

Infections chez l'immunodéprimé

Cas cliniques de vaccination chez l'immunodéprimé

Anne Conrad

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse
Université Claude Bernard Lyon I
Inserm U1111 – CIRI

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : aucun**
- **Intérêts indirects : prise en charge pour congrès (Pfizer, MSD)**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : CONRAD Anne

Titre : Cas cliniques de vaccination chez l'immunodéprimé

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

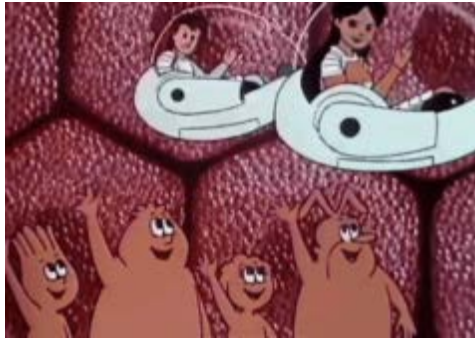
Immunodépressions

maladies auto-immunes
néoplasie solide
transplantation d'organe solide
grefe de CSH
déficit immunitaire primitif
viih
asplénie
hémopathie
biothérapies
corticothérapie

Immunodépressions

maladies auto-immunes
néoplasie solide
transplantation d'organe solide
grefe de CSH
déficit immunitaire primitif
hémopathie
Vih
asplénie
biothérapies
corticothérapie

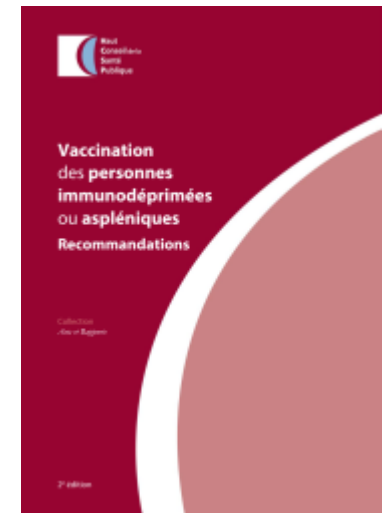
Les recommandations



2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

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



Beaucoup d'avis d'expert...

Situations cliniques singulières

Peu (pas) d'études contrôlées

Peu (pas) de données d'efficacité clinique

Clin Transplant. 2019 Apr 19:e13563. doi: 10.1111/ctr.13563. [Epub ahead of print]

Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.

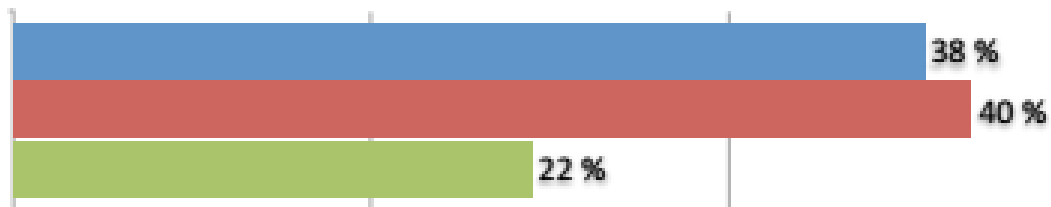
Danziger-Isakov L¹, Kumar D²; AST ID Community of Practice.

Des patients insuffisamment vaccinés...

- Enquête sur la vaccination des immunodéprimés en France
- n=3327 (sondage auto-administré)

- Grippe

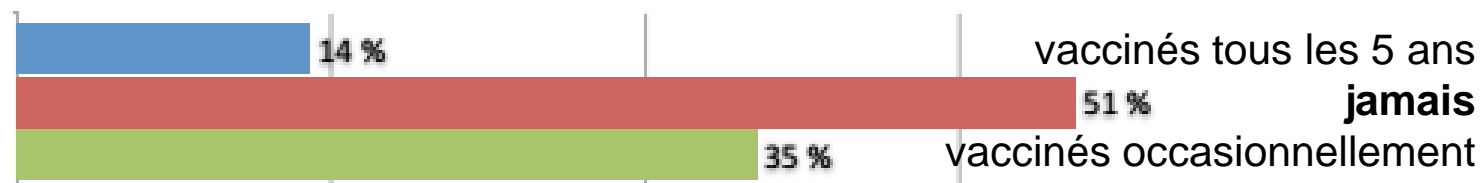
Leucémies & tumeurs solides
n = 249



toujours
jamais
occasionnellement

- Pneumocoque

Leucémies & tumeurs solides
n = 249



Des médecins qui ne proposent pas la vaccination

Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease[☆]



Influenza vaccination in patients with haematologic malignancies: analysis of practices in 200 patients in a single center

n=137

Couverture vaccinale grippe 28%

Reason for not being vaccinated against flu (n = 98).

