

Risque infectieux et prévention en oncologie

Pierre Loulergue
CIC Cochin-Pasteur
Hôpital Cochin, Paris

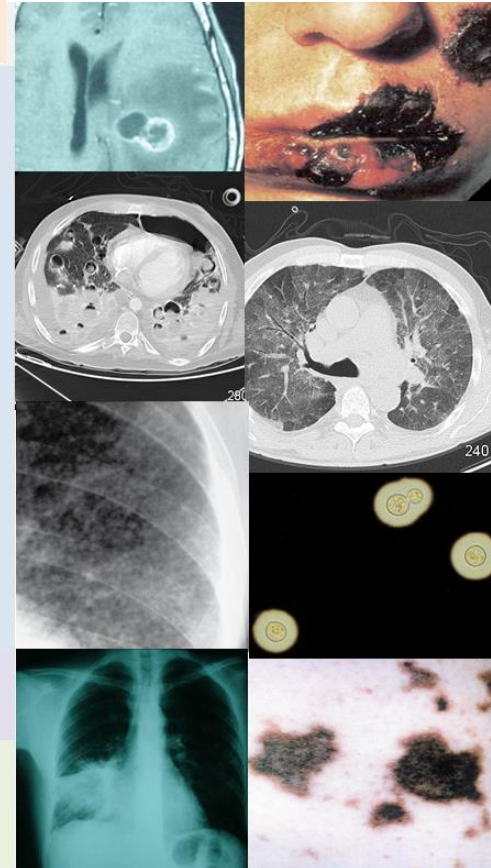
Epidémiologie

- Risque de sepsis 10 fois plus élevé que pop générale
 - Hémato : 66,4/1000
 - Tumeurs solides : 7,6/1000
- Sepsis sévère x 3 la durée de séjour
- 2,5% des patients avec un sepsis sévère sont des patients d'oncologie

Microorganismes

Bactéries	Virus	Champignons	Parasites
S. aureus	VZV	Pneumocystis jiroveci	Toxoplasma gondii
S. epidermidis	HSV	Candida sp.	Cryptosporidium
P. aeruginosa	CMV	Aspergillus sp.	
K. pneumoniae	Grippe	Cryptococcus	
E. coli	VRS	Histoplasma	
C. difficile	VHB	Coccidioides	
Streptococcus sp.			
S. pneumoniae			
Enterococcus			
Salmonella			

Déficit	Pathogènes
Neutropénie	Gram-POS Gram-NEG Levures, Filamenteux
Immunité cellulaire	HSV, CMV Virus respiratoires <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> sp <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobactéries atypiques</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> sp <i>Cryptococcus</i> sp <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> sp <i>Penicillium marneffe</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Immunité humorale	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Asplénies	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>



Atteinte Barrières cutanéomuqueuse	Pathogènes
Accès vasculaires	SCN <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> sp <i>Corynebacteria</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Rhizopus</i> sp
Mucite oro-pharyngée	<i>Streptococci</i> groupe viridans <i>Abiotrophia</i>, <i>Granulicatella</i> sp <i>Capnocytophaga</i> sp <i>Fusobacterium</i> sp <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Candida</i> sp HSV
Mucites digestives basses	<i>Enterobactéries</i>
Colites neutropéniques	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp <i>Candida</i> sp <i>Clostridium difficile</i>



Cancer = risque élevé d'infection !

Facteurs de risque	Patients (N)	Infectés N	%	Ratio de prévalence
Immunodépression				
Non	257 317	11 414	4,4	REF
Oui	28 800	3 133	10,9	2,5
Inconnu	14 213	633	4,5	(-)
Affection maligne				
Non	246 336	10 935	4,4	REF
Tumeur solide	31 533	2 827	9,0	2,0
Hémopathie	5 249	712	13,6	3,1
Inconnu	17 212	706	4,1	(-)

Facteurs de risque de neutropénie et d'infections

Chimiothérapie anticancéreuse	Splénectomie
Comorbidités	Radiothérapie
Rupture de la barrière cutanéomuqueuse	Grefe de CSH
Cathéters	Chirurgie
Cancer	
Dénutrition	

Zembower Cancer Treat Res 2014
Maschmeyer Int Antimicrobiol Agents 2008
Thirumala Crit Care Clin 2010

Neutropénie

- Fréquent : 50% des patients recevant des traitements myélosuppresseurs
- Augmente le risque infectieux
 - 60 000 cas/an aux US
 - 1 décès / 14 cas

Catégorie	Taux de PNN /mm3	Conséquences
Neutropénie	1000	
Neutropénie sévère	500	Risque d'infection si persiste plusieurs jours
Neutropénie profonde	100	Très haut risque d'infection si persiste plus d'une semaine

Evaluation du risque de neutropénie fébrile

Factor	Effect on Risk	Reported FN Rate (%)	95% CI (%)
Patient characteristic			
Advanced age	Risk increases if age $\geq$ 65 years		
ECOG PS	Risk increases if PS $\geq$ 2		
Nutritional status	Risk increases if albumin < 35 g/L		
Prior FN episode	Risk in cycles two to six is four-fold greater if FN episode occurs in cycle one		
Comorbidities	FN odds increase by 27%, 67%, and 125%, respectively, for one, two, or $\geq$ three comorbidities		
Underlying malignancy			
Cancer diagnosis*			
Acute leukemia/MDS		85-95	
Soft tissue sarcoma		27	19 to 34.5
NHL/myeloma		26	22 to 29
Germ cell carcinoma		23	16.6 to 29
Hodokin lymphoma		15	6.6 to 24
Ovarian carcinoma		12	6.6 to 17.7
Lung cancers		10	9.8 to 10.7
Colorectal cancers		5.5	5.1 to 5.8
Head and neck carcinoma		4.6	1.0 to 8.2
Breast cancer		4.4	4.1 to 4.7
Prostate cancer		1	0.9 to 1.1
Cancer stage	Risk increases for advanced stage ($\geq$ 2)		
Remission status	Risk increases if not in remission		
Treatment response	Risk is lowest if patient has a CR If patient has a PR, FN risk is greater for acute leukemia than for solid tissue malignancies FN risk is higher if persistent, refractory, or progressive disease despite treatment		

Evaluation du risque de neutropénie fébrile

Factor	Effect on Risk	Reported FN Rate (%)	95% CI (%)
Treatment for malignancy			
Cytotoxic regimen	Risk is higher with regimens that administer: Anthracyclines at doses $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin at doses $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ Ifosfamide at doses $\geq 9 \text{ g/m}^2$ Cyclophosphamide at doses $\geq 1 \text{ g/m}^2$ Etoposide at doses $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ Cytarabine at doses $\geq 1 \text{ g/m}^2$ High dose-density (eg, CHOP-14) Anthracycline + taxane $\pm$ cyclophosphamide, or anthracycline + gemcitabine for breast cancer		
Dose-intensity	Increased risk if $> 85\%$ of scheduled doses are administered†		
Degree and duration of GI and/or oral mucositis	Risk is greatest if NCI mucositis grade ≥ 3 (GI) or if peak OMAS score ≥ 2		
Degree and duration of:			
Neutropenia	ANC $< 500/\mu\text{L}$ for ≥ 7 days		
Lymphopenia	ALC $< 700/\mu\text{L}$ (ANC surrogate)		
Monocytopenia	AMC $< 150/\mu\text{L}$ (ANC surrogate)		
Prophylactic use of WBC growth factors	Reduces risk for patients selected as in ASCO guideline		

Comment agir ?

- Mesures de prévention du risque :
 - Générales :
 - Précautions standards
 - Prévention infections endogènes
 - Spécifiques :
 - Prophylaxies
 - Utilisation de facteurs de croissance
 - Isolement protecteur
 - Vaccination

Prophylaxie anti-infectieuse

patients neutropéniques non fébriles

<i>To protect against :</i>	<i>Appropriate patient population(s)/limitation(s) (Recommendation A-1)</i>	<i>Prophylaxis Choice (Recommendation A-2)</i>
Bacterial infection (specifically invasive infection by Gram- negative bacilli)	Prophylaxis appropriate for patients expected to experience profound neutropenia (ANC <100/μL) likely to last for ≥ 7 days, or with other significant high risk features (see Table 2 in published guideline). Not if neutropenia is less severe or of shorter duration (as is true for nearly all patients with solid tumors undergoing conventional chemotherapy $\pm$ a targeted or biologic drug).	Orally administered, systemically absorbed fluoroquinolone. Note: less effective in clinical settings where >20% of Gram-negative bacilli are resistant to fluoroquinolones.
Fungal infection	Prophylaxis appropriate for patients expected to have profound neutropenia (ANC <100/μL) for ≥ 7 days (thus at >6-10% risk for IFI). Not for patients with solid tumors undergoing conventional chemotherapy $\pm$ biologics	Orally-administered triazole antifungal or an echinocandin parenterally-administered in the outpatient setting; use mold-active triazole, if there is a substantial risk (>6%) for invasive aspergillosis.

