



Ma thématique de recherche chez l'immunodéprimé :

Vaccination des receveurs d'allogreffe de CSH



Deuxième journée du G2I
Groupe Infection et
Immunodépression



13 Janvier 2023

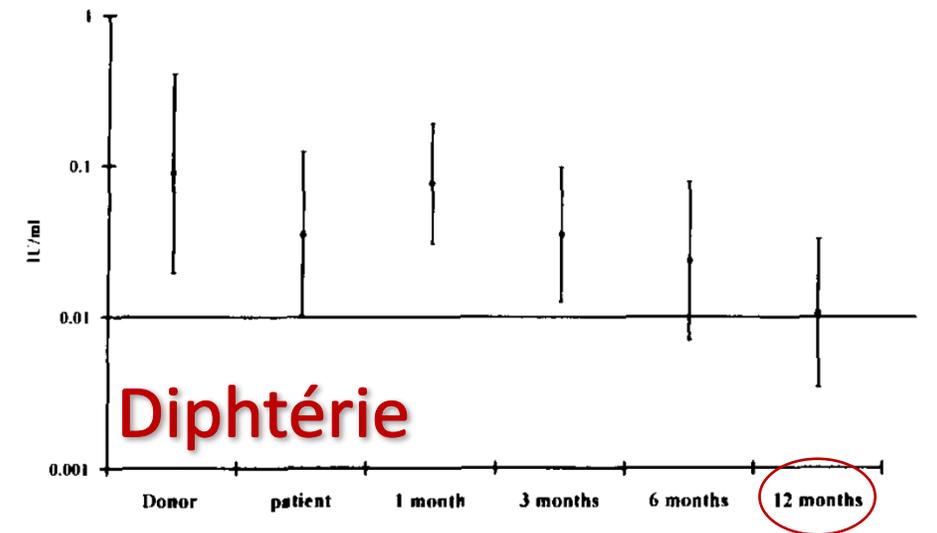
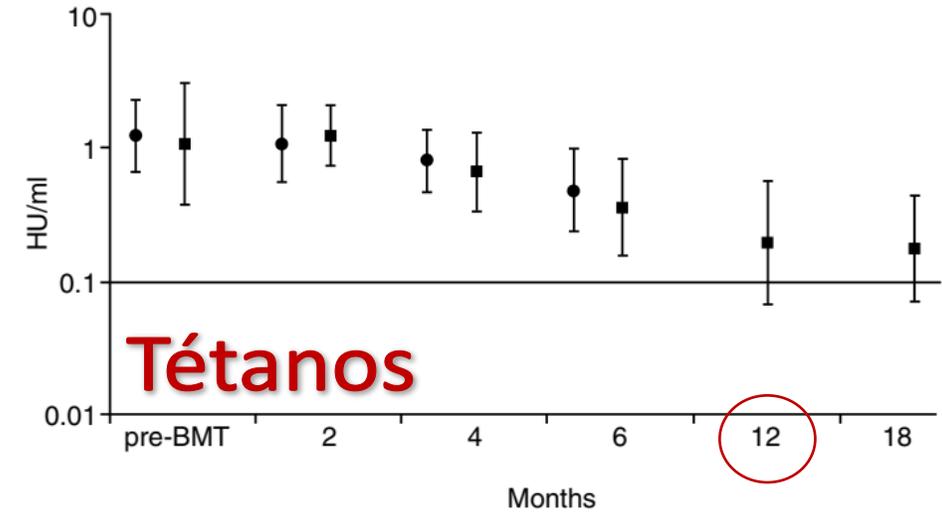
Anne Conrad

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse
Inserm U1111 Centre International de Recherche en Infectiologie
Lyon

Pourquoi (re)vacciner des receveurs d'allo-CSH ?

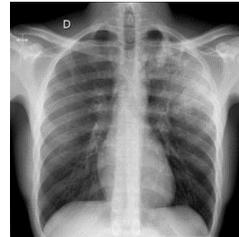


1. Perte de l'immunité vaccinale
 → restaurer la couverture vaccinale



Pourquoi (re)vacciner des receveurs d'allo-CSH ?

1. Perte de l'immunité vaccinale
➔ **restaurer la couverture vaccinale**



2. Risques infectieux spécifiques
➔ **diminuer la morbi-mortalité infectieuse**

grippe, zona, infections à pneumocoques...

Incidence de maladies à
prévention vaccinale
**>30 fois plus élevée qu'en
population générale**

Pourquoi (re)vacciner des receveurs d'allo-CSH ?

1. Perte de l'immunité vaccinale

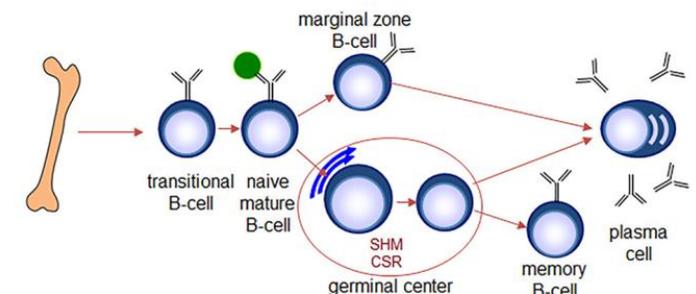
➔ **restaurer la couverture vaccinale**

2. Risques infectieux spécifiques

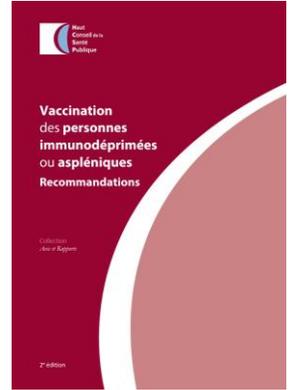
➔ **diminuer la morbi-mortalité infectieuse**

3. Reconstitution immunitaire Ag-dépendante

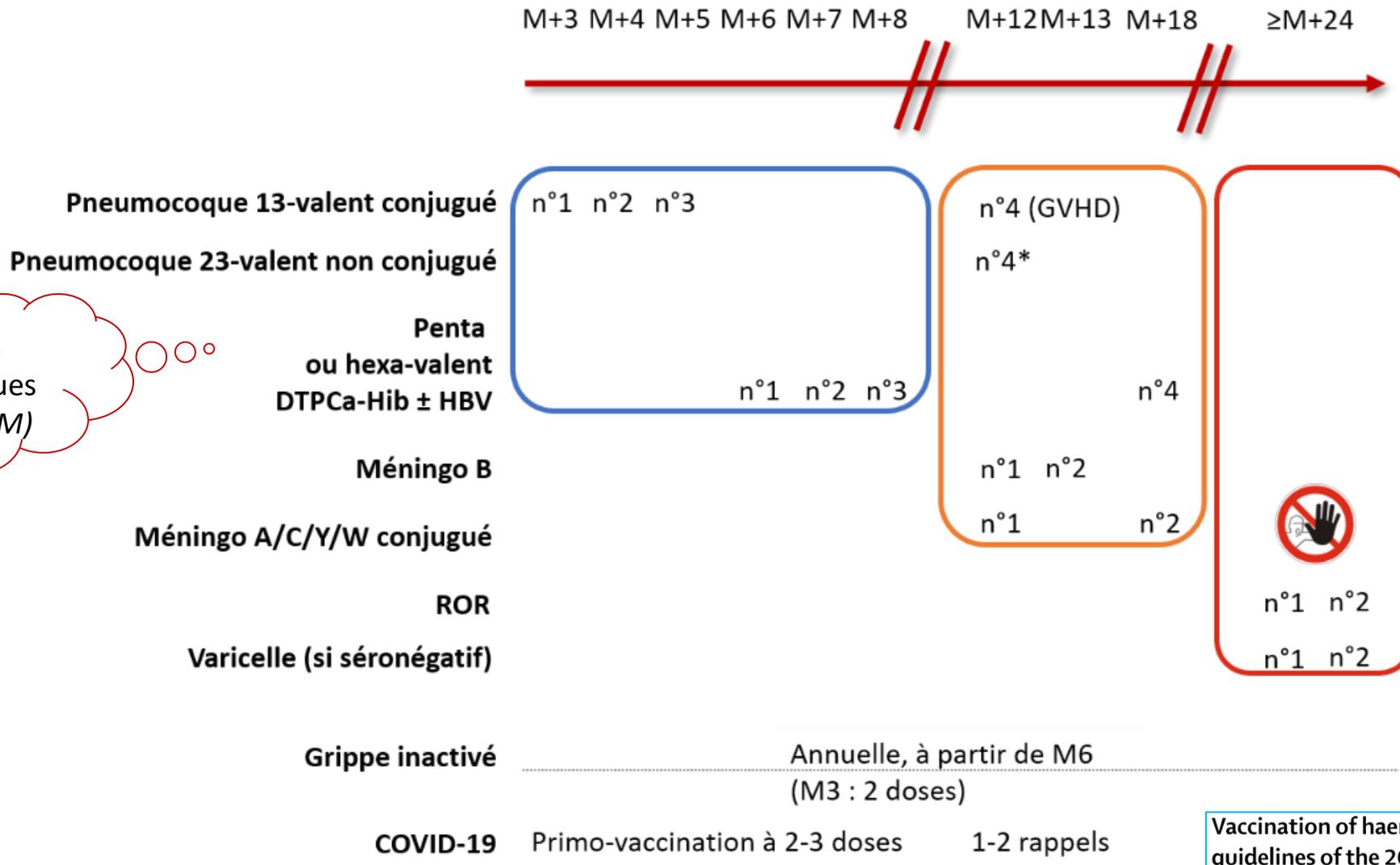
➔ **régénérer pool de cellules mémoire**



