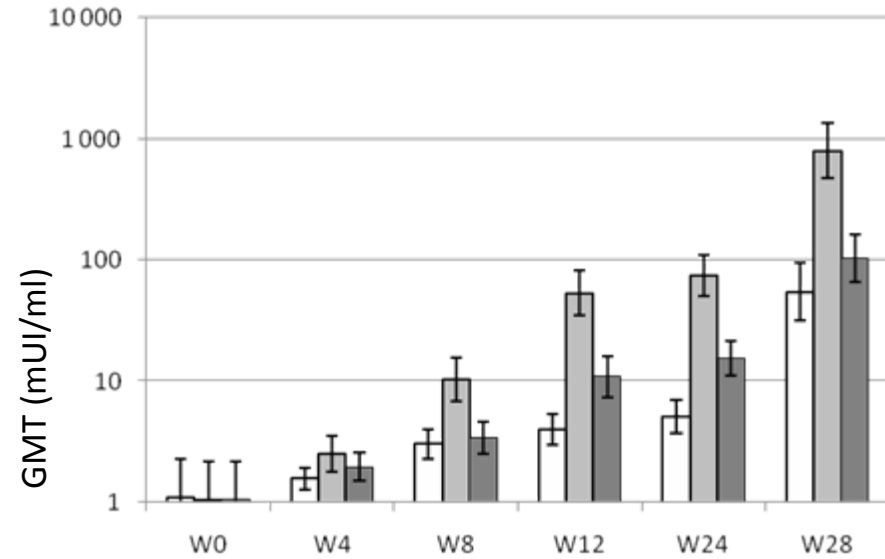
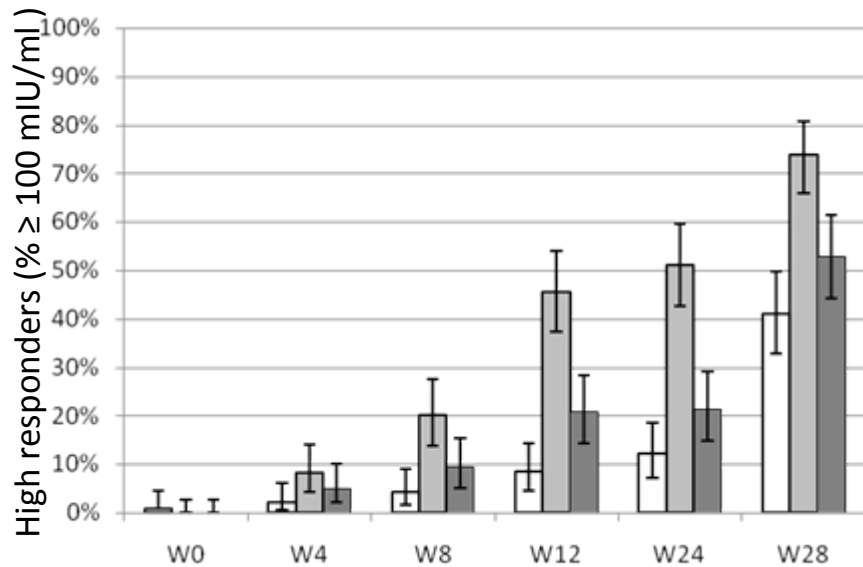
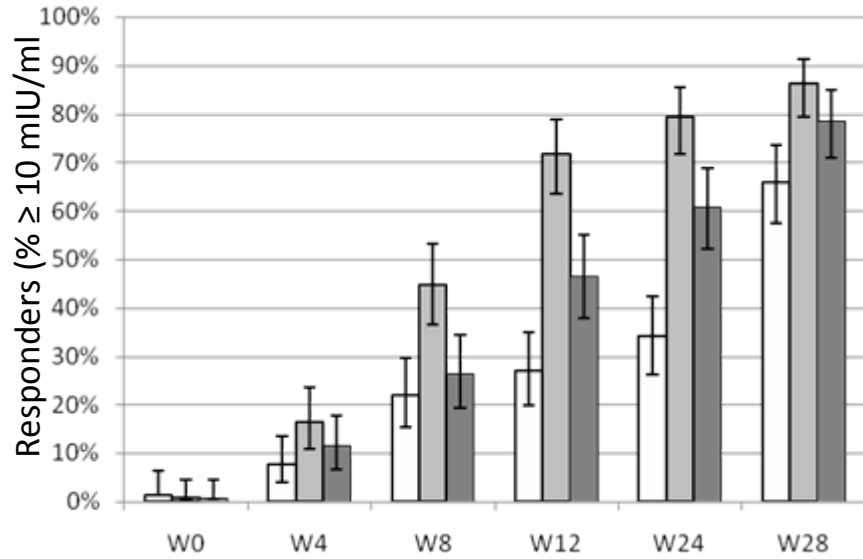
Group ID4x4 vs. IM20x3, OR: 2.09 (95%CI, 1.18–3.68)