Prophylaxie anti-infectieuse patients neutropéniques non fébriles

<i>To protect against :</i>	<i>Appropriate patient population(s)/limitation(s) (Recommendation A-1)</i>	<i>Prophylaxis Choice (Recommendation A-2)</i>
Pneumocystis pneumonia (PCP)	Prophylaxis appropriate for patients receiving chemotherapy regimens associated with >3.5% risk (e.g., those with ≥ 20 mg of prednisone equivalents daily for ≥ 1 month, or those based on purine analogs).	Trimethoprim-sulfamethoxazole. <i>See guideline online for alternatives if patient is hypersensitive to sulfonamides</i>
Hepatitis B virus (HBV) infection	Only for patients known to be at substantial risk for reactivation	Lamivudine
Herpesviruses (Herpes simplex virus or Herpes zoster virus)	Only for seropositive patients undergoing therapy for certain hematologic malignancies (see details in full guideline online)	Nucleoside analog active versus HSV and/or VZV
Seasonal influenza	All patients undergoing treatment for malignancy, all family and household contacts.	Influenza immunization utilizing trivalent inactivated vaccine
	Patients at risk with proven exposure	Neuraminidase inhibitor such as oseltamivir

Risque aspergillaire

TABLE 1. Risk factors for invasive aspergillosis and underlying diseases of the 393 adult patients of the study

Risks factors/underlying diseases	n (%)
Acute leukaemia	136/393 (34.6)
Acute myeloid leukaemia	90/136 (66.2)
Acute lymphoid leukaemia	21/136 (15.4)
Myelodysplasia	9 (6.6)
Acute transformation	16 (11.8)
Allogeneic HSCT	84/393 (21.4)
Acute myeloid leukaemia	28 (33.3)
Acute lymphoid leukaemia	18 (21.4)
Myelodysplasia	4 (4.8)
Acute transformation	7 (8.3)
Lymphoma	13 (15.5)
Chronic lymphoid leukaemia	3 (3.6)
Multiple myeloma	5 (6.0)
Aplasia	3 (3.6)
Others	3 (3.6)
Chronic lymphoproliferative disorders	85/393 (21.6)
Lymphoma	42 (49.4)
Chronic lymphoid leukaemia	26 (30.6)
Multiple myeloma	13 (15.3)
Others	4 (4.7)
Solid organ transplantation	34/393 (8.7)
Heart	7 (20.1)
Lung	7 (20.1)
Liver	9 (26.5)
Kidney	11 (32.4)
Solid tumours	17/393 (4.3)
Broncho-pulmonary and others	6 (35.3)
Others	11 (64.7)
Systemic inflammatory diseases	18/393 (4.6)
Vasculitis	5 (27.8)
Inflammatory rheumatism	3 (16.7)
Glomerulonephritis	2 (11.1)
Others	8 (44.4)
Chronic respiratory diseases	9/393 (2.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (22.2)
Pulmonary fibrosis	4 (44.4)
Asthma	2 (22.2)
Others	1 (11.1)
None of the above risk factors	10/393 (2.5)

Risque aspergillaire

	Acute leukaemia (n = 136)	Solid tumours (n = 17)
Mean age (years) (95% CI)	55 (53–58)	58 (51–65)
Male, n	77 (56.6%)	15 (88.2%)
Proven IA	20 (14.7%)	6 (35.3%)
CT scan and chest X-ray, No. of patients examined	124 (91.2%)	9 (52.9%)
CT signs recorded in those with pulmonary IA (%)		
Nodule	104/121 (86.0%)	5/9 (55.6%)
With halo sign	19/121 (15.7%)	4/9 (44.4%)
With cavitation	66/121 (54.6%)	0/9
Other signs	17/121 (14.1%)	4/9 (44.4%)
Serum positive for galactomannan detection, No. 2 positive sera/No. 2 sera tested	92/134 (68.7%)	4/8 (50%)
Direct examination, No. positive/No. tested (%)	46/95 (48.4%)	13/17 (76.5%)
Positive culture, No. positive/No. tested (%)	50/95 (52.6%)	15/17 (88.2%)
	Acute leukaemia	Solid tumours
Antifungal treatment, No. of patients treated	134	15
Voriconazole alone	74	11
Caspofungin alone	16	2
L-AmB alone	7	0
Voriconazole + Caspofungin	10	0
Voriconazole + L-AmB	4	0
Caspofungin + L-AmB	8	0
Others ^b	15	2
Death within 90 days	51/135 (37.8%)	10/15 (66.7%)

Conséquences de la grippe saisonnière

	≥ 65 years	Chronic Respiratory Disease	Diabetes	Immunocompromised ^a	CV Disease	All hospitalized with LCI
Clinical influenza	0.23% - 7.2%					n/a
LRTI	0% - 1.3%		2.6%	16.3% - 80%		n/a
Hospitalization rate	0% - 8.8%	2.9% - 20%	3.4% - 12.1%	14% - 20.8%	17.2% - 20%	n/a
ICU rate ^b	4.2% - 17.1%					11.8% - 28.6%
Mortality rate ^b	3.1% - 13.5%	12.1%		8.0% - 50%	14.2%	2.9% - 14.3%
Hospital LOS	7.8 - 10.8 days			6.1 - 12.0 days		7.4 - 8.4 days

The Influence of Chronic Illnesses on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Adults

Moe H. Kyaw,¹ Charles E. Rose, Jr.,^{1,a} Alicia M. Fry,^{1,a} James A. Singleton,² Zack Moore,^{1,a} Elizabeth R. Zell,¹ and Cynthia G. Whitney,¹ for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network^b

- Données US 1999-2000
- Incidence des infections invasives à pneumocoque
 - Adulte sain: 8,8 / 100 000 personnes (23 chez > 65 ans, 71 chez ≥ 80 ans)
 - Alcoolisme chronique: 100 / 100 000 personnes
 - Tumeur solide: 300 / 100 000 personnes
 - VIH/SIDA: 423 / 100 000 personnes

Table 2. No. of cases of invasive pneumococcal disease, no. of adults (≥ 18 years) with a given medical condition, incidence rates, and relative risks (RRs) for healthy adults and adults with select chronic conditions—United States, 1999–2000.

Category	Cases of invasive pneumococcal disease, no.		Adults with condition, no.		Incidence rate (95% CI), cases/100,000 persons ^a	RR (95% CI)	
	ABCs	US projection	NHIS	US projection		Unadjusted ^{b,c}	Adjusted ^{b,c,d}
Healthy	1570	28,495	50,434	326.0×10^6	8.8 (8.5–9.0)	Referent	Referent
Diabetes	629	11,633	3942	22.6×10^6	51.4 (49.2–53.9)	5.8 (1.6–21.0)	3.4 (1.8–6.4)
Chronic heart disease	1225	20,564	3761	22.0×10^6	93.7 (87.4–100.9)	10.4 (3.6–30.6)	6.4 (3.7–10.9)
Chronic lung disease	741	13,852	3647	22.1×10^6	62.9 (59.8–66.3)	6.9 (1.7–28.1)	5.6 (3.2–9.9)
Solid cancer	511	9557	551	3.3×10^6	300.4 (272.6–334.6)	32.2 (7.8–132.2)	22.9 (11.9–44.3)
HIV/AIDS	515	8726	374	2.1×10^6	422.9 (378.3–479.4)	48.8 (7.9–302.3)	48.4 (24.8–94.6)
Hematological cancer	265	4928	155	1.0×10^6	503.1 (422.2–622.3)	52.2 (7.9–345.6)	38.3 (15.9–92.2)
Alcohol abuse	518	9163	1464	9.1×10^6	100.4 (94.1–107.7)	11.5 (2.2–60.8)	11.4 (5.9–21.9)
≥ 1 condition ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	1598	29,167	9330	55.8×10^6	52.3 (50.5–54.3)	5.7 (1.9–17.4)	3.9 (2.1–6.9)
Any condition	2765	50,208	9597	57.3×10^6	87.5 (84.5–90.8)	9.6 (2.9–31.5)	7.4 (3.2–16.9)
≥ 2 conditions ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	620	11,536	1909	11.0×10^6	104.5 (98.4–111.3)	11.7 (3.3–42.1)	7.5 (2.9–19.6)
Any condition	815	14,993	2025	11.7×10^6	128.4 (121.0–136.7)	14.5 (4.1–50.6)	9.6 (3.8–24.2)

Immunogénicité des vaccins chez les patients recevant une chimiothérapie

Les différents types de vaccins

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés	
Viraux	Bactériens	Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
• Rougeole • Oreillons • Rubéole • Varicelle-Zona • Fièvre jaune • Grippe (voie nasale) • Rotavirus	• BCG	• Grippe • Polio (voie injectable) • Hépatite A • Typhoïde • Rage • Encéphalite japonaise • Encéphalite à tiques	• Coqueluche acellulaire • Diphtérie • Tétanos • Hépatite B • Haemophilus influenza b • Pneumocoque (conjugué et polysaccharidique) • Méningocoque (conjugué) • Typhoïde • Grippe • HPV
CONTRE INDIQUES EN COURS DE CHIMIOThERAPIE ET DANS LES 6 MOIS QUI SUIVENT SON ARRÊT			