Motifs de non-vaccination contre la grippe (n = 98).

| Reason | n (%) |
|-------------------------------|---------|
| No doctor recommended it | 57 (58) |
| Fear of adverse effects | 34 (35) |
| Fear of inefficiency | 5 (5) |
| Allergy | 1 (1) |
| Flu vaccination not available | 1 (1) |

n=200

Couverture vaccinale grippe 25,5%

motifs de la non-vaccination
vaccination non proposée par le médecin 53,7%
vaccination contre-indiquée par le médecin 24,2%
refus du patient 21,5%

Cas clinique n°1

Monsieur Léon, 30 ans.

Pas d'ATCD.

Marié, 2 enfants (2 et 4 ans) en bonne santé.

Vaccins à jour : dernier dTPCoq il y a 5 ans, RORx2, HepB dans l'enfance.

Diagnostic récent de maladie de Hodgkin stade IIIA.

Cas clinique n°1

Ses 2 enfants (2 et 4 ans) n'ont pas encore fait la varicelle.

1. Qui parmi vous leur propose la vaccination contre la varicelle ?



Vaccination de l'entourage des immunodéprimés

Famille proche et professionnels de santé.

- Grippe (vaccin inactivé, >6 mois)
- Varicelle (>12 mois, pas d'ATCD et sérologie négative).
2 doses « *Eviter contact en cas de rash secondaire à la vaccination* »
- ROR (selon indications du calendrier général)
- Méningocoques (entourage patients sous eculizumab, déficit en complément)



Cas clinique n°1

Scénario A :

Monsieur Léon est en rémission complète depuis 6 mois après 6 cures de chimiothérapie (ABVD).

2. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous ?

1. grippe
2. pneumocoque (PCV13 puis PPSV23)
3. rappel dTPCoq
4. rappel hépatite B
5. rappel ROR



Cas clinique n°1

Scénario A :

Monsieur Léon est en rémission complète depuis 6 mois après 6 cures de chimiothérapie (ABVD).

2. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous ?

1. grippe
2. pneumocoque (PCV13 puis PPSV23)
3. rappel dTPCoq
4. rappel hépatite B
5. rappel ROR

Baisse/Perte Ac après chimiothérapie

Assessment of Humoral Immunity to Poliomyelitis, Tetanus, Hepatitis B, Measles, Rubella, and Mumps in Children after Chemotherapy *Zignol Cancer 2004*

TABLE 2
Rates of Loss of Protective Serum Antibody Titers in Patients Tested for Immunity before and after Chemotherapy

| Disease | No. of patients | Hematologic malignancies (%) | Solid tumors (%) | Total (%) |
|---------|-----------------|------------------------------|------------------|-------------|
| HBV | 67 | 27/52 (52) | 8/15 (53) | 35/67 (52) |
| Measles | 92 | 20/78 (26) | 3/14 (21) | 23/92 (25) |
| Mumps | 77 | 12/65 (18) | 4/12 (33) | 16/77 (21) |
| Rubella | 76 | 14/67 (21) | 0/9 (0) | 14/76 (18) |
| Tetanus | 102 | 11/86 (13) | 2/16 (13) | 13/102 (13) |
| Polio | 77 | 6/66 (9) | 0/11 (0) | 6/77 (8) |

n=192 enfants

Vaccinations après chimiothérapie

Principes généraux

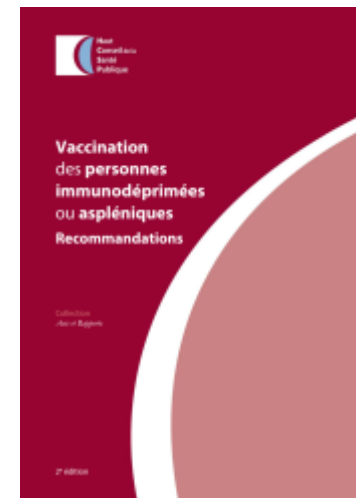
Les vaccins recommandés pour les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).