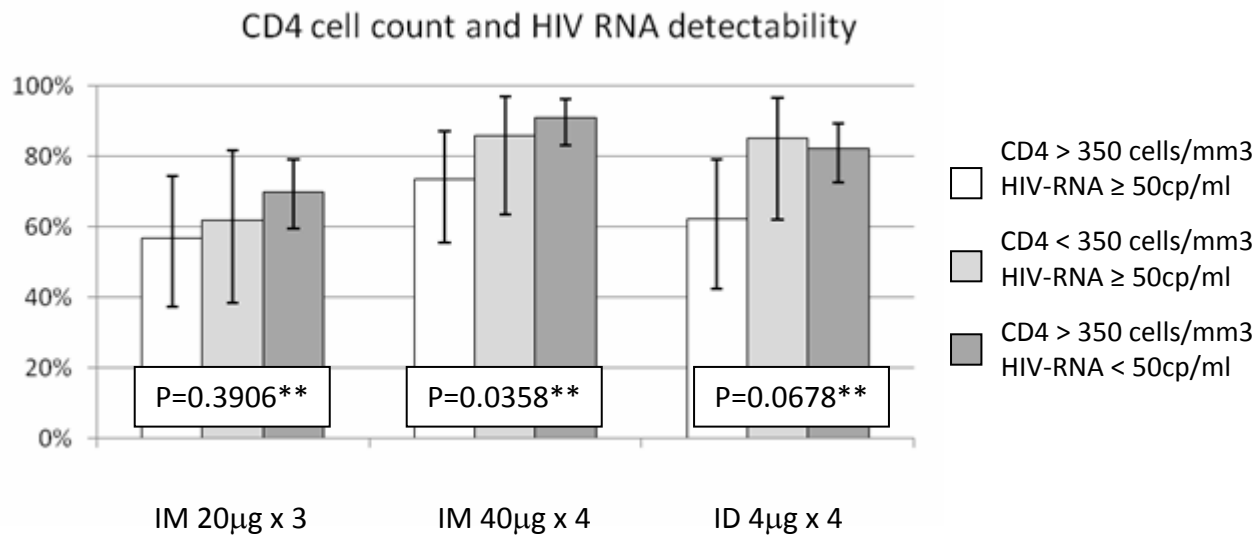
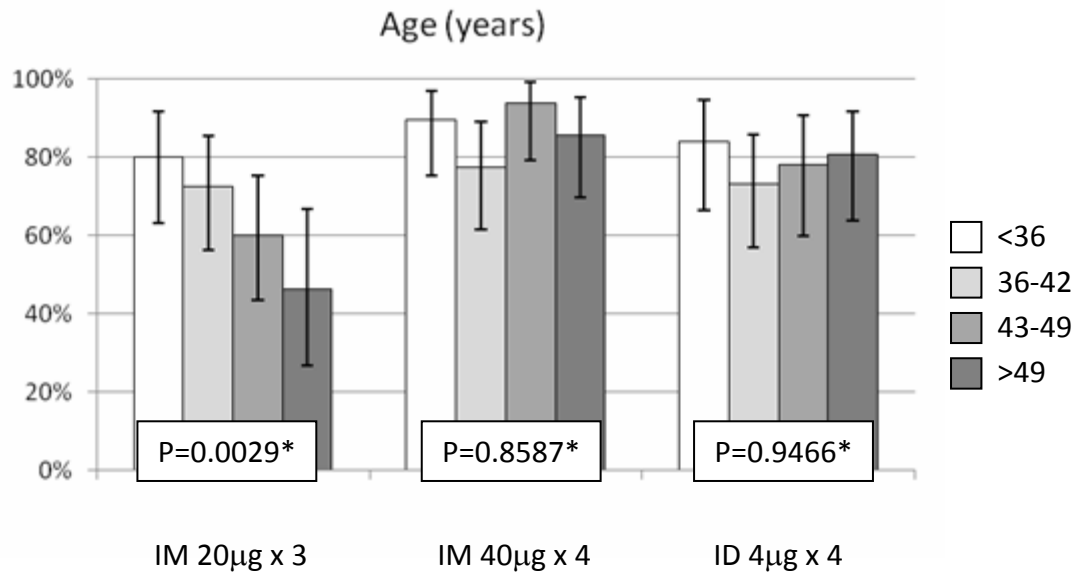
Active smoking* (yes vs. no), OR: 0.46 (95%CI, 0.27–0.77)