Recommandations vaccinales après allogreffe de CSH



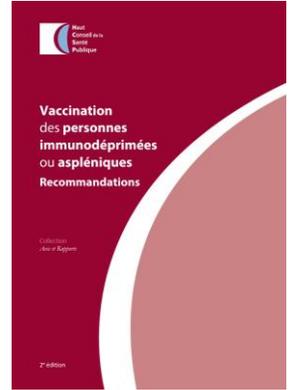
vaccins pédiatriques (hors AMM)



Si pas d'immunosuppresseur ≥3 mois, pas de cGVHD

Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

Recommandations vaccinales après allogreffe de CSH



vaccins pédiatriques (hors AMM)

Pneumocoque 13-valent conjugué

Pneumocoque 23-valent non conjugué

Penta ou hexa-valent DTPCa-Hib ± HBV

Méningo B

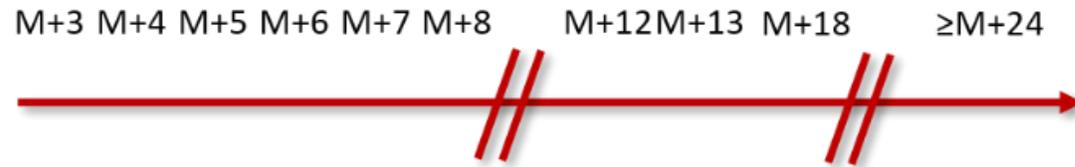
Méningo A/C/Y/W conjugué

ROR

Varicelle (si séronégatif)

Grippe inactivé

COVID-19



n°1 n°2 n°3

n°1 n°2 n°3

n°4 (GVHD)
n°4*

n°1 n°2

n°1 n°2

n°1 n°2

n°1 n°2

Si pas d'immunosuppresseur ≥3 mois, pas de cGVHD

Annuelle, à partir de M6 (M3 : 2 doses)

Primo-vaccination à 2-3 doses 1-2 rappels

Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

1.

- **Efficacité / tolérance** du schéma vaccinal recommandé ?

2.

- Réponse vaccinale à **long terme** ?

3.

- **Impact des caractéristiques et complications (GVHD...)** de la greffe sur la réponse vaccinale ?

4.

- **Impact de la reconstitution immunitaire** sur la réponse vaccinale ?

5.

- **Apport potentiel de tests de fonctionnalité immunitaire** ?

Etude VaccHemInf

Receveurs d'allo-CSH

Suivi prospectif de la
réponse vaccinale
Sérologie avant/après
M0 – M6 – M12 – M24

Vaccination /
recommandations HCSP

*Centre de Vaccination
des Immunodéprimés*

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Lyon
HemInf 
study group



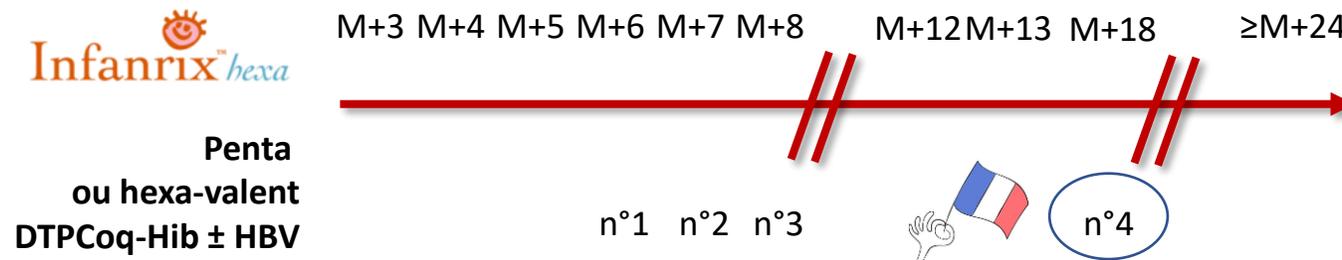
**consultation de
vaccination dédiée**

**= tous les allogreffés
« *qui vont bien* »**

Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, *Haemophilus influenzae* Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation **Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 1729–1737**



Anne Conrad^{1,2,3,*}, Marielle Perry¹, Marie-Elodie Langlois^{1,2}, Hélène Labussiere-Wallet⁴, Fiorenza Barraco⁴, Sophie Ducastelle-Lepr etre⁴, Marie-Virginie Larcher⁴, Marie Balsat⁴, Mathilde Boccard^{1,3}, Christian Chidiac^{1,2}, Tristan Ferry^{1,2,3}, Chantal Roure-Sobas⁵, Gilles Salles^{2,4}, Florent Valour^{1,2,3}, Florence Ader^{1,2,3,6}, on behalf of the Lyon HemInf Study Group