Pour les vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée trois à six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de définir la période durant laquelle la vaccination permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale.



3 (tumeur solide)-6 (hémopathie) mois après la fin de la chimio :

- Rappel dTPCoq
- Rappel méningo C (enfant/ado)
- Rappel hépatite B
- Rappel ROR (né après 1980)

Réponse vaccinale après chimiothérapie

- vaccins inertes : 1 dose de rappel entre 3 et 6 mois post-chimio :
réponse $\geq 80-100\%$

Revaccination of Children after Completion
of Standard Chemotherapy for Acute Leukemia

Rougeole

- risque accru formes graves
- 1 dose de ROR, délai ≥ 6 mois
- réponse 57%-94%, bonne tolérance

Pour le ROR : respecter un délai ≥ 9 mois après IgIV

Cas clinique n°1

Scénario B :

Maladie de Hodgkin réfractaire à plusieurs lignes de chimiothérapie

Autogreffe de CSH

Rechute...

Immunothérapie (brentuximab)

Finalement : **allogreffe de moelle osseuse haplo-identique** (donneur=père)
après un conditionnement d'intensité réduite

Suites de greffe : GVH cutanée grade II résolutive sous corticoïdes.

Arrêt du tacrolimus il y a 1 mois.

Traitement en cours : Pénicilline V, TMP-SMX, Valaciclovir.

Cas clinique n°1

Scénario B :

Monsieur Léon est à **M+6 post-allogreffe**. Il n'a reçu aucun vaccin depuis la greffe.

3. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous à ce stade ?

1. 1 dose de rappel dTPCoq puis sérologie post-vaccinale
2. 3 doses à 1 mois d'intervalle de vaccin combiné pédiatrique DTTPCoq-HIb-HBV
3. 1 dose de PCV13 puis 1 dose de PPSV23
4. 3 doses à 1 mois d'intervalle de PCV13
5. 2 doses de vaccin anti-méningococcique B



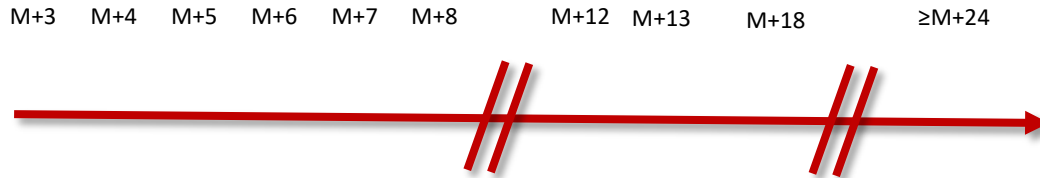
Cas clinique n°1

Scénario B :

Monsieur Léon est à M+6 post-allogreffe. Il n'a reçu aucun vaccin depuis la greffe.

3. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous à ce stade ?
1. 1 dose de rappel dTPCoq puis sérologie post-vaccinale
2. 3 doses à 1 mois d'intervalle de vaccin combiné pédiatrique DTPCoq-HIb-HBV
3. 1 dose de PCV13 puis 1 dose de PPSV23
4. 3 doses à 1 mois d'intervalle de PCV13
5. 2 doses de vaccin anti-méningococcique B

Vaccination après greffe de CSH



Pneumocoque 13-valent conjugué

n° 1 n° 2 n° 3

Pneumocoque 23-valent non conjugué

vaccins pédiatriques (hors AMM) Penta ou hexa-valent DTPCoq-Hib ± HBV

n° 1 n° 2 n° 3

n° 4 (GVHD)

n° 4*

n° 4

Méningo B

n° 1 n° 2

Méningo A/C/Y/W conjugué

n° 1

n° 2

ROR



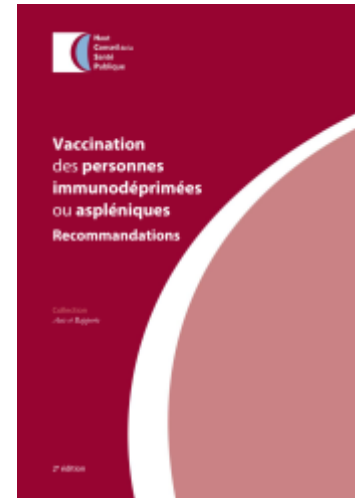
n° 1 n° 2

Varicelle (si séronégatif)