Chimiothérapie et immunosuppression

- Très variable selon l'âge, la tumeur et le type de produit
- Diminution du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes
 - Touche surtout les TCD4
 - Baisse des IgM et IgA, peu d'effet sur les IgG
- Normalisation à l'arrêt entre 3 et 6 mois (plus rapide pour les B que les T)
- Effet sur les vaccinations faites avant et pendant la chimiothérapie

Données de la littérature

- Peu nombreuses en oncologie
- Concernent surtout le vaccin antigrippal (saisonnier et pandémique)
- Quelques données sur d'autres vaccins chez l'enfant

Vaccination contre la grippe saisonnière

- Recommandation mal appliquée en oncologie : couverture vaccinale 30% (*Loulergue et al. Ann Oncol 2008*), facteurs associés = âge >65; oncologues mal informés, doute sur l'efficacité du vaccin
- Peu d'études d'immunogénicité, petits effectifs, populations hétérogènes (âge, type de cancer, type de chimiothérapie)

Essais d'immunogénicité – Vaccin antigrippal saisonnier

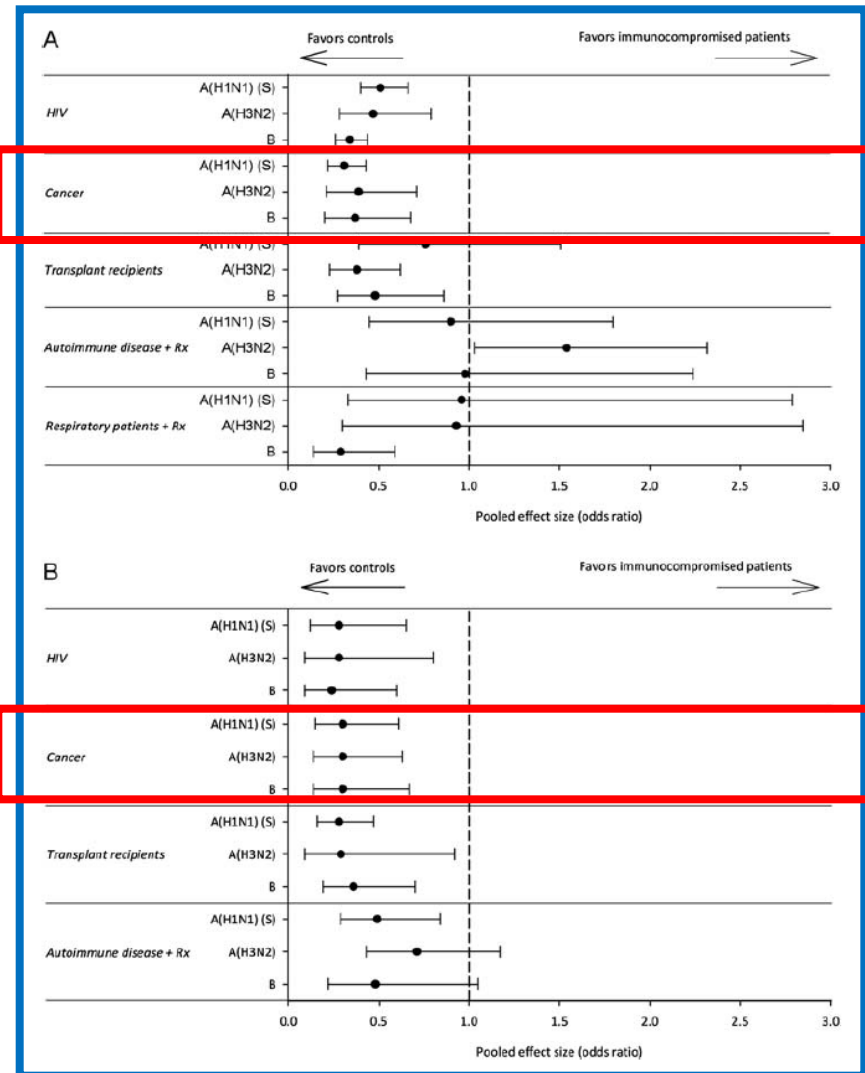
Date	Auteurs, journal	Type de cancer	Type de chimio	Groupe contrôle	Nombre de patients	Résultats immunogénicité
2011	Meerlveld-Eggink et al. <i>Ann Oncol</i>	Sein	FEC +/- Docetaxel	Oui	38	SPR: 40-58% SCR : 24-37% SCF : 2.4-3.2
2011	Loulergue et al. <i>Br J Cancer</i>	Sein, Prostate	Docetaxel	Non	25	SCR : 8-29% SCF : 1.3-2.2
2011	Puthillah et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>	Colon	Oxaliplatine, irinotecan, fluoropyrimidine	Non	85 (58 sous chimio)	SPR : 71% (69% sous chimio)
2006	Vilar-Compte et al. <i>Med Sci Monit</i>	Sein	?	Non	146 (62% sous chimio)	SPR : 47%
2001	Brydak et al. <i>Support Care Cancer</i>	Sein	?	Oui	9	SPR : 44-89% SCR : 44-89% SCF : 12-22
1979	Shildt et al. <i>Cancer</i>	?	?	Oui	82	Pas de différence avec contrôles
1977	Ortbals et al. <i>Ann Intern Med</i>	?	?	Non	21	SPR : 71%

Vaccination grippe et immunodéprimés efficacité immunologique plus faible

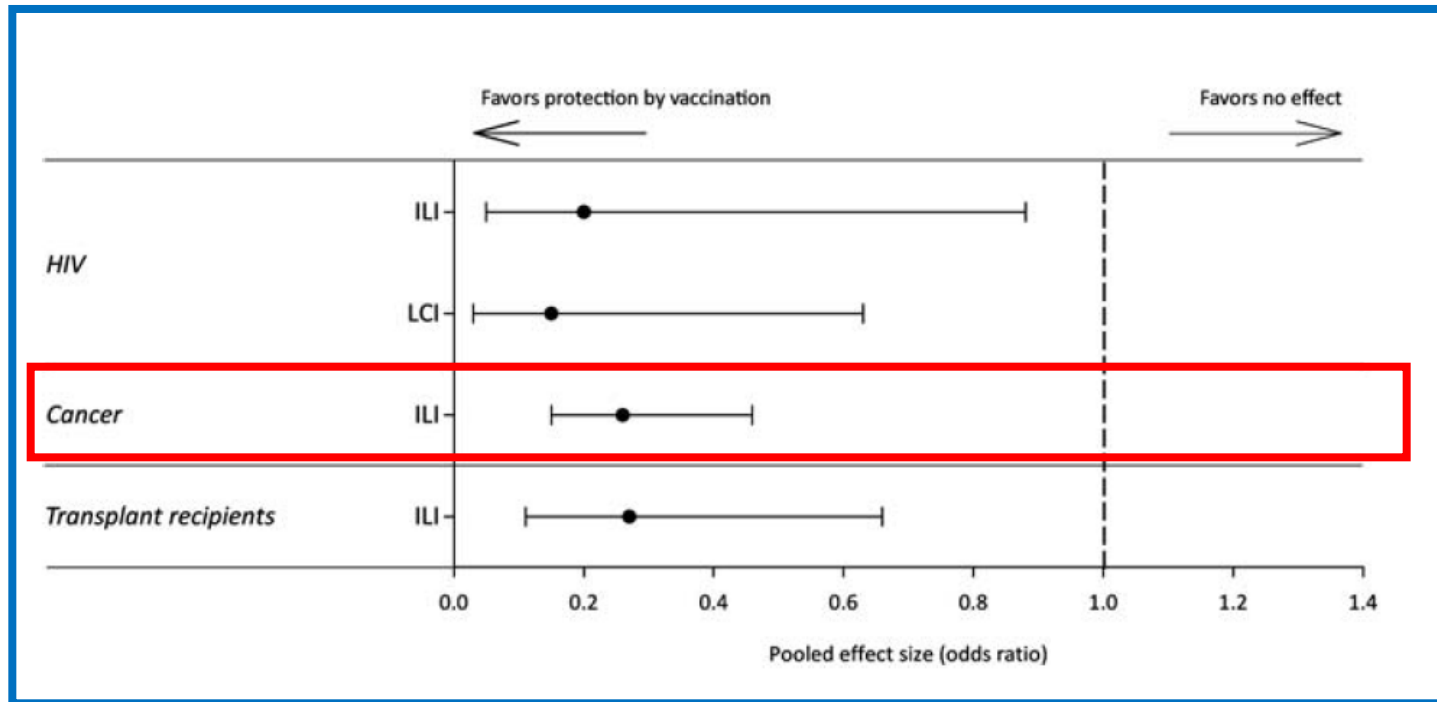
Méta-analyse des études
évaluant l'immunogénicité de la
vaccination antigrippale
immunodéprimés vs
immunocompétents :

A: en terme de seroconversion
(titre x 4)

B: seroprotection: titre > 1/40e



Vaccination grippe et immunodéprimés une efficacité clinique démontrée en cas de cancer



Méta-analyse des études évaluant l'incidence des syndromes grippaux chez des vaccinés / non vaccinés : **diminution de 70%**

Quand vacciner ?