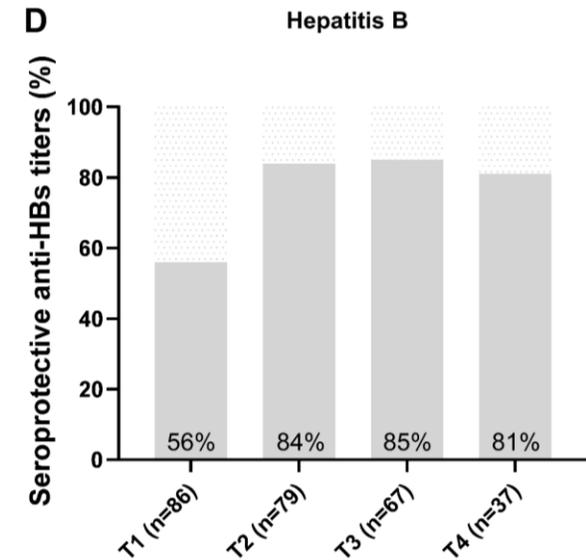
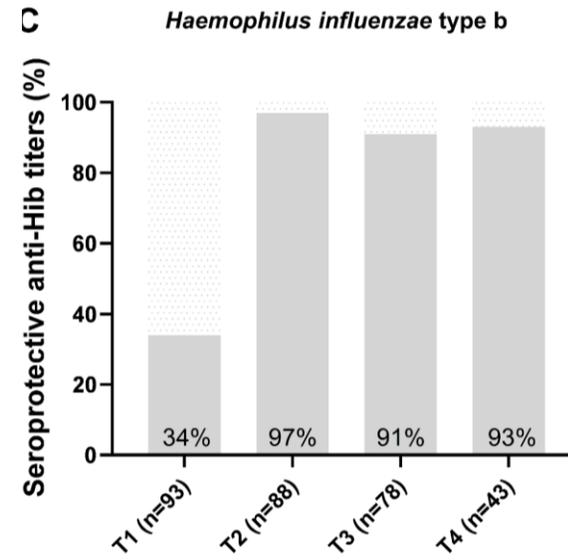
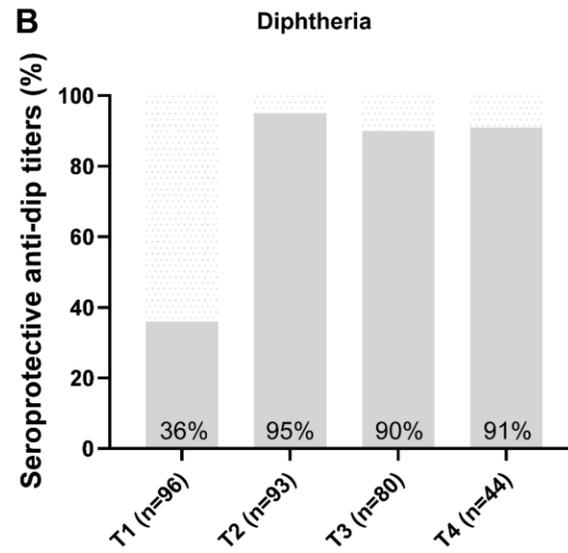
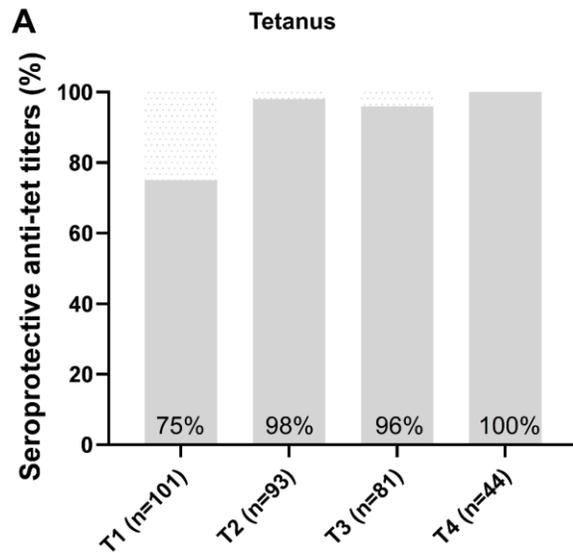


- 1^{ère} étude VaccHemInf, 2014-2018
- n=106 : 91 (hexavalent) / 15 (pentavalent)
- délai médian post-greffe = 12 mois
- cGVHD 33%