Baseline CD4 cell count (per 100 mm³), OR: 1.12 (95%CI, 1.00–1.26)

Baseline HIV-1 RNA (\geq 50 vs. < 50 cp/mL), OR: 0.40, (95%CI, 0.23–0.71)

ANRS HB03



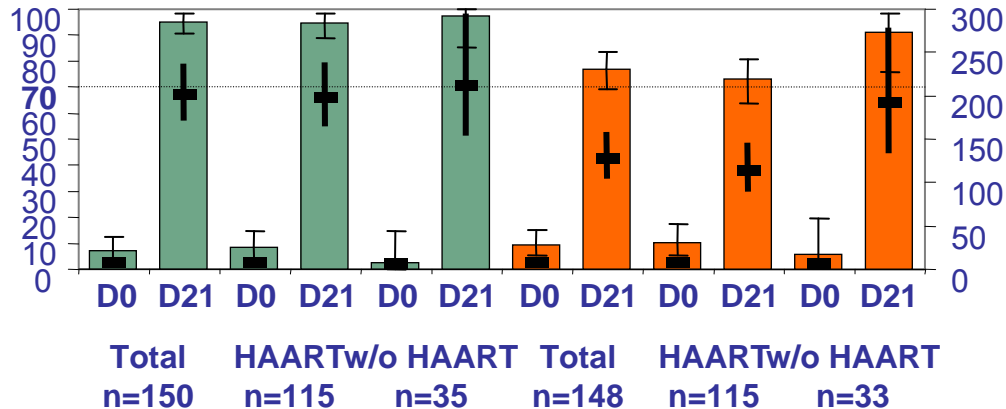


Vaccination antigrippale A/H1N1v administrée avec ou sans adjuvant chez l'adulte VIH+

Comparaison de l'immunogénicité et de l'inocuité des 2 doses de vaccin A/H1N1v administré avec (3,75 µg HA+AS03) ou sans adjuvant (15 µg HA)

Essai multicentrique, en cours, 306 patients infectés par le VIH randomisés

Résultats préliminaires après une injection vaccinale



- **Aucun impact sur CD4 et ARN VIH**

- **Facteurs prédictifs de réponse**

- vaccin adjuvanté

- co-infection VHC ou VHB

Conclusion

Intérêt de la vaccination antigrippale adjuvantée chez l'immunodéprimé

Vaccination contre le pneumocoque chez l'adulte VIH+

Intérêt du **vaccin conjuguée** dans une stratégie de prime-boost: Prevenar + Pneumo23 vs Pneumo 23

Essai ANRS Pneumovac chez des patients CD4 entre 200 et 500/mm³

Meilleure réponse immunitaire dans le bras prime boost

Pas de donnée d'efficacité de cette stratégie

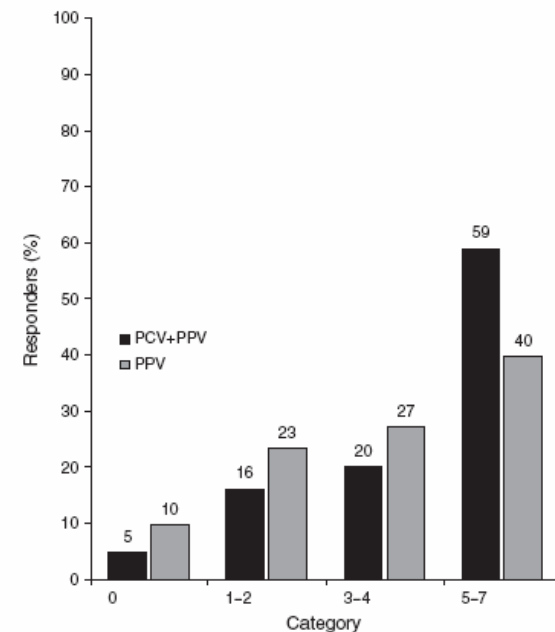


Fig. 2. Proportion of responders defined as patients who had both a twofold increase and a level ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide-specific IgG at week 8, ANRS 114 Trial, 2002–2004. Overall comparison by proportional odds model: $P = 0.005$.