- 4 études contradictoires :
 - En faveur d'une vaccination précoce (*Meerlveld-Eggink et al. Ann Oncol, 2011*) : vaccination à J4 plus immunogène qu'à J16
 - En faveur d'une vaccination à distance de la cure de chimio (*Ortbals et al. Ann Intern Med, 1977*) : 93% d'efficacité vs. 57%
 - Pas de différence entre J0 et J7 (*Puthillah et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2011*), entre J5 et J16 (*Wumkes et al. Vaccine 2013*)

Vaccination antigrippale H1N1v et cancer

Etude VACANCE : Etude évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal A (H1N1)v adjuvanté chez des patients ayant un cancer, en cours de chimiothérapie

- **Objectif principal** : évaluer l'immunogénicité à J21 et J42 d'un schéma vaccinal antigrippal A(H1N1)v adjuvanté à deux injections (J0 et J21) chez des patients ayant un cancer sous chimiothérapie
- **Population cible** : patients recevant une chimiothérapie pour un cancer solide
 - **groupe traitement cytotoxique**
 - *sous groupe 0* : chimio tous les 21 j (1^{ère} vaccination à J7 de la cure)
 - *sous groupe 1* : chimio tous les 14 j (1^{ère} vaccination à J7 de la cure)
 - *sous groupe 2* : chimio tous les 7 j ou en continu
 - **groupe thérapie ciblée**
 - *sous groupe 3* : tout patient traité par Ac monoclonaux ou inhibiteurs de tyrosine kinase, quelle que soit la fréquence, en monothérapie
- **Méthodologie** : essai ouvert multicentrique prospectif, sans insu de traitement
- **Produit(s) à l'étude** : Pandemrix* commercialisé par GSK, vaccin anti A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes adjuvanté par l'AS03 (squalène (10,69 milligrammes), DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et polysorbate 80 (4,86 milligrammes) par voie intramusculaire

- Inclusions entre le 04/12/2009 et le 22/01/2010 : **65 patients**
- **Répartition par groupes** : Groupe 0 : 12 (19%), Groupe 1 : 36 (56%), Groupe 2 : 8 (11%), Groupe 3 : 9 (14%)
- **Perdus de vue** : 2 à J21 et 21 à J42 dont 3 décès, 12 rémissions complètes
- **Caractéristiques des patients** : âge moyen 64.6±10 ans, 51% d'hommes, 75% avaient des métastases, 69% étaient en 1^{ère} ou 2^e ligne de traitement

- **Résultats d'immunogénicité :**

	J0 N=65	J21 N=63	J42 N=44
Séroprotection n (%)	3 (4.6)	30 (48)	32 (73)
Séroconversion n (%)		28 (45)	32 (73)
GMT (titre±SD)	8.45±1.89	40.48±3.77	74.05±3.35
Facteur de séroconversion		4.71±3.77	8.45±3.94

- **Facteurs influençant la réponse immunitaire :**

- La séroconversion à J21 est significativement associée au groupe de traitement en analyse uni et multivariée, y compris après ajustement sur le sexe et l'âge. Les groupes recevant une thérapie ciblée ou une chimiothérapie hebdomadaire ou en continu répondent mieux que les 2 autres
- La séroconversion à J42 est significativement associée à l'âge (> ou < à 65 ans)

- Hottinger et al., *Oncologist* 2012 : 197 pts (dont 140 tumeurs solides : sein, colon, poumon, gliome), contrôlé, **2 doses de vaccin adjuvanté**
- **1ere dose = SPR : 74% (P) vs 87% (C), SCR : 74% vs 87%**
- **2^e dose = SPR : 87% vs 95%, SCR : 82% vs 90%**
- Facteurs associés à une meilleure réponse :
 - Univariée : age > 60, ATCD vaccination saisonnière, chimiothérapie, rituximab, corticothérapie
 - Multivariée : age > 60, rituximab

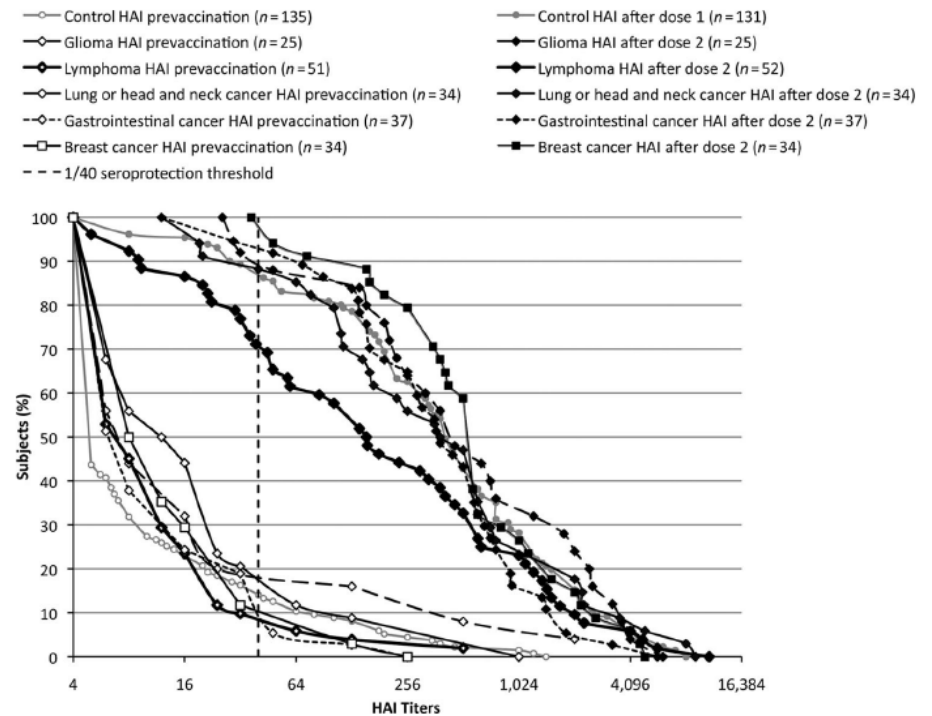
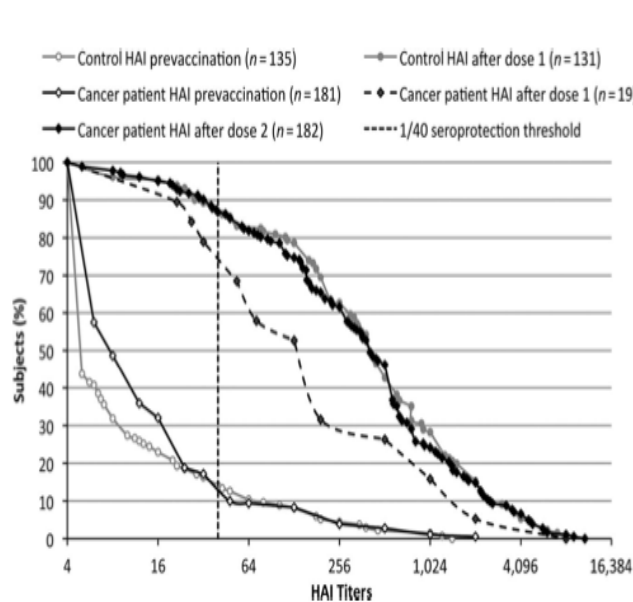


Figure 1. Reverse cumulative distribution of anti-influenza A/H1N1 antibodies in cancer patients and controls. Blood was prior to immunization and 3–4 weeks after one (controls and 19 patients) or two (181 patients) vaccine doses. The curves represent distribution of individual antibody levels measured by a hemagglutination inhibition (HAI) assay. The vertical dotted line represents 1:40 seroprotective threshold.