proportion d'allogreffés séroprotégés

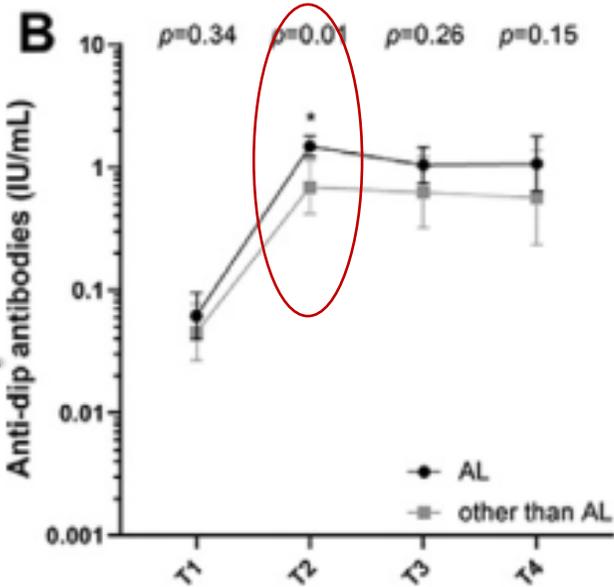
>90%

>80%

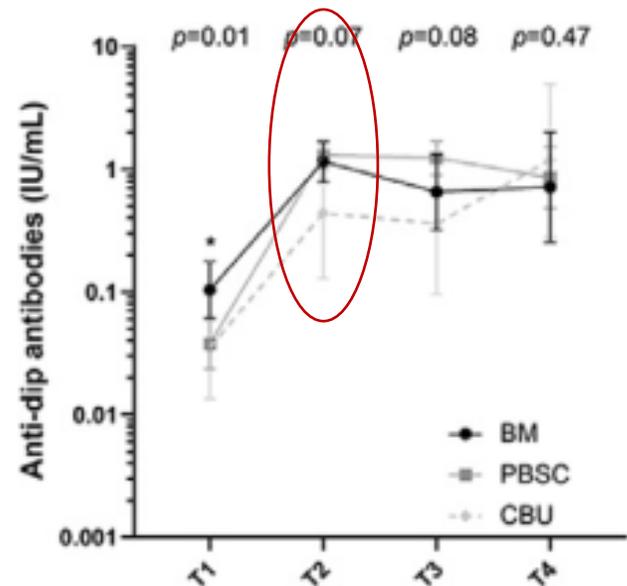


Diphthérie

maladie sous-jacente

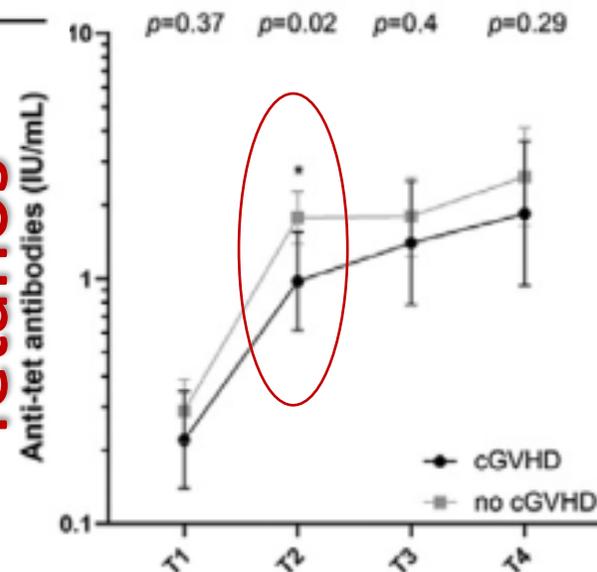


source cellulaire

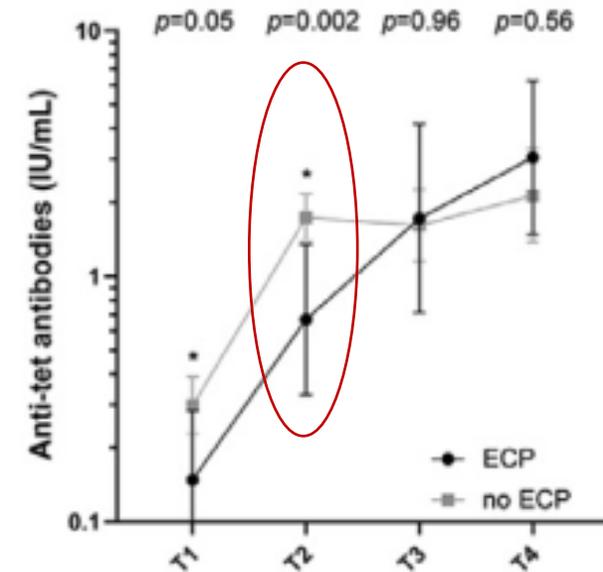


Tétanos

GvHD

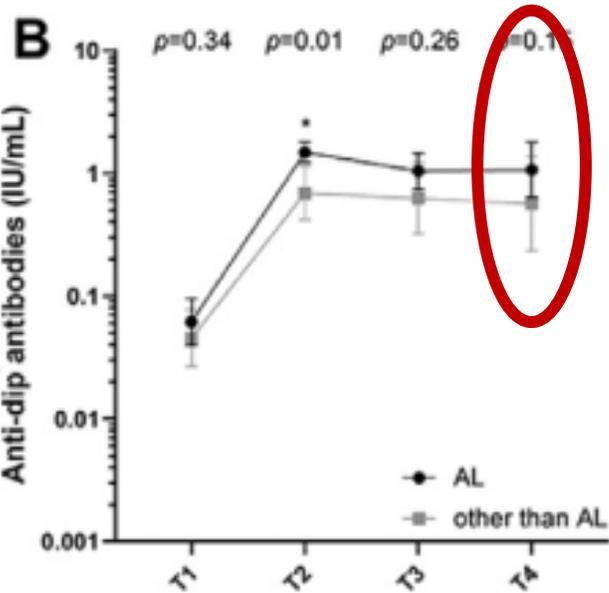


ECP

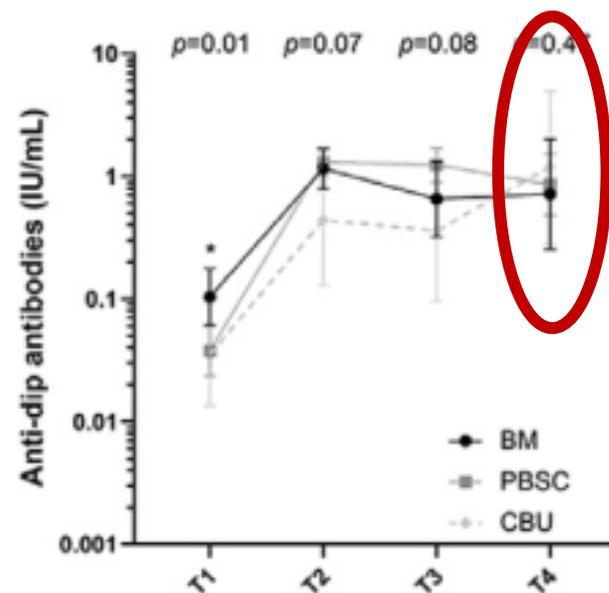


Diphthérie

maladie sous-jacente



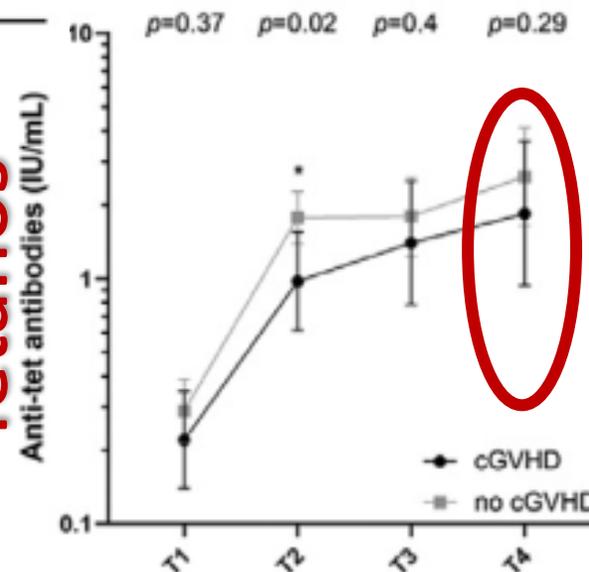
source cellulaire



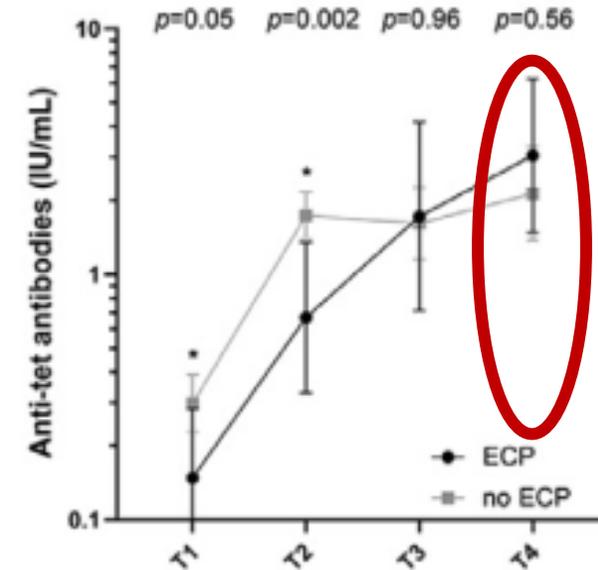
→ pas d'impact des caractéristiques/complications de greffe après dose de rappel

Tétanos

GvHD



ECP



Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, *Haemophilus influenzae* Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Biol Blood Marrow Transplant 26 \(2020\) 1729–1737](#)



Anne Conrad^{1,2,3,*}, Marielle Perry¹, Marie-Elodie Langlois^{1,2}, Hélène Labussiere-Wallet⁴, Fiorenza Barraco⁴, Sophie Ducastelle-Lepr etre⁴, Marie-Virginie Larcher⁴, Marie Balsat⁴, Mathilde Boccard^{1,3}, Christian Chidiac^{1,2}, Tristan Ferry^{1,2,3}, Chantal Roure-Sobas⁵, Gilles Salles^{2,4}, Florent Valour^{1,2,3}, Florence Ader^{1,2,3,6}, on behalf of the Lyon HemInf Study Group

- 1 ere étude du vaccin combin e pédiatrique chez l'adulte receveur d'allo-CSH
- **bonne tolérance**

T, D ($\geq 20-30$ UI), Hib

- bonne réponse
- réponse durable
- **formulation adapt e**
- **résultats similaires**

Patel 2007 – Inaba 2012 – Shah 2015
Winkler 2020 – Haynes 2021

hépatite B

- réponse insuffisante
- faible dose (10 μg) d'antigène HBs
- **dissocier vaccin HBV (AgHBs $\geq 20\mu\text{g}$)**

Jaffe 2006 – Inaba 2012
Piekarska 2020

intérêt de la dose de rappel

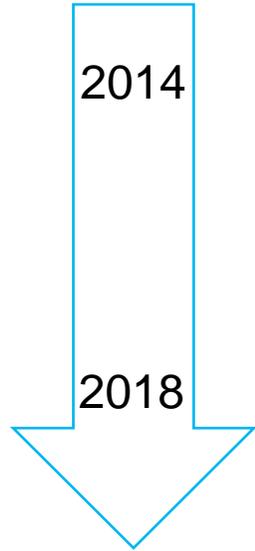
- HCSP \neq ECIL, IDSA
- ***maintien de la protection vaccinale dans le temps***

Etude VaccHemInf

Receveurs d'allo-CSH

Suivi prospectif de la réponse vaccinale
Sérologie avant/après
M0 – M6 – M12 – M24