n° 1 n° 2

Grippe inactivé

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

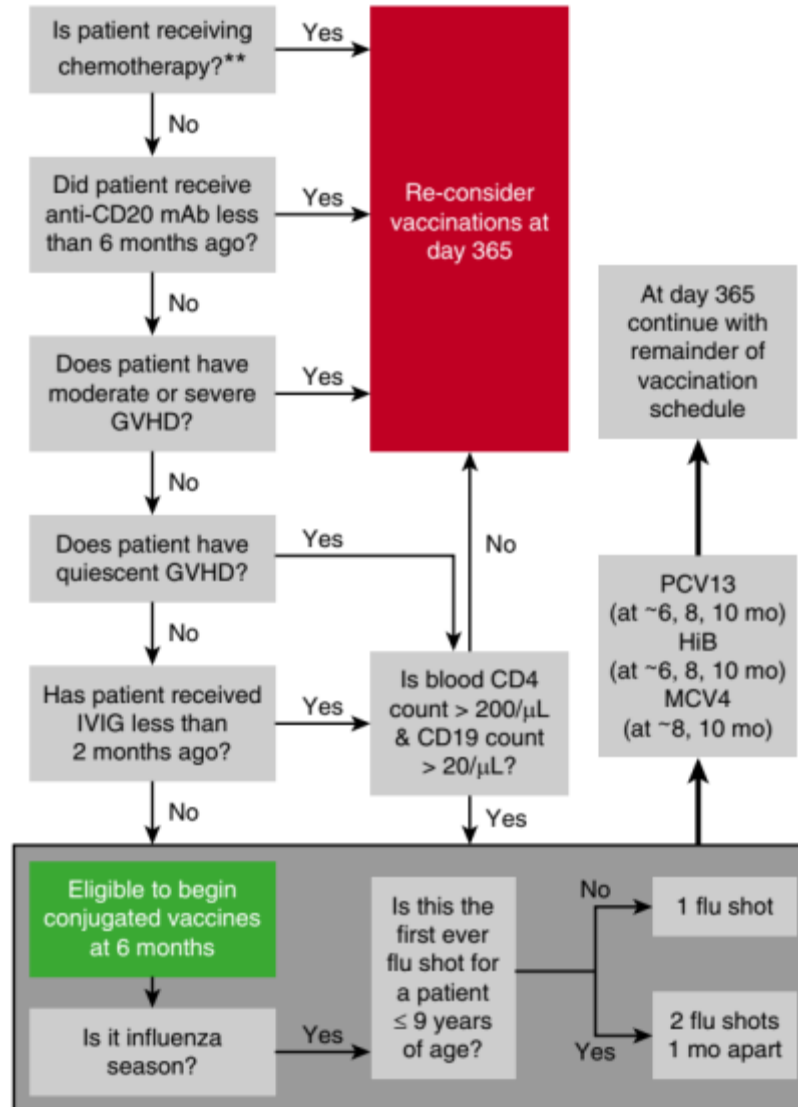


Si pas d'immunosuppresseur ≥3 mois, pas de cGVH



Vaccination après greffe de CSH

Quand débiter la vaccination en pratique ?



➔ *vers une individualisation du calendrier vaccinal ?*

Cas clinique n°2

Madame Joséphine, 38 ans.

ATCD de **polyarthrite rhumatoïde**.

Sous méthotrexate 7,5 mg/semaine, maladie bien contrôlée depuis 4 ans.

Dernier dTPCoq il y a 13 ans, RORx2, HepB dans l'enfance.

Jamais vaccinée contre la fièvre jaune.

Elle vient vous voir car elle a réservé un **voyage pour le Brésil** (région de Rio de Janeiro et Ilha Grande) pour les fêtes de fin d'année (dans 4 mois).