- Xu et al., *Oncologist* 2012
- Cancers du sein, poumon, ovaire, colon, estomac
- 1 dose de vaccin non adjuvanté
- A 7 j de toute cure de chimio
- 146 pts, 4 groupes (SCR) :
 - Contrôle (80% 95CI, 65-90)
 - **Chimiothérapie (72% 95CI, 56-84)**
 - Pas de chimio ou chimio non immunosuppressive (87% 95CI, 72-95)
 - Hémopathies (75% 95CI, 53-89)

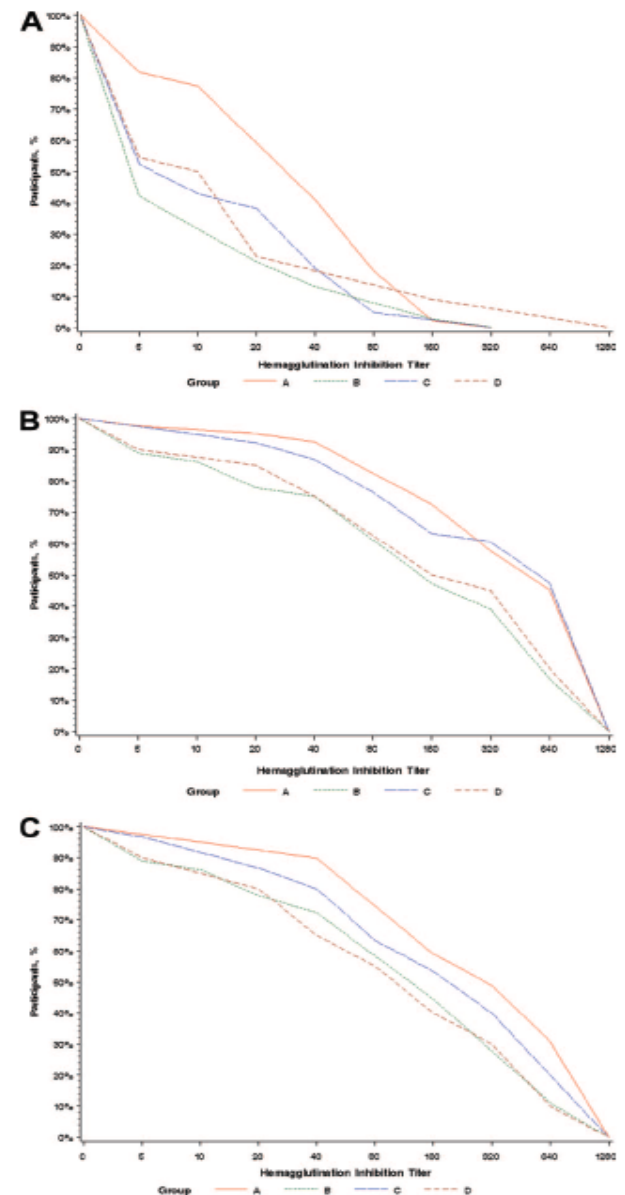


Figure 2. Reverse cumulative-distribution curves of antibody titers in serum samples obtained on baseline (A), weeks 2–6 (B), or weeks 6–12 (C).

Vaccination anti-pneumococcique PPV23 : immunogénicité

- 27 pts (colon, sein)
- Une dose de vaccin polysaccharidique 23 valences (pts sans ATCD de vaccination) reçue entre 2 cures
- Réponse évaluée par ELISA IgG pour 6 valences

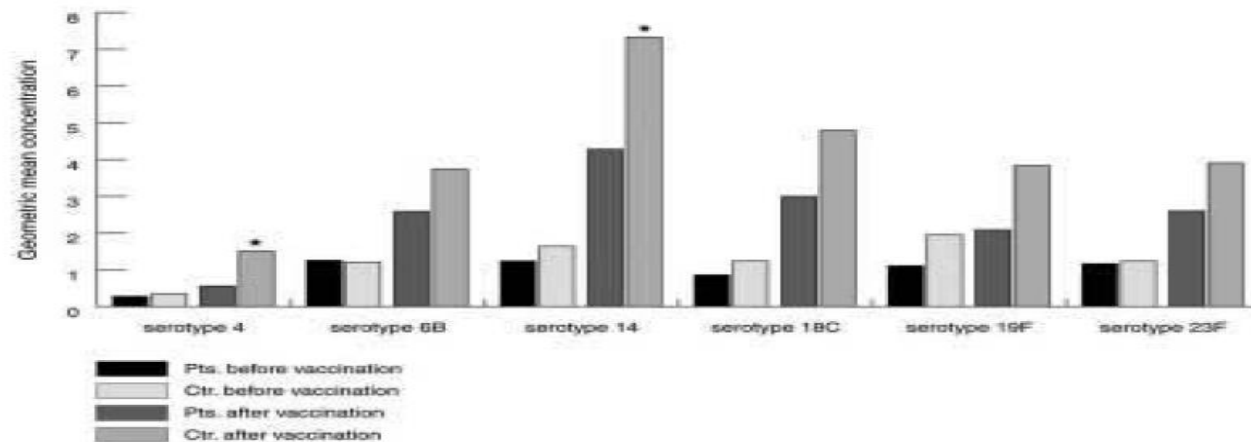


Fig. 2. Pneumococcal IgG levels (mg/mL) in patients and controls before and after vaccination with the pneumococcal polysaccharide vaccine. * $p < 0.05$ between patients and controls.

Vaccination anti-pneumococcique

PPV23 : efficacité clinique

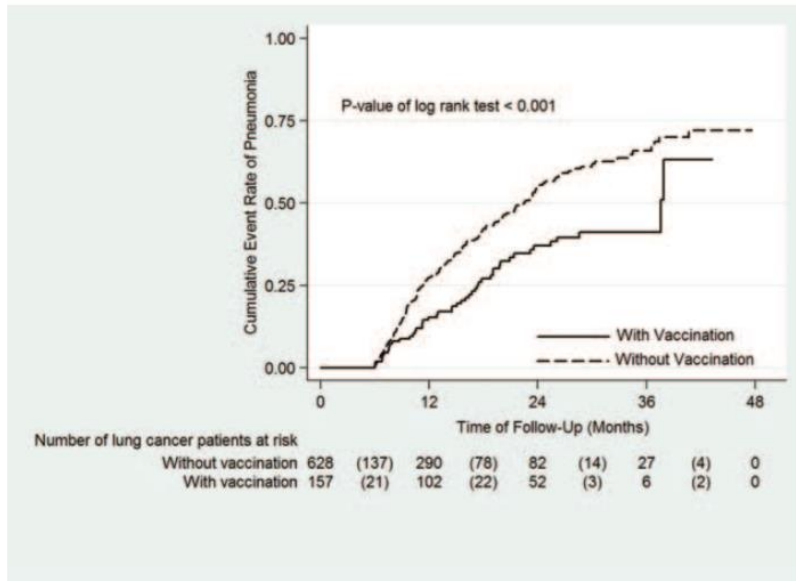


FIGURE 3. Comparison of Kaplan–Meier failure estimates of community-acquired pneumonia (CAP) hospitalization between lung cancer patients with and without PPSV23 vaccination. The 2-year cumulative CAP hospitalization rates were 37.1% vs 55.4%, respectively, for lung cancer patients with and without PPSV23 vaccination ($P < 0.001$). Continuous line indicates lung cancer patients with PPSV23 vaccination, Dash line indicates lung cancer patients without PPSV23 vaccination.

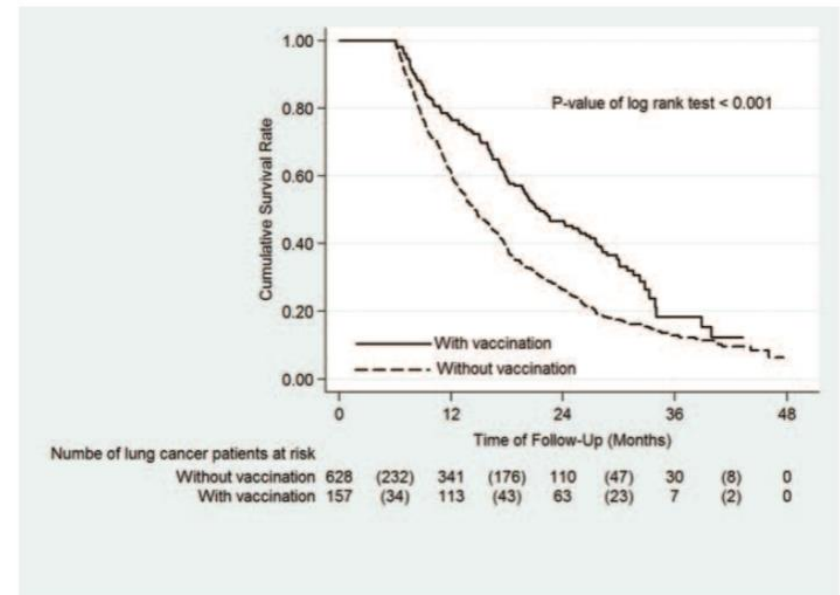


FIGURE 4. Kaplan–Meier survival curve for lung cancer patients with and without PPSV23 vaccination. The 2-year overall survival rates of lung cancer patients with and without PPSV23 vaccination were 46.6% and 26.2%, respectively ($P < 0.001$). Continuous line indicates lung cancer patients with PPSV23 vaccination, Dash line indicates lung cancer patients without PPSV23 vaccination.