Vaccination /
recommandations HCSP



Etude VaccHemInf-FIGHT

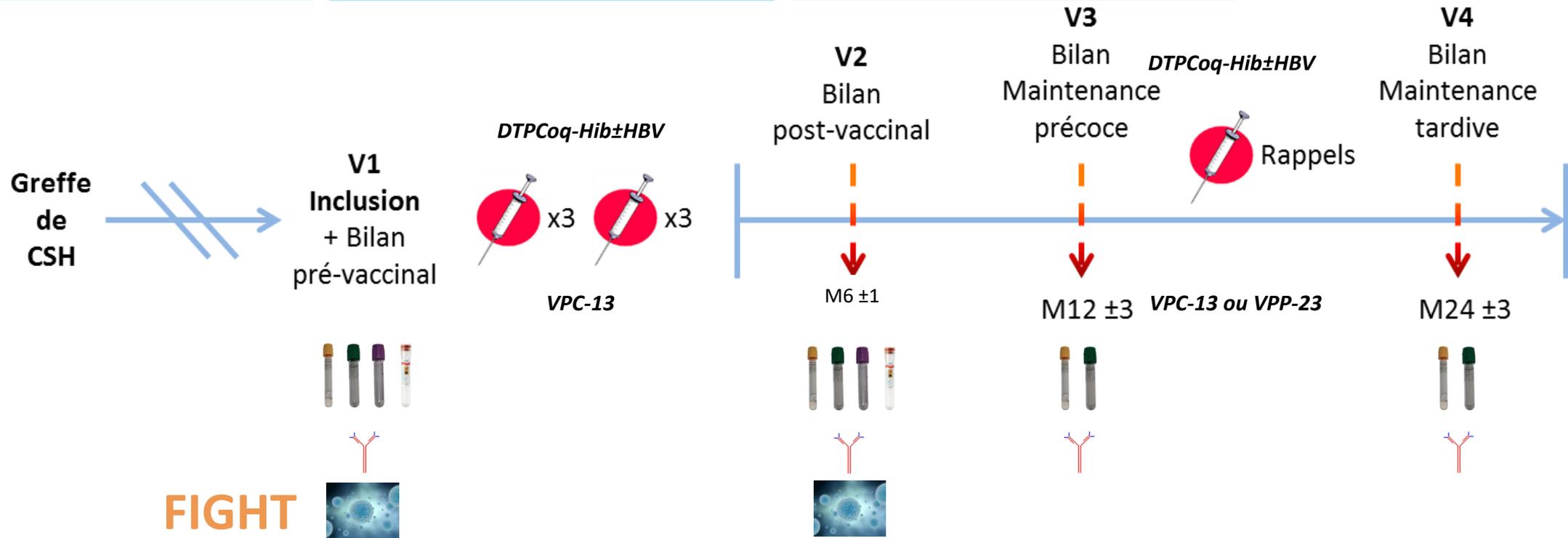
NCT03659773

Receveurs
d'allo- (et auto-CSH)

Vaccination /
recommandations HCSP

**Suivi de la réponse
vaccinale
+ reconstitution
immunitaire**





• axe 1 : étude de la réponse vaccinale (objectif I)

- sérologies tétanos, diphtérie, Hib, hépatite B, pneumocoques (OVA)

• axe 2 : étude de la reconstitution immunitaire (objectif II)

- immunophénotypage lymphocytaire étendu, dosage pondéral Ig
- tests de fonctionnalité immunitaire → **FIGHT** Fonctionnalité Immunitaire après Grefe de cellules souches HématopoïéTiques

- 2^{ème} étude VaccHemInf-FIGHT, 2018-2023 : **n=109 receveurs d'allo-CSH** (vaccin hexavalent)
- délai médian post-greffe = **7** mois
- cGVHD 15%, immunosuppression pharmaco 35%

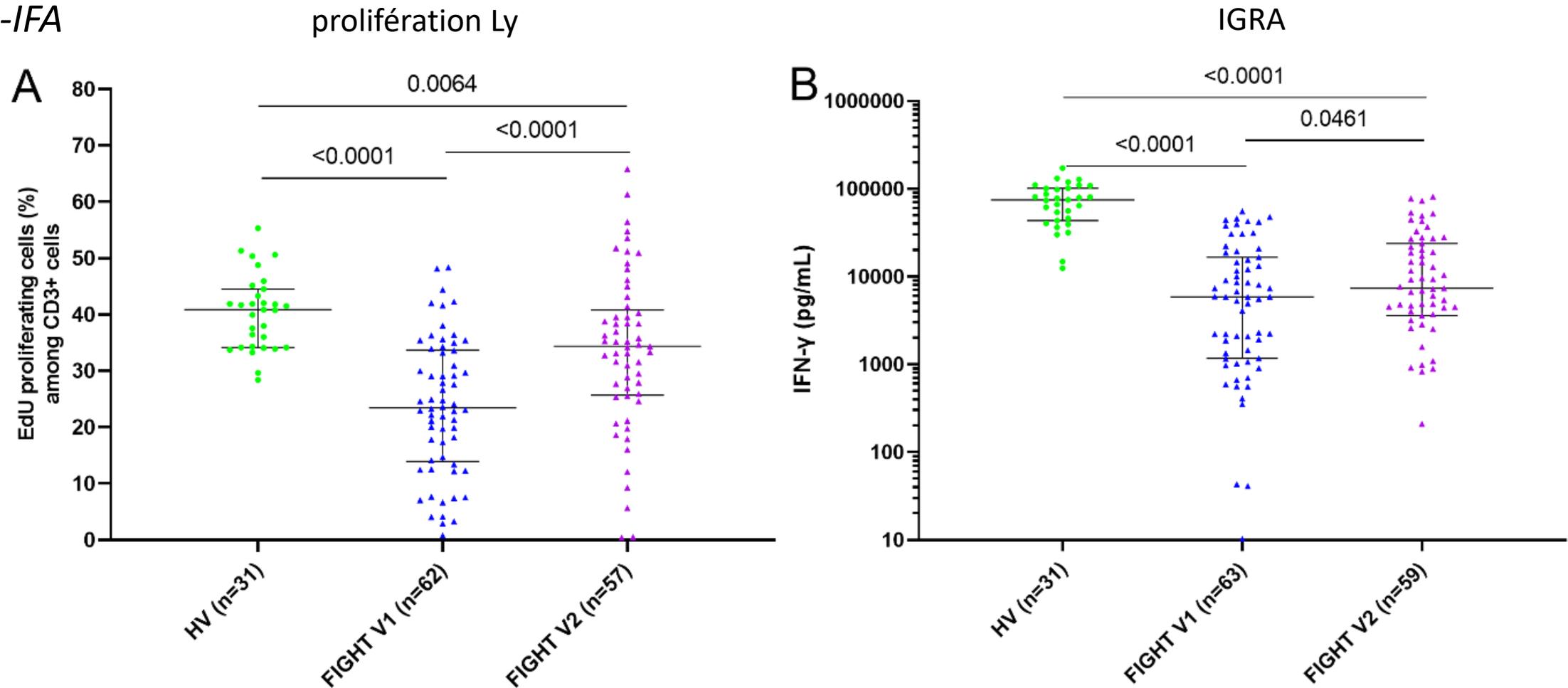
- **axe 1 : étude de la réponse vaccinale = résultats similaires**

- HBV : facteurs associés avec l'absence de **séroprotection (anti-HBs <10 mIU/mL)** après 3 doses
 - **donneur haplo-identique** $p=0.06$
 - numération de LT CD4+ naïfs $p=0.006$; LT CD8+ naïfs $p=0.04$

- ➔ **intérêt du suivi de la reconstitution des sous-populations lymphocytaires**