Cas clinique n°2

4. Quelle est votre attitude concernant la vaccination contre la fièvre jaune ?

1. vous contre-indiquez la vaccination contre la fièvre jaune et conseillez à la patiente d'annuler son voyage
2. vous lui proposez la vaccination contre la fièvre jaune
3. vous évaluez la possibilité d'arrêter le méthotrexate et, si possible, vaccinez la patiente 3 mois plus tard contre la fièvre jaune



VVA et immunosuppresseurs

Contre-indication VVA :




- corticothérapie « immunosuppressive » (délai 3 mois) :
 - > 10 (20 ?) mg/j équivalent-prednisone ET > 2 semaines
 - bolus de corticoïdes
- immunosuppresseurs, biothérapies (3-6 mois)



VVA possible :

- sulfasalazine, hydroxychloroquine
- *méthotrexate ≤ 20 mg/semaine (0,4 mg/kg/semaine) (reco suisse, USA – hors RCP, faible niveau de preuve)*



Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases 

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

[Home](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

NCT03430388

Yellow Fever Vaccine in Patients With Rheumatic Diseases

VVA et immunosuppresseurs

Tableau 3. Restrictions* à l'emploi de vaccins vivants atténués durant une thérapie^{1,3,16,17,20-22}

| | | | |
|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Corticothérapie systémique | < 20 mg/jour prednisone | Aucune restriction ^{***} | |
| | ≥ 20 mg/jour prednisone x < 2 semaines | Contre-indication | |
| | ≥ 20 mg/jour prednisone x ≥ 2 semaines | | |
| Chimiothérapie cytotoxique (antimétabolites, alkylants, etc.) | | Contre-indication | |
| Agents immunosuppresseurs | | | |
| | Azathioprine | Contre-indication | |
| | Ciclosporine | | |
| | Léflunomide | | |
| | 6-Mercaptopurine | | |
| | Méthotrexate ≤ 20 mg/m ² /semaine | | Aucune restriction ^{***} |
| | Méthotrexate > 20 mg/m ² /semaine | | Contre-indication |
| | Mycophénolate | | |
| | Rituximab | | |
| | Sirolimus | | |
| | Tacrolimus | | |
| | Adalimumab | Contre-indication ^{***} | |
| | Etanercept | | |
| | Infliximab | | |
| Agents immunomodulateurs | Fingolimod | Contre-indication | |
| | Interféron-β | Aucune restriction ^{***} | |
| | Natalizumab | | |
| Agents anti-inflammatoires | Mésalazine | Aucune restriction ^{***} | |
| | Sulfasalazine | | |

* La restriction la plus sévère est applicable en cas de thérapie avec plusieurs médicaments.
^{***} Tolérance justifiée par l'absence de complication observée après administration de ce type de vaccin (y compris fièvre jaune) dans ces circonstances.
^{***} Sous forme de rappel vaccinal exclusivement, le vaccin contre la fièvre jaune n'est pas contre-indiqué.



Vaccination chez le voyageur immunosupprimé

Tableau 4. Délais à respecter entre l'arrêt d'une thérapie et l'administration de vaccins vivants atténués^{1,4,18}**

| | | | |
|---|--|---------------------------------|----------------------------|
| Corticothérapie systémique | < 20 mg/jour prednisone | Aucun délai ^{***} | |
| | ≥ 20 mg/jour prednisone x < 2 semaines | Délai 1 mois | |
| | ≥ 20 mg/jour prednisone x ≥ 2 semaines | | |
| Chimiothérapie cytotoxique (antimétabolites, alkylants, etc.) | | Délai (3-6 mois) | |
| Agents immunosuppresseurs | Azathioprine | Délai 6 mois | |
| | Ciclosporine | | |
| | Léflunomide | | |
| | 6-Mercaptopurine | | |
| | Méthotrexate ≤ 20 mg/m ² /semaine | | Aucun délai ^{***} |
| | Méthotrexate > 20 mg/m ² /semaine | | Délai 6 mois |
| | Mycophénolate | | |
| | Rituximab | | |
| | Sirolimus | | Délai (6-12 mois) |
| | Tacrolimus | | |
| | Adalimumab | Délai 3 mois ^{***} | |
| | Etanercept | Délai 1 mois ^{***} | |
| | Infliximab | Délai (3-6 mois) ^{***} | |
| Agents immunomodulateurs | Fingolimod | Délai 2 mois | |
| | Interféron-β | Aucun délai ^{***} | |
| | Natalizumab | | |
| Agents anti-inflammatoires | Mésalazine | Aucun délai ^{***} | |
| | Sulfasalazine | | |