Vaccins contre les hépatites A et B

- Hépatite A :
 - 2 études (*Koksal et al. Pediatr Hematol Oncol 2006, 2007*)
 - Séroconversion : 60% après 1 dose, 90% après 2 doses
- Hépatite B :
 - Perte des AC sous chimio (*Zignol et al., Cancer 2004*)
 - 3 études (*Koksal et al. Pediatr Hematol Oncol 2006, Meral et al. Med Pediatr Oncol 2000, Sodhi et al, Indian J Gastroenterol 2015*)
 - Séroconversion : 70 à 77% après 3 doses

Table 1 Baseline characteristics of cancer patients

Parameters	Group A (n=490)	Group B (n=479)
Age (years), median; range	52 (0.45– 85)	55 (2–78)
<18 years (n %)	54 (11)	62 (12.9)
18–60 years (n %)	347 (70.8)	350 (73)
>60 years (n %)	89 (18.1)	67 (14)
Sex (n %)		
Men	279 (56.9)	291 (60.7)
Cancer type (n %)		
Hematological	98 (20)	136 (28.4)
Solid	392 (80)	343 (71.6)
Blood transfusion (n %)	120 (24.5)	84 (17.5)

Group A: cancer patients with accelerated, multiple, double-dose HB vaccination. Group B: cancer patients with conventional HBV vaccination at 0, 1, and 6 months

Double dose à S0, S1, S3 avant chimio,
puis double dose à M1, M2, M3 après
chimio

Vs simple dose à M0, M1, M6

Table 3 Seroprotection levels (%) in hematological and solid cancers in group A and group B

Cancer	Group A			Group B		
	Hematological	Solid	p-value	Hematological	Solid	p-value
3 months	18.7	46	0.001	12.1	32.6	0.001
6 months	52.3	69.1	0.003	23.8	39.3	0.054
9 months	59.3	79.6	0.001	44	61.9	0.001

Seroprotection levels: anti-HBs titers >10 mIU/mL. Group A: accelerated, multiple, double-dose HB vaccination. Group B: Conventional HB vaccination at 0, 1, and 6 months

Vaccin DTP

- Perte des AC sous chimiothérapie
 - Entre 0 et 53%, 18 mois après fin de la chimio chez 57 enfants avec tumeurs solides (*Zignol et al., Cancer 2004*)
 - Revaccination efficace

TABLE 3
Recovery of Protective Antibody Titers after Booster Vaccination in Patients Who Lost Humoral Immunity, According to Serum Tests before and after Chemotherapy

Disease	No. of patients	Hematologic malignancies	Solid tumors	Total (%)
HBV	32	22/23	7/9	29/32 (91)
Measles	5	4/5	—	4/5 (80)
Mumps	1	1/1	—	1/1 (100)
Rubella	5	5/5	—	5/5 (100)
Tetanus	10	8/8	2/2	10/10 (100)
Polio	6	5/5	1/1	6/6 (100)

HBV: hepatitis B virus.

Autres vaccins

- Vaccination VZV à distance de la chimio
(*Leung et al. Eur J Haematol, 2004*)
 - 17 pts vaccinés, 3 à 6 mois après arrêt de la chimio
 - Séroconversion 94% ap 2 doses
- Vaccination antiméningocoque C conjuguée
 - Une seule étude en hématologie pédiatrique
(*Yu et al. Pediatr Blood Cancer 2007*)
 - Réponse sérologique chez 52% des patients (majoritairement après arrêt de la chimiothérapie)

Conclusion

- Manque global de données
- Tolérance comparable aux sujets sains
- Vaccin antigrippal saisonnier peu immunogène quand utilisation de chimio immunosuppressive (taxanes ++)
 - Meilleure immunogénicité des vaccins adjuvantés et d'une 2^e dose de vaccin adjuvanté
- Aucune certitude sur le meilleur timing de la vaccination + couverture faible
 - Vacciner dès que possible !
- Besoin de données d'efficacité clinique avec le vaccin antipneumococcique
- Rappel DTP efficace après chimiothérapie
- Vacciner l'entourage et les soignants +++

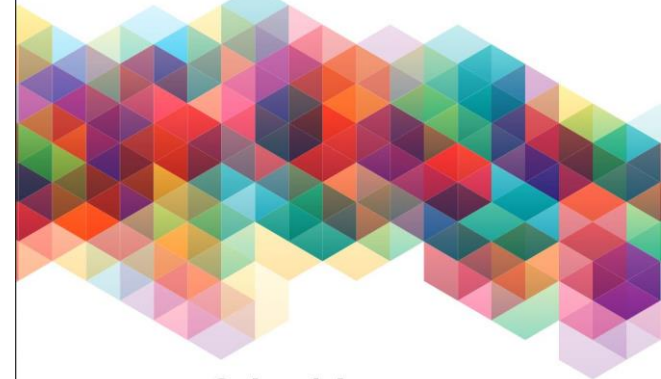
Recommandations vaccinales

Vaccination des immunodéprimés: des recommandations françaises

Objectif : élaborer des recommandations spécifiques aux personnes immunodéprimées ou aspléniques afin de :

- les intégrer au calendrier vaccinal,
- en assurer la diffusion et l'application

dans le but **d'améliorer la couverture vaccinale** de ces populations à risque d'infection sévère et *in fine* **diminuer la morbidité et la mortalité** de ces patients.



**Calendrier
des vaccinations
et recommandations
vaccinales 2015**

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 2 ans après la greffe	▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) à vie ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Pneumocoque⁵	▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche⁶ ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus	Recommandations identiques quel que soit le type de greffe.
Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie.	▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque	▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche⁷ ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus	A l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration des vaccins vivants sera discutée au cas par cas.
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	▪ BCG ▪ Fièvre jaune⁸ ▪ Grippe vivant atténué ▪ ROR⁸ ▪ Varicelle⁸	▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque	▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus	La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.

Vaccin contre la grippe saisonnière

- Recommandation mal appliquée en oncologie : couverture vaccinale 30%
 - facteurs associés :
 - âge >65;
 - oncologues mal informés,
 - doute sur l'efficacité du vaccin
- Peu d'études d'immunogénicité: petits effectifs, populations hétérogènes (âge, type de cancer, type de chimiothérapie)
- De rares études montrent que l'incidence des syndromes grippaux chez des vaccinés / non vaccinés: diminution de 70%

Vaccin contre la grippe saisonnière

Vaccination possible et recommandée :

En cours de chimiothérapie et dans les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : vaccination recommandée à l'automne et en période endémique soit 1 injection annuelle

Une revaccination à un mois d'intervalle est recommandée en période endémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.

Quand vacciner en cours de chimiothérapie ?

4 études contradictoires :

- En faveur d'une vaccination précoce (*Meerlveld-Eggink et al. Ann Oncol, 2011*) : vaccination à J4 plus immunogène qu'à J16
- En faveur d'une vaccination à distance de la cure de chimio (*Ortbals et al. Ann Intern Med, 1977*) : 93% d'efficacité vs. 57%
- Pas de différence entre précoce et à distance

Vaccin contre le pneumocoque

Vaccination possible et recommandée :

Schéma vaccinal chez les personnes en cours de chimiothérapie:

- Une dose de **vaccin conjugué 13-valent PREVENAR 13® (hors AMM)** suivie d'une dose de **vaccin non conjugué 23-valent PNEUMO 23®** au moins **2 mois après**
- Rappel 3 mois après la fin de la chimiothérapie:
une **dose de vaccin conjugué** suivi d'une dose de **vaccin non conjugué 23-valent PNEUMO 23®** dans un délai de minimum 2 mois

 *Pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin polyosidique non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin conjugué. A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.*

Autres vaccins recommandés

Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, méningocoque C conjugué : pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie

Hépatite A, papillomavirus humains : mêmes recommandations qu'en population générale.

Hépatite B : vaccination des personnes à risque d'exposition au virus de l'hépatite B avec un contrôle des anticorps 4 semaines après la dernière injection.

 *une sérologie complète (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) sera réalisée afin de dépister les porteurs chroniques à risque de réactivation sous chimiothérapie mais aussi les patients non immuns à risque pour lesquels la vaccination devra être réalisée dès que possible (y compris au cours de la chimiothérapie)*

Vaccination et cancer : quand vacciner ?

- Si possible avant la chimiothérapie : au moins 10 jours
 - A l'arrêt de la chimiothérapie: attendre au moins 3 mois (tumeur solide) voir 6 mois (hémopathies malignes) pour l'administration de vaccins vivants
-
- Pour l'ensemble des vaccinations du calendrier vaccinal et compte tenu de la baisse des anticorps lors de la chimiothérapie, une injection de rappel sera effectuée systématiquement :
 - 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (tumeur solide)
 - 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (hémopathies malignes)

Vaccination de l'entourage des immunodéprimés

L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, **il est fortement recommandé**:

- de vacciner leur entourage immédiat défini comme toute **personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde** (assistante maternelle, famille, garde-malade,...)
- et de vérifier et mettre à jour si besoin la vaccination des **personnels de santé** susceptibles de les prendre en charge.