- axe 2 : étude de la reconstitution immunitaire

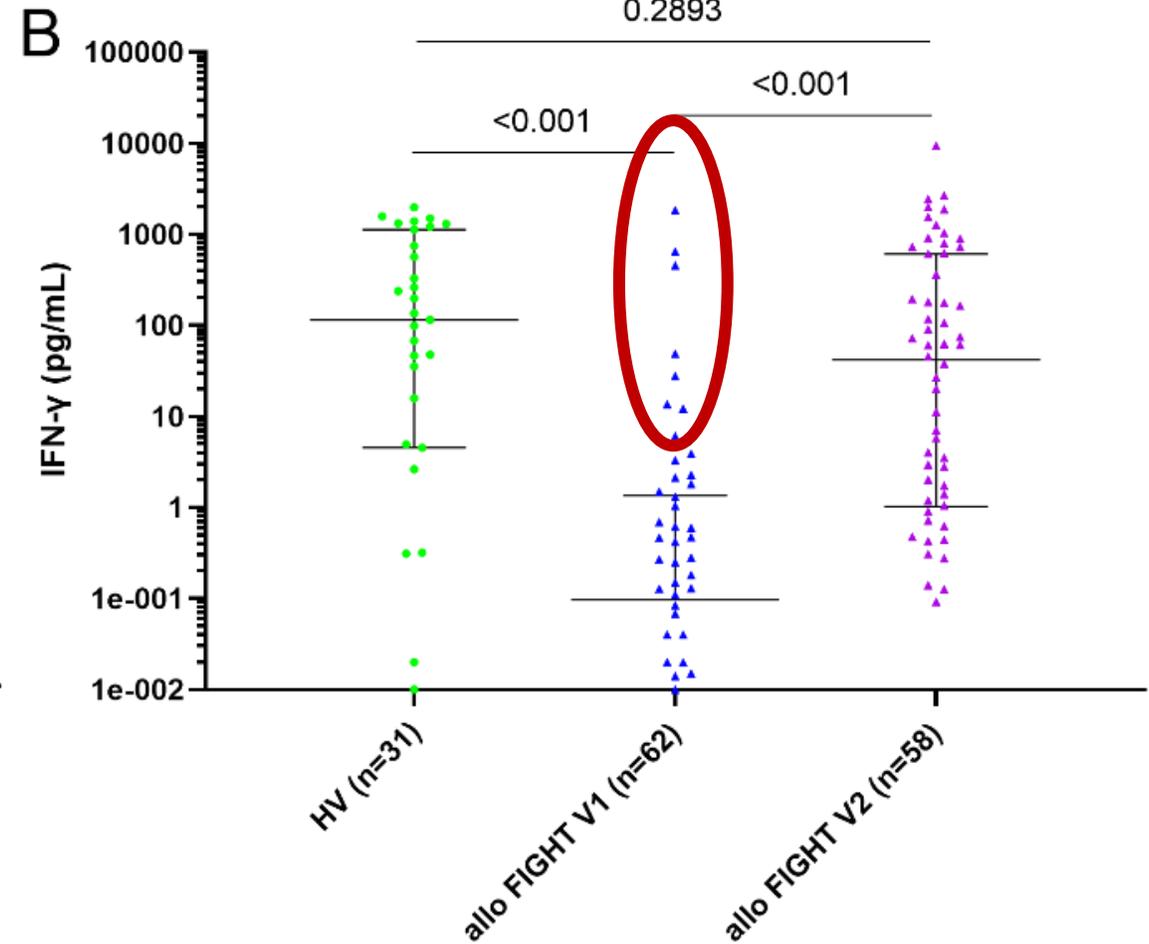
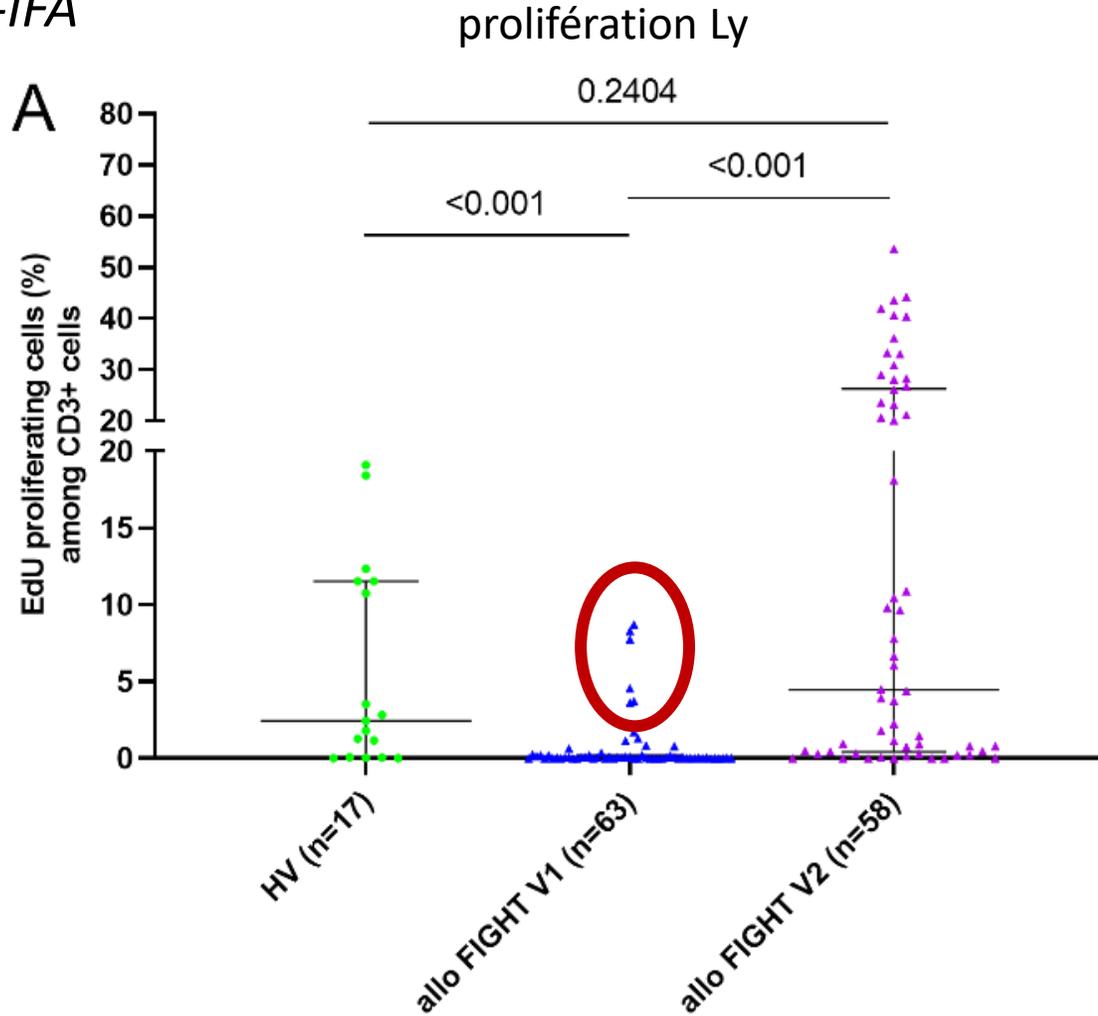
PHA-IFA



➔ La prolifération des LT/la sécrétion d'IFN-γ après stimulation par la PHA ne sont pas prédictives de la réponse vaccinale (D, T, Hib, HBV)

- axe 2 : étude de la reconstitution immunitaire

Tet-IFA



➔ Anatoxine tétanique : immunité cellulaire pré-existante ? (persistance ? transfert ?)