Vaccination de l'immunodéprimé

Comment évaluer l'importance du déficit immunitaire

1. par la connaissance de la maladie sous-jacente et du traitement immunosuppresseur

2. Apport des examens biologiques ???

1. *Immunité humorale*

- dosages pondéral des Ig et sous-classes
- dosages des anticorps spécifiques: anti-tétanique et anti-diphthérique

2. *Immunité cellulaire*

- lymphocytes totaux, lymphocytes B et T, CD4 CD8
- tests de prolifération lymphocytaire

Vaccination de l'immunodéprimé

Evaluation du **rapport bénéfice/risque**
pour chacun des vaccins et des indications

Questions posées:

- faut-il vacciner?

Si oui:

- quand vacciner?
- comment vacciner?
- durabilité de la réponse?

Place de l'évaluation de l'immunité pré et post-vaccinale

- Objectifs: déterminer l'indication vaccinale et la réponse vaccinale
- Pas d'indication systématique
- pré-vaccinale: pas d'indication pour les vaccins à faire systématiquement (ie diphtérie, tétanos, polio, grippe, pneumo)
recommandée: hépatite B, rougeole, rubéole, varicelle
- post-vaccinale: indication pour indication d'un rappel éventuel: hépatite A, hépatite B, fièvre jaune?

Vaccination et infection par le VIH

- **Réponse immunitaire diminuée**
 - en particulier si $CD4 < 500/mm^3$,
 - surtout si $CD4 < 200/mm^3$
 - si la charge virale VIH n'est pas contrôlée
- **Durée de la protection peut être plus courte que dans la population générale**
- **Risque d'augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique avec les HAART**
- **Vaccins vivants atténués contre-indiqués sauf cas particulier**
- **Attendre si possible CV VIH contrôlée pour vacciner**

Vaccination de l'adulte VIH+

Recommandations

- 1. Les vaccins du calendrier vaccinal de l'adulte** : diphtérie, tétanos, polio +/- coqueluche
Mêmes recommandations que dans la population générale
- 2. Recommandations spécifiques** pour des infections plus fréquentes et/ou plus graves chez les patients infectés par le VIH
 - vaccination contre le pneumocoque
 - vaccination antigrippale
 - vaccination contre les hépatites A et B
- 3. Vaccins vivants atténués uniquement si CD4 > 200/mm³ (> 14%)**
 - évaluer rapport bénéfice/risque: rubéole chez la femme en âge d'avoir des enfants,
 - varicelle chez l'adulte non immunisé

Vaccinations des adultes infectés par le VIH

Vaccinations spécifiques

Vaccinations de routine	Recommandations générales	Infection VIH
grippe	Annuelle > 65 ans ou personnes à risque	Recommandée pour tous les patients
hépatite A	Voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque (infection VHB, maladie chronique du foie, homosexuels masculins)	Co-infection VHB ou VHC, personnes à risque
hépatite B	Selon le risque	Recommandée pour tous les patients 4 double doses Vérifier le taux d'Ac HBs post vaccinal

Vaccinations des adultes infectés par le VIH

Vaccinations spécifiques (2)

Vaccinations particulières	Recommandations générales	Infection VIH
Pneumocoque	Splénectomie ; drépanocytose homozygote, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, alcoolisme avec hépatopathie chronique, insuffisance cardiaque, antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque (1 injection tous les 5 ans)	Recommandé pour tous les patients

Vaccination des adultes transplantés d'organe solide

Vacciner si possible:

- avant la transplantation: meilleure immunogénicité de la vaccination post-transplantation (mémoire immune pré-transplantation)
- le plus tôt possible avant la transplantation (maladie rénale ou hépatique)

Contre-indication des vaccinations dans les 6 mois post-transplantation:

- période d'immunodépression maximale
- période à risque maximal de rejet

Vaccination en pré-transplantation

Recommandations

- Mise à jour des vaccinations **diphtérie-tétanos-polio +/- coqueluche acellulaire**
- Vaccination contre le **pneumocoque**
- Vaccination annuelle contre la **grippe**
- Vaccination contre **HBV, VZV et ROR des patients non immuns** sauf si transplantation imminente (< 4 semaines)
- Vaccination contre le **VHA des sujets non immuns en attente de transplantation hépatique**

Avery et al. Clin Infect Dis 2002;35: 1513-9

Ballot et al. Transplantation Proceedings 2005, 37, 2826-27

Vaccination chez les patients transplantés

Recommandations

- 1. les vaccinations du calendrier vaccinal de l'adulte sain:**
diphtérie, tétanos, polio, coqueluche
- 2. les vaccins contre les infections qui sont plus fréquentes et/ou plus sévères chez le transplanté:**
pneumocoque, grippe
- 3. les vaccinations du voyageur:**
méningocoque, VHA
- 4. Contre-indication des VVA**