Vaccination de l'entourage immédiat

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- la rougeole et par extension contre les oreillons et la rubéole en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales ;

- la grippe saisonnière en contre-indiquant la vaccination par le vaccin vivant atténué ;

- la varicelle en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

Mise à jour des vaccinations du calendrier vaccinal en particulier coqueluche, méningo C, IIP et Hib dans l'entourage proche des nourrissons immunodéprimés

Vaccination du personnel soignant

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

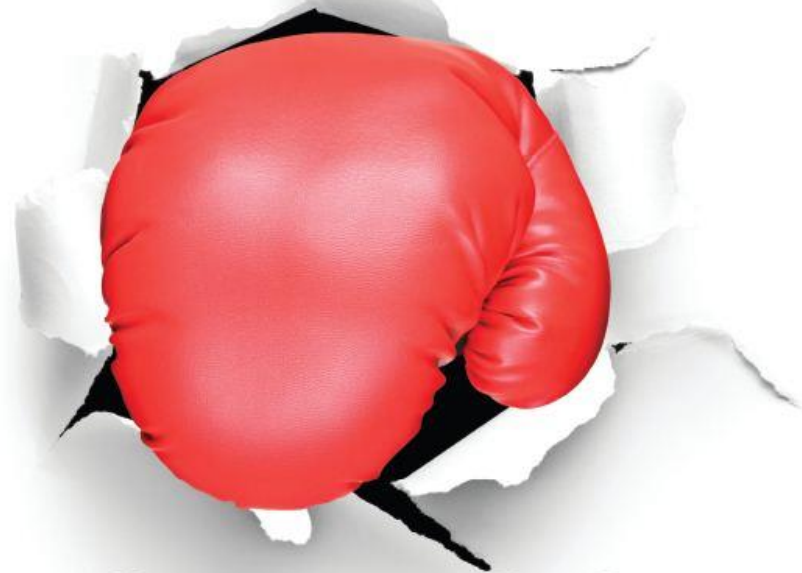
- la rougeole et par extension contre les oreillons et la rubéole en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales ;

- la coqueluche: à l'occasion d'un rappel décennal de dTP ou avec un délai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel

- la grippe saisonnière ;

- la varicelle en l'absence d'immunisation antérieure et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

CANCER IS A FIGHT.
DON'T LET THE FLU KNOCK YOU DOWN.



FIGHT BACK! **GET YOUR FLU SHOT**

Take action to protect yourself against the flu,
so you can focus on the fight that matters most.

The flu is serious for people who have cancer.

Give flu the one-two punch this season:

1. Get the flu shot—not the nasal spray vaccine.
2. Make sure the people you live with or who care for you get the flu shot too.

*A flu shot is your best protection
against the flu this season.*



Learn more at: [www.cdc.gov/
cancer/preventinfections](http://www.cdc.gov/cancer/preventinfections)

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion
Division of Cancer Prevention and Control



This program was made possible through a CDC Foundation partnership with, and funding from, Amgen.
As part of the partnership, the CDC Foundation considered oncology expertise provided by Amgen.

Cas cliniques

Madame N

- **Femme 64 ans - 1,60m 72 kg**
- **Cancer du sein droit il y a 5 ans**
 - Carcinome Canalaire Infiltrant : T2 – N1 - M0
 - pT2 - pN1 (2N+/16N) – SBR ; RE+RP- HER 2++
- **Traitement**
 - Tumorectomie + curage axillaire droit
 - Chimiothérapie adjuvante (3 FEC + 3 docétaxel, risque aplasique supérieur à 20 %)
 - Radiothérapie externe et hormonothérapie par anti-aromatase.

Quels vaccins faites-vous ?

- Grippe (si saison) ?
- Pneumocoque ?
 - PPV23 seul
 - PCV13 seul
 - PPV23 puis PCV 13
 - PCV13 puis PPV23
 - Les 2 en même temps

Quels vaccins faites-vous ?

- Grippe (si saison) ? **OUI**
- Pneumocoque ? **OUI**
 - PPV23 seul
 - PCV13 seul
 - PPV23 puis PCV 13
 - **PCV13 puis PPV23**
 - Les 2 en même temps

Vaccination contre la grippe saisonnière

- Recommandation mal appliquée en oncologie : couverture vaccinale 30% (*Loulergue et al. Ann Oncol 2008*), facteurs associés = âge >65; oncologues mal informés, doute sur l'efficacité du vaccin
- Peu d'études d'immunogénicité, petits effectifs, populations hétérogènes (âge, type de cancer, type de chimiothérapie)

Données épidémiologiques

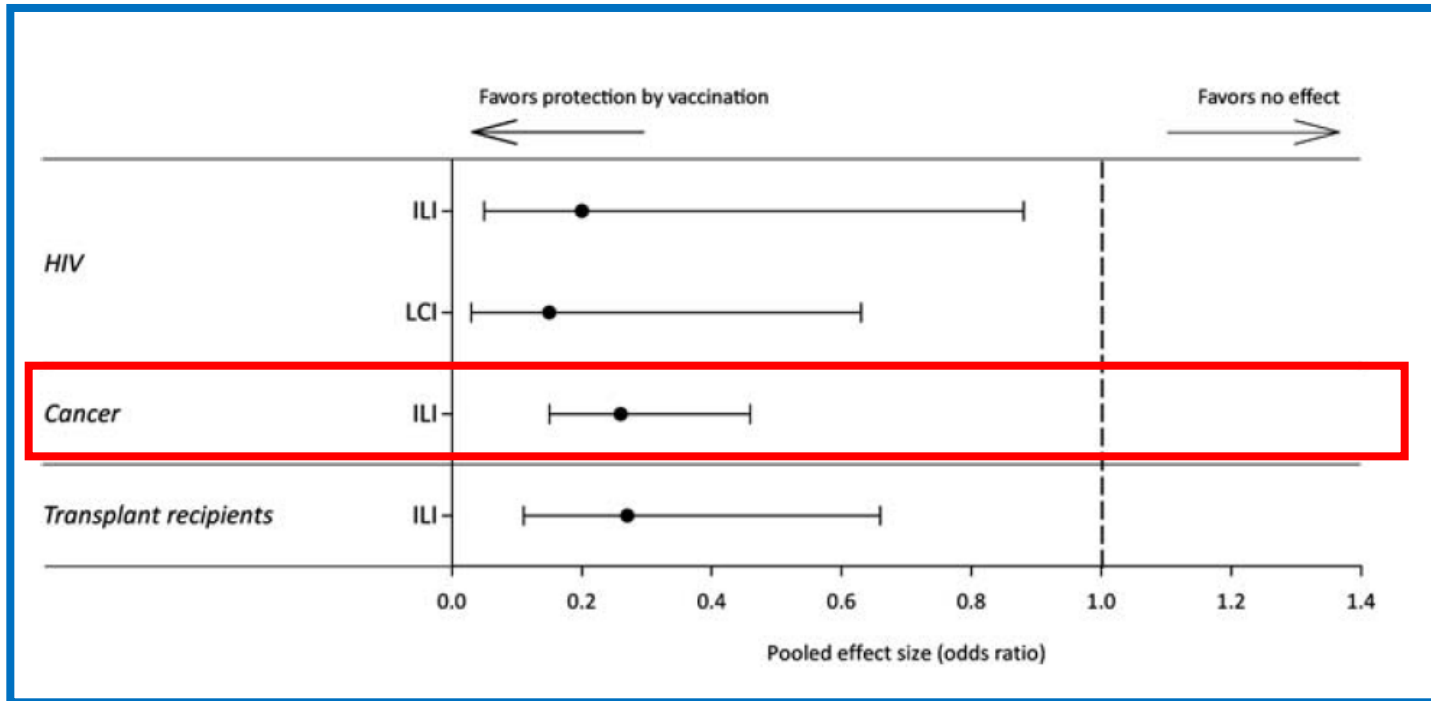
Risque d'infection par le virus de la grippe

	≥ 65 years	Chronic Respiratory Disease	Diabetes	Immunocompromised*	CV Disease	All hospitalized with LCI
Clinical influenza	0.23% - 7.2%					n/a
LRTI	0% - 1.3%		2.6%	16.3% - 80%		n/a
Hospitalization rate	0% - 8.8%	2.9% - 20%	3.4% - 12.1%	14% - 20.8%	17.2% - 20%	n/a
ICU rate ^b	4.2% - 17.1%					11.8% - 28.6%
Mortality rate ^b	3.1% - 13.5%	12.1%		8.0% - 50%	14.2%	2.9% - 14.3%
Hospital LOS	7.8 - 10.8 days			6.1 - 12.0 days		7.4 - 8.4 days

Mauskopf et al. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. J Med Econ 2013

→ 15 à 20 % des immunodéprimés présentant une grippe sont hospitalisés

Vaccination grippe et immunodéprimés une efficacité clinique démontrée en cas de cancer



Méta analyse des études évaluant l' incidence des syndromes grippaux
chez des vaccinés / non vaccinés: diminution de 70%