• axe 2 : étude de la reconstitution immunitaire

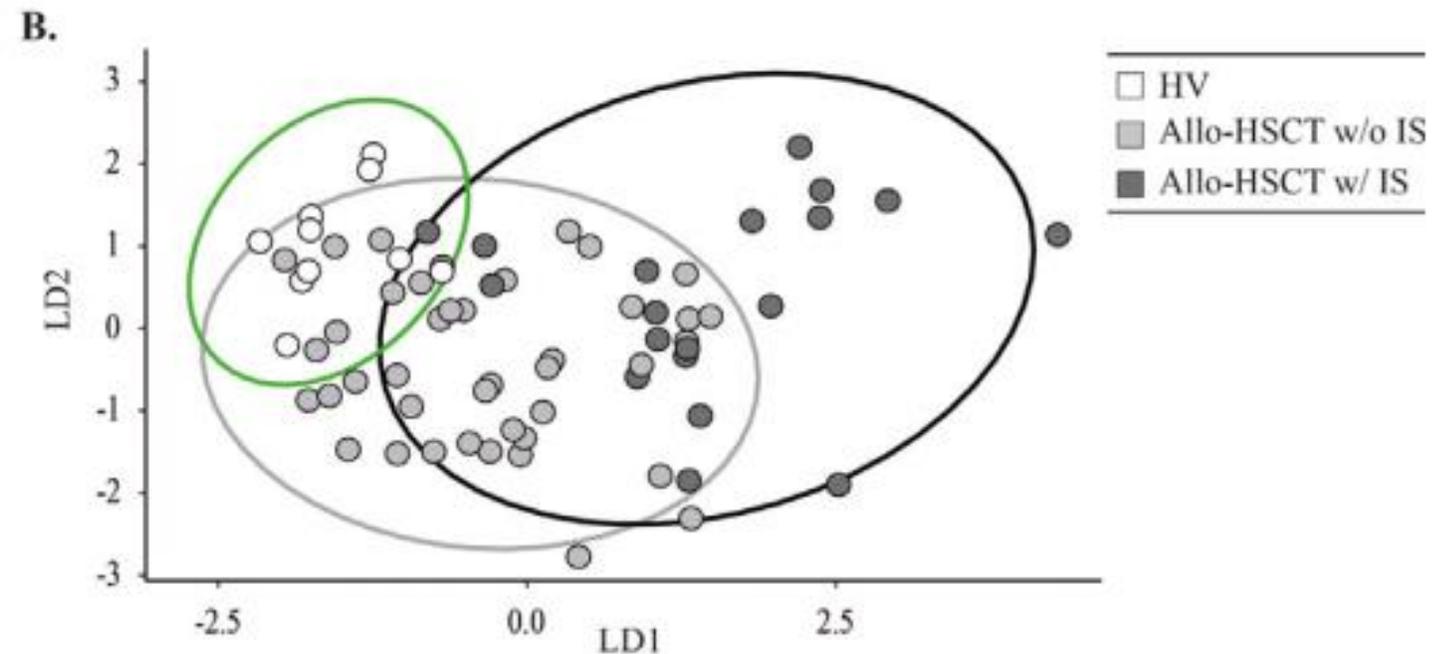
Distinct Immune Reconstitution Profiles Captured by Immune Functional Assays at 6 Months Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

- n=60 allogreffés
- n=10 volontaires sains



Culot cellulaire

Evaluation d'un panel moléculaire



➔ Test de fonctionnalité immunitaire transcriptomique révélant des altérations immunitaires fonctionnelles

Très nombreuses !



Autres vaccins

Vaccins vivants atténués :
ROR, varicelle
HPV etc.

Très nombreuses !



Autres vaccins

Vaccins vivants atténués :
ROR, varicelle
HPV etc.

Nouveaux vaccins à venir

Zona inactivé
Grippe, virus respiratoires
VPC15/-20

Très nombreuses !

Stratégies vaccinales

Vaccination du donneur (intrafamilial)

Stratégies vaccinales personnalisées

Rappels vaccinaux à distance



Nouveaux vaccins à venir

Zona inactivé

Grippe, virus respiratoires

VPC15/-20

Autres vaccins

Vaccins vivants atténués :

ROR, varicelle

HPV etc.

Très nombreuses !

Stratégies vaccinales

Vaccination du donneur (intrafamilial)
Stratégies vaccinales personnalisées
Rappels vaccinaux à distance



Nouveaux vaccins à venir

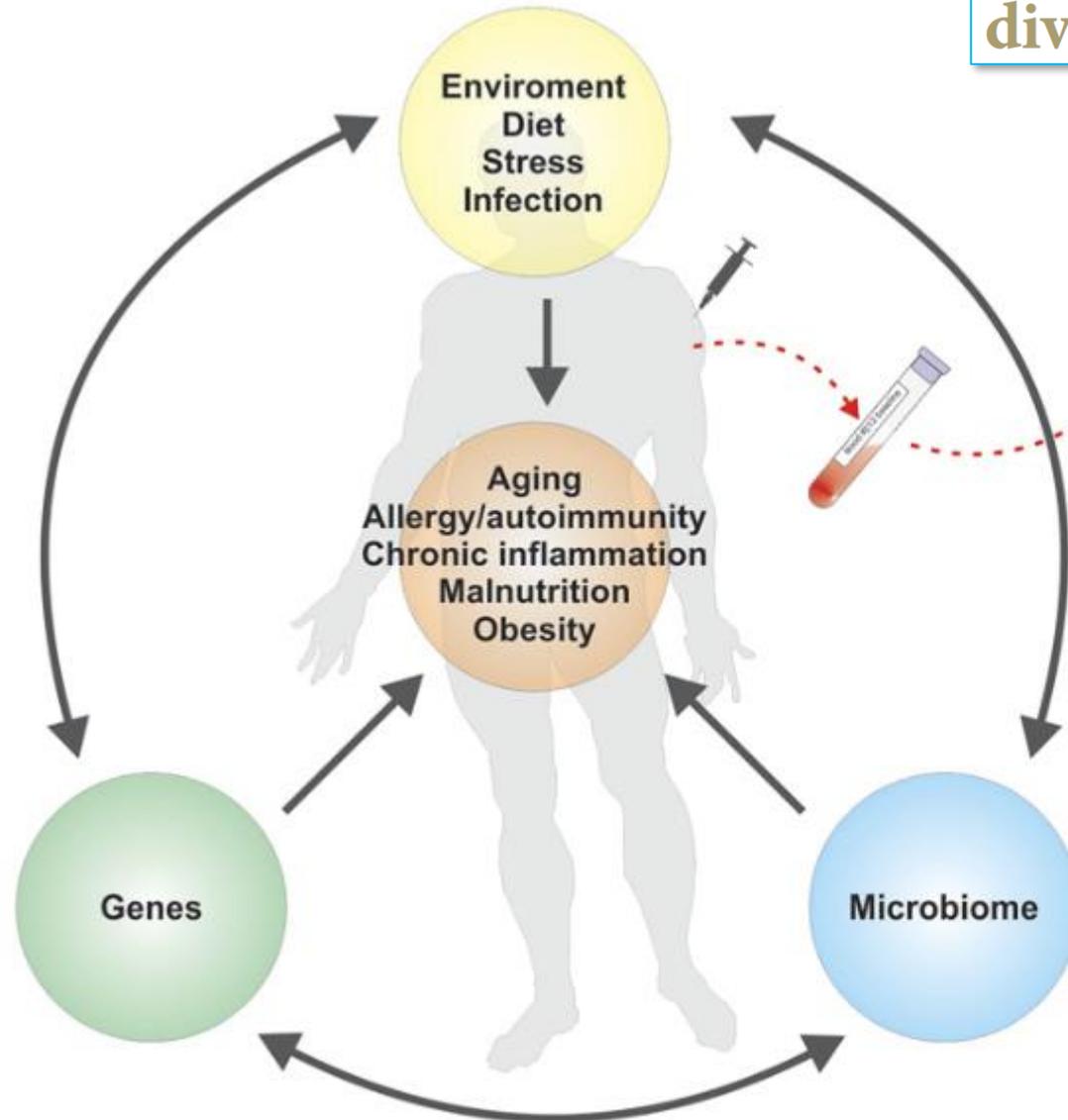
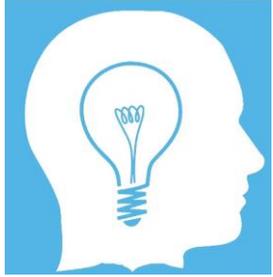
Zona inactivé
Grippe, virus respiratoires
VPC15/-20

Autres vaccins

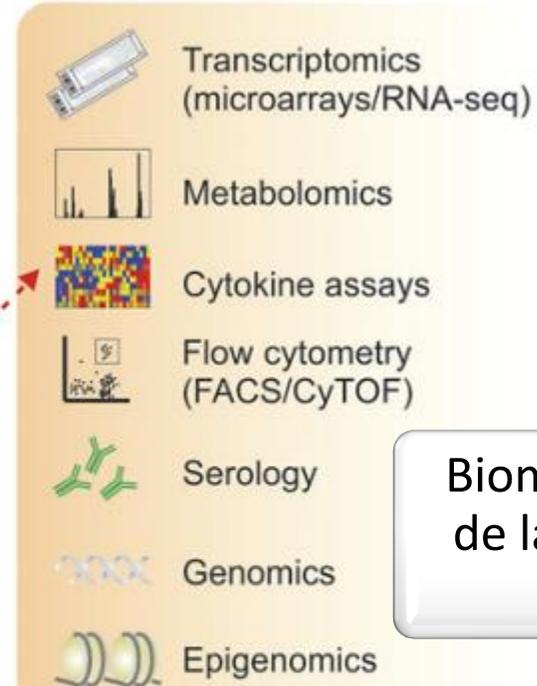
Vaccins vivants atténués :
ROR, varicelle
HPV etc.