Duchini A et al, Clin Microbiol Rev; 2003; Vol 16, No. 3, 357-64
Ballot et al. Transplantation Proceedings 2005, 37, 2826-27

Vaccinations des adultes greffés de moelle

Au cours de la greffe de moelle, conditionnement

→ perte mémoire immune

- allogreffe: système immunitaire du donneur

Nécessité de reprendre un programme de vaccination après la greffe de moelle

Population considérée comme immunocompétente 2 ans après la greffe si:

- arrêt des immunosuppresseurs
- absence de GVH

Vaccination des adultes greffés de moelle

Amélioration de la réponse vaccinale par la vaccination du donneur

Mis en évidence avec le VHB, tétanos, Haemophilus influenzae B et pneumocoque conjuguée

Storek J, et al. Bone Marrow Transplant 2004; 33:337-46

Molrine D et al. Blood 1996; 87:3012-18

Molrine D et al. Blood 2003;101:831-36.

Pas de recommandations actuelles pour vacciner les donneurs

Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs

- Très peu de données
- **Corticothérapie : CI des vaccins viraux vivants sauf si**
 - corticothérapie < 2 semaines
 - dose < 10 mg/j (20 mg/j?)
 - hormonothérapie substitutive
 - corticothérapie locale ou inhalée
 - injection articulaire

Attendre au moins 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie pour vacciner

Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs (2)

- **CI des vaccins viraux vivants** en cas de :
 - chimiothérapie
 - radiothérapie
 - immunosuppresseurs
- Prévoir vaccination si possible au moins 2 semaines avant début du traitement immunosuppresseur
- Vaccination par VVA > 3 mois après fin du traitement
- Prévoir de revacciner si besoin après traitement

Vaccinations des patients aspléniques

- Pas de CI vaccinale
- Prévoir vaccination si possible avant splénectomie
- Vaccination recommandées:
 - vaccinations du calendrier vaccinal
 - pneumocoque
 - méningocoque
 - Hib si non administré dans l'enfance

Vaccinations et insuffisance rénale chronique

- Pas de CI vaccinale
- Prévoir vaccination si possible en début de prise en charge
- Vaccination recommandées:
 - vaccinations du calendrier vaccinal
 - pneumocoque
 - grippe
 - hépatite B

Vaccinations et cirrhose

- Pas de CI vaccinale mais discuter bénéfice/risque des VVA
- Prévoir vaccination si possible en début de prise en charge
- Vaccination recommandées:
 - vaccinations du calendrier vaccinal
 - pneumocoque
 - grippe
 - hépatite A et B

Vaccination du personnel soignant et de l'entourage des patients immunodéprimés

- **Vaccin recommandés** : grippe annuelle, hépatite B (obligatoire pour le personnel soignant)
- **Varicelle**
 - indiqué pour le personnel soignant non immunisé
 - à envisager pour l'entourage non immunisé
 - contre-indiquer le contact avec un immunodéprimé si rash post-vaccinal
- **Rougeole-oreillons-rubéole** : personnel soignant et entourage non immun
- ***Haemophilus influenzae b*** pour les enfants en contact
- ***Polio orale, variole sont strictement CI dans l'entourage des patients immunodéprimés***

Vaccination de l'immunodéprimé

Conclusions (1)

Tenter de « quantifier » le déficit immunitaire pour :

1. poser les indications vaccinales : quel risque pour quelle maladie à prévention vaccinale?
Ex: pneumo, grippe, méningo,
2. décider quand et comment vacciner
3. contre-indiquer, sauf cas particulier, les vaccins vivants et différer leur utilisation
4. prévoir de répéter les injections vaccinales après restauration des fonctions immunes

Vaccination de l'immunodéprimé

Conclusions (2)

- Immunogénicité diminuée
→ évaluer la réponse post-vaccinale
- Diminution rapide des anticorps
→ réévaluer à distance pour proposer des rappels
- Penser à vacciner l'entourage et le personnel soignant ++++
- **Nécessité de données complémentaires dans cette population**

Pour en savoir plus

- Can Commun Dis Rep. 2007 Apr 1;33(ACS-4):1-24. The immunocompromised traveller. An Advisory Committee Statement (ACS). Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)
- Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH
- Duchini A et al, Clin Microbiol Rev 2003; Vol 16, No. 3, 357-64
- Ljungman P, et al. Bone Marrow Transplantation 2005 35:737-46
- Avery RK and Michaels M. Am J Transpl 2008; 8:9-14