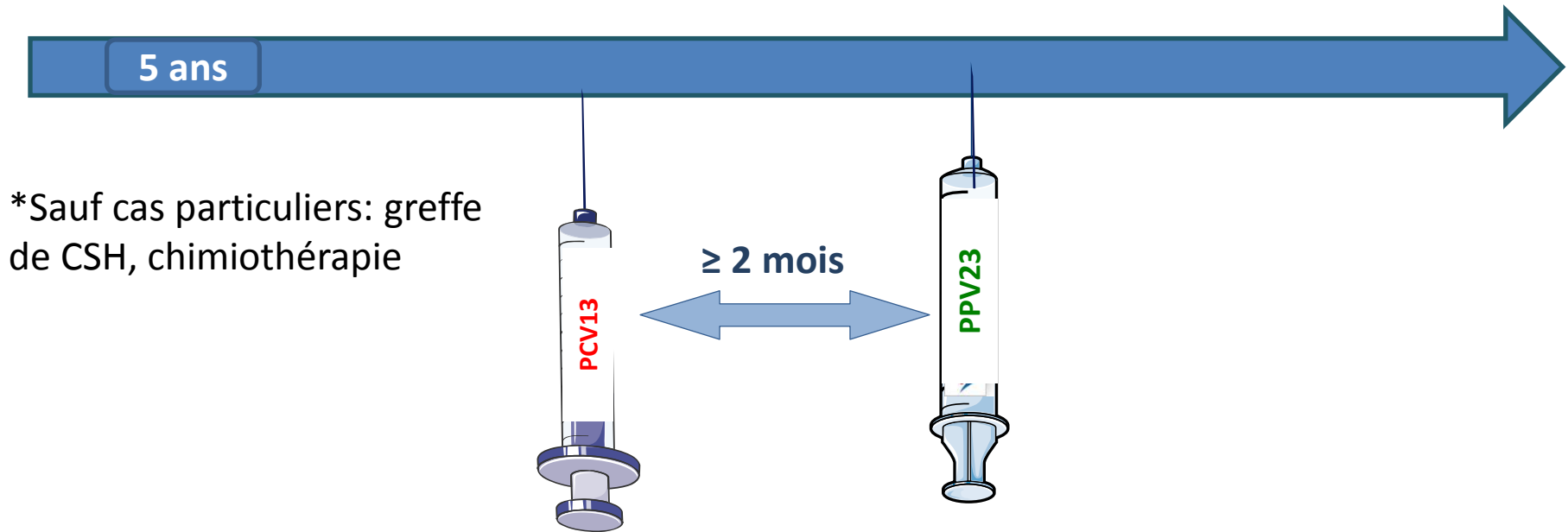
Facteurs de risque	Etude	Facteur étudié	OR ou risque relatif, ajusté (IC 95%)*
Immunodéprimés	Klemets Thorax 2010	Immunodépression congénitale ou acquise ou rhumatisme inflammatoire traité par IS	3,1 (2,3-4,4)
Asplénie (orga ou fonct.)	Klemets Thorax 2010	Pathologie splénique	35,6 (3-428,5)
Hémopathie maligne	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	Hémopathie maligne Hémopathie maligne	56 (20-157) 38.3 (15.9–92.2)
Tumeurs solides	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	Cancer solide * Cancer solide *	5,1 (2,4-10,9) 22.9 (11.9–44.3)
Transplantation	Klemets Thorax 2010	Transplantation (moelle ou organe solide)	2.9 (1.0-8.8)
VIH	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	VIH ou SIDA VIH ou SIDA	14,3 (5,3-38,5) 48.4 (24.8–94.6)

* Données de surveillance. Pas d'information sur la chimiothérapie

→ Ce risque est multiplié par **5 à 23** en cas de tumeur solide, **38 à 56** en cas d'hémopathie maligne

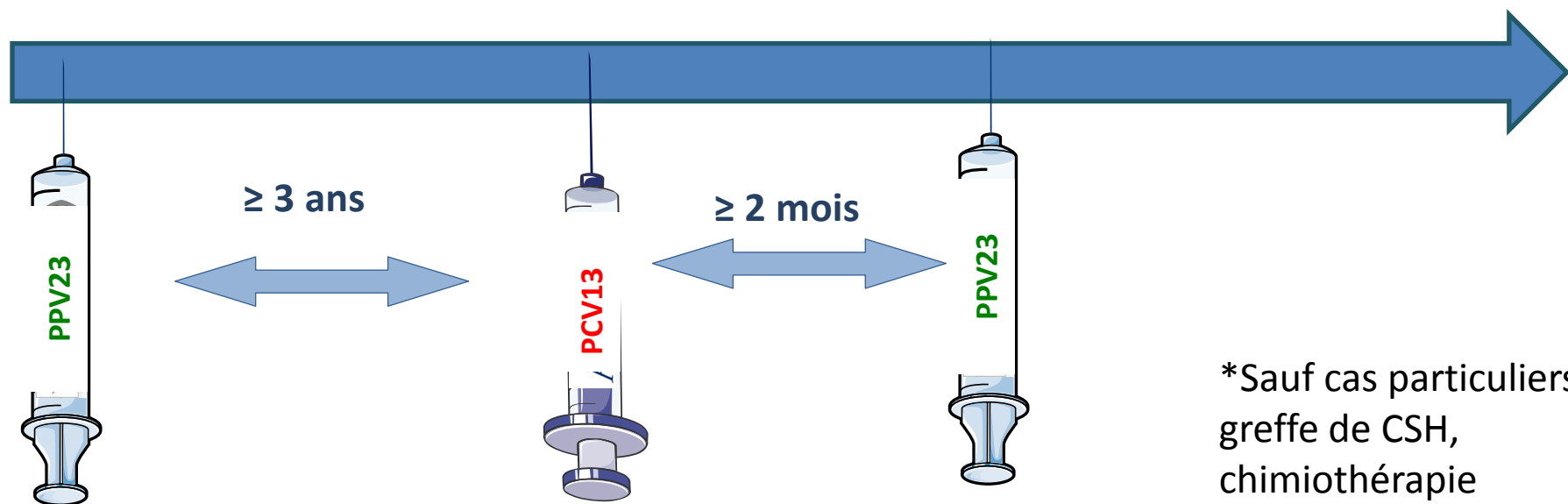
Enfants >5 ans et adultes non vaccinés préalablement*

Pour les personnes immunodéprimées ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéo-méningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation, âgées de 5 ans et plus



Enfants >5 ans et adultes préalablement vaccinés*

Les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans avec le vaccin PPV23, reçoivent une dose de vaccin PCV13 suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de vaccin PPV23.



Madame N

- **Après 2 ans, rechute métastatique : os + foie**
 - Nouvelle ligne chimiothérapie prévue : docetaxel-cyclophosphamide (risque neutropénique 8%)

- Grippe ?
 - Quand par rapport à la chimio ?
- Faire un rappel pneumo ?
 - PPV23 ?
 - PCV13 ?
 - Les 2 ?
 - Rien ?

Quand vacciner par rapport à la cure de chimiothérapie ?

- 3 études contradictoires :
 - En faveur d'une vaccination précoce (*Meerlveld-Eggink et al. Ann Oncol, 2011*) : vaccination à J4 plus immunogène qu'à J16
 - En faveur d'une vaccination à distance de la cure de chimio (*Ortbals et al. Ann Intern Med, 1977*) : 93% d'efficacité vs. 57%
 - Pas de différence entre J0 et J7 (*Puthillah et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2011*)

Rappels de vaccination anti-pneumococcique ?

- Pas assez de données à ce jour pour recommander un (ou plusieurs) rappel(s)
- Le vaccin conjugué PCV13 induit une réponse mémoire et réduit le portage de pneumocoque

Différentes voies d'activation

Vaccins Polysaccharides *versus* conjugués

Vaccin polysaccharidique simple

- Activent les cellules B, mais n'induisent pas de cellules T auxiliaires ni de mémoire immunologique durable
- Pas de maturation de l'affinité des IgG
- Impact limité sur la charge rhino-pharyngée

Vaccin polysaccharidique conjugué

- Génère une réponse immunitaire dépendante des cellules T et induit une mémoire immunologique
- Induit une réponse immunitaire secondaire plus forte et plus durable, avec effet de rappel chez le nourrisson
- Production d'IgG de plus haute affinité
- Réduit la charge rhino-pharyngée

La conjugaison d'un polysaccharide simple à une protéine de transport transforme la réponse immunitaire en une réponse dépendante des cellules T, ce qui a l'avantage de générer des anticorps de plus haute affinité, une mémoire immunologique et une réactivité aux doses de rappel du vaccin.

Vaccins pneumocoque et couverture sérotypique chez l'adulte

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	Pn-23v	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	Pn-23v	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	Pn-23v	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	Pn-23v	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2010	PCV7	3,7	3,8	6,5	6,7	12,1
	PCV13	63,3	65,1	73,9	55,9	49,2
	Pn-23v	78,2	76,4	90,2	75,4	74,3

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

Pn-23v : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23E et 33F