Outils d'évaluation

du statut immunitaire
et de prédiction de la
réponse vaccinale



Systems vaccinology: Probing humanity's diverse immune systems with vaccines



Biomarqueurs prédictifs de la réponse vaccinale chez ID

Identification d'une signature d'efficacité vaccinale ?

Très nombreuses !

Stratégies vaccinales

Vaccination du donneur (intrafamilial)
Stratégies vaccinales personnalisées
Rappels vaccinaux à distance

Autres populations connexes

CAR-T cells
Auto-CSH

Autres vaccins

Vaccins vivants atténués :
ROR, varicelle
HPV etc.



Nouveaux vaccins à venir

Zona inactivé
Grippe, virus respiratoires
VPC15/-20

Outils d'évaluation

du statut immunitaire
et de prédiction de la
réponse vaccinale

- suivi longitudinal réponse vaccinale et de la reconstitution immunitaire après greffe de CSH
 - registre national ?



- évaluation de stratégies vaccinales alternatives (donneur intrafamilial etc.)
 - étude interventionnelle multicentrique ?
- évaluation de l'efficacité et de la tolérance des vaccins à venir
 - étude interventionnelle multicentrique ?

REMERCIEMENTS



SMIT – HCL

Florence Ader, Thomas Perpoint, Tristan Ferry, Florent Valour, Sandrine Roux, Agathe Becker, Marie Simon, Pierre Chauvelot, Clément Javaux, Paul Chabert, Cécile Pouderoux, Claire Triffault-Fillit, Evelyne Braun, Marie-Elodie Langlois, Marielle Perry, Sophie Landré... IDE...secrétaires...



Service d'Hématologie – HCL

Hélène Labussière-Wallet, Sophie Ducastelle-Leprêtre, Fiorenza Barraco, Marie Balsat, Marie-Virginie Larcher, Maël Heiblig, Gaëlle Fossard, IDE... CRC Sud ... Sophie Leclercq



F. Ader, V. Alcazer, E. Bachy, M. Balsat, F. Barraco, M. Bocard, A. Conrad, S. Ducastelle-Leprêtre, O. Dumitrescu, D. Dupont, V. Escuret, E. Ferrant, T. Ferry, G. Fossard, E. Frobert, H. Ghesquières, M. Heiblig, E. Hodille, L. Karlin, H. Labussière-Wallet, M-V. Larcher, F. Laurent, B. Lina, G. Lina, C. Malcus, G. Monneret, F. Morfin-Sherpa, T. Perpoint, F. Poitevin-Later, M. Rabodonirina, C. Roure-Sobas, V. Safar, P. Sesques, S. Trouillet-Assant, F. Valour, F. Venet, F. Wallet, M. Wallon



Institut des Agents Infectieux Service d'Immunologie – HCL

Chantal Roure-Sobas, Jean-Sébastien Casalegno, Fabienne Venet, Sébastien Viel



CRB Sud – HCL

Pierre Sujobert



LCR HCL-bioMérieux CHLS

Sophie Assant, Karen Brengel-Pesce, William Mouton, Mathilde Bocard, Christelle Compagnon...



Equipe LegioPath

Sophie Jarraud, Patricia Doublet...



Recommandations vaccinales après allogreffe de CSH

	 France (170)	 ECIL 7 (168)	 Etats-Unis (171)	 Canada (182)	 Royaume-Uni (183)	 Australie (184)	 Allemagne (185)	 Suisse (186)	 Pays-Bas (187)
Pneumocoque conjugué	3 doses 3-4-5 mois	3 doses 3-4-5 mois	3 doses dès 3-6 mois	3 doses dès 3-6 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses 6-8-12 mois	3+1 doses 6-7-8-18 mois	3 doses 3-4-5 mois	3+1 doses 4-5-6-12 mois
Pneumocoque non conjugué	1 dose 12 mois*	1 dose 12 mois*	1 dose 12 mois*	1 dose 12-18 mois*	1 dose 14-20 mois*	1 dose 24 mois	1 dose 24 mois	1 dose 12-24 mois*	1 dose 14 mois
DTPCa	3+1 doses 6-7-8-18 mois	3 doses 6-7-8 mois	3 doses 6-7-8 mois	3 doses dès 6-12 mois	3+1 doses dès 6-12 mois	3 doses dTPCa 6-8-12 mois	3+1 doses 6-7-8-18 mois	2+1 doses 6-7-14 mois	3 doses 12-13-14 mois
Hib	3+1 doses 6-7-8-18 mois	3 doses dès 3-6 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses dès 6-12 mois	3+1 doses dès 6-12 mois	3 doses 6-8-12 mois	3+1 doses 6-7-8-18 mois	2+1 doses 6-7-14 mois	3 doses 12-13-14 mois
Hépatite B†	3+1 doses (10 µg) 6-7-8-18 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses dès 6-12 mois	3-4 double doses (40 µg) dès 6-12 mois	3 double doses (40 µg) dès 6-12 mois	3 double doses (40 µg) 6-8-12 mois	3+1 doses (10 µg) 6-7-8-18 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses (10 µg) 12-13-14 mois
Méningocoques ACYW135	2 doses 12-18 mois	selon reco nationale dès 6 mois	2+1 doses chez l'adolescent dès 6-12 mois	1 dose dès 6 mois	2 doses dès 6-12 mois	2 doses 6-8 mois	3 doses 12-14-20 mois	2 doses selon l'âge dès 6-12 mois	2 doses 13-16 mois
Méningocoque B	2 doses dès 12 mois	selon reco nationale dès 6 mois	-	2 doses dès 6 mois	-	2 doses 6-8 mois	3 doses 12-14-20 mois	-	2 doses 13-16 mois
ROR++	2 doses dès 24 mois	1 dose si séronégatif dès 24 mois	2 doses si séronégatif dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	1-2 doses dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	2 doses si séronégatif dès 24 mois [¶]
Varicelle††	2 doses si séronégatif dès 24 mois	1-2 doses si séronégatif dès 24 mois	2 doses si séronégatif dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	1 dose si séronégatif dès 24 mois	2 doses si séronégatif dès 24 mois	2 doses dès 24 mois	2 doses si séronégatif dès 24 mois	-
Zona (sous-unitaire, recombinant)	non disponible	non disponible	2 doses à partir de 19 ans	2 doses à partir de 50 ans	-	-	à discuter	-	2 doses 12-14 mois
HPV [§]	3 doses dès 6 mois	selon reco nationale dès 6-12 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses dès 6-12 mois	3 doses dès 8 mois	3 doses 12-14-20 mois	3 doses dès 6-12 mois	-

4.

Intérêt de tests immunitaires fonctionnels spécifiques d'antigènes d'intérêt

- transfert de cellules immunitaires mémoire T/B
 - variabilité interindividuelle

Measuring the cellular memory B cell response after vaccination in patients after allogeneic stem cell transplantation

Human Memory B Cells Transferred by Allogeneic Bone Marrow Transplantation Contribute Significantly to the Antibody Repertoire of the Recipient¹

- tests de prolifération lymphocytaire induite par des antigènes vaccinaux – prédictifs de la réponse vaccinale ?
 - vaccin TBE

Tick-Borne Encephalitis Specific Lymphocyte Response after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predicts Humoral Immunity after Vaccination