* Le délai le plus long est applicable en cas de thérapie avec plusieurs médicaments.
^{***} Tolérance justifiée par l'absence de complication observée après administration de ce type de vaccin (y compris fièvre jaune) dans ces circonstances.
^{***} Sous forme de rappel vaccinal exclusivement, le vaccin contre la fièvre jaune peut être administré plus précocement.

Cas clinique n°2

Vous lui proposez en vue du voyage la vaccination contre l'hépatite A, la grippe et un rappel dTP. Elle vous questionne :

5. A votre avis, la vaccination peut-elle déclencher une poussée de PR ?



Vaccination et maladie auto-immune

- **Tolérance** : bonne pour les vaccins inactivés
 - pas d'augmentation de l'activité de la maladie auto-immune
- **Efficacité (immunogénicité)** : au moins partielle
 - variable, diminuée (âge, immunosuppresseur...)
 - meilleure pour les rappels > primo-vaccination
 - durabilité de la réponse vaccinale ?

Un principe = anticiper les vaccinations

vérifier le statut vaccinal et vacciner tôt, avant immunosuppression si possible

Cas clinique n°3

Vous voyez en consultation pré-greffe **Monsieur Guillaume, 24 ans, étudiant.**

ATCD de **maladie de Berger, insuffisance rénale terminale en dialyse péritonéale.**

A perdu son carnet de santé. Les derniers vaccins remontent à il y a longtemps...

Il est inscrit sur liste d'attente pour recevoir une greffe rénale.

Cas clinique n°3

Résultats du bilan sérologique pré-greffe :

Sérologie VZV : IgG et IgM négatives,

Sérologie hépatite B : AgHBs négatif, anti-HBc négatifs, anti-HBs négatifs

6. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous ?

1. varicelle
2. dTPCoq
3. hépatite A
4. hépatite B double dose (schéma M0-M1-M2-M6)
5. ROR



Cas clinique n°3

Résultats du bilan sérologique pré-greffe :

Sérologie VZV : IgG et IgM négatives,

Sérologie hépatite B : AgHBs négatif, anti-HBc négatifs, anti-HBs négatifs

6. Quelle(s) vaccination(s) lui proposez-vous ?

1. *varicelle (vous demandez à son néphrologue de le placer en CI temporaire à la greffe pendant 3 mois)*
2. **dTPCoq**
3. **hépatite A**
4. **hépatite B double dose (schéma M0-M1-M2-M6)**
5. *ROR en fonction de la sérologie*

Vaccination du (futur) greffé d'organe solide



- Vacciner tôt
- Mise à jour calendrier vaccinal général et spécifique
- *Rappels post-greffe ?*

Eviter les vaccinations au cours des six premiers mois post-greffe

| | Pré-greffe | Post-greffe (>6 mois) |
|--------------------------|--|------------------------------------|
| VVA | | |
| Varicelle | Si séronégatif, 2 doses | |
| Zona | Si âge 65-74 ans, 1 dose | |
| ROR | Si non immun, 2 doses | |
| Fièvre jaune | Si originaire de zone d'endémie ou amené à voyager | |
| Vaccins inactivés | | |
| dTP ± Coq | Anticiper le rappel | Rappel/10 ans |
| Pneumocoque | PCV13-PPSV23 | PCV13-PPSV23 |
| HBV | Si séronégatif, Schéma double dose si cirrhose/IRC | Si séronégatif, Schéma double dose |
| HAV | Si hépatopathie, 2 doses | Si hépatopathie, 2 doses |
| Méningo C | Jusqu'à 24 ans révolus, 1 dose | Jusqu'à 24 ans révolus, 1 dose |
| HPV | ♀ ♂ 9-19 ans, 3 doses | ♀ ♂ 9-19 ans, 3 doses |
| Grippe | 1 dose/an | 1 dose/an |



Clin. Transplant. 2019 Apr 19:e13563. doi: 10.1111/ctr.13563. [Epub ahead of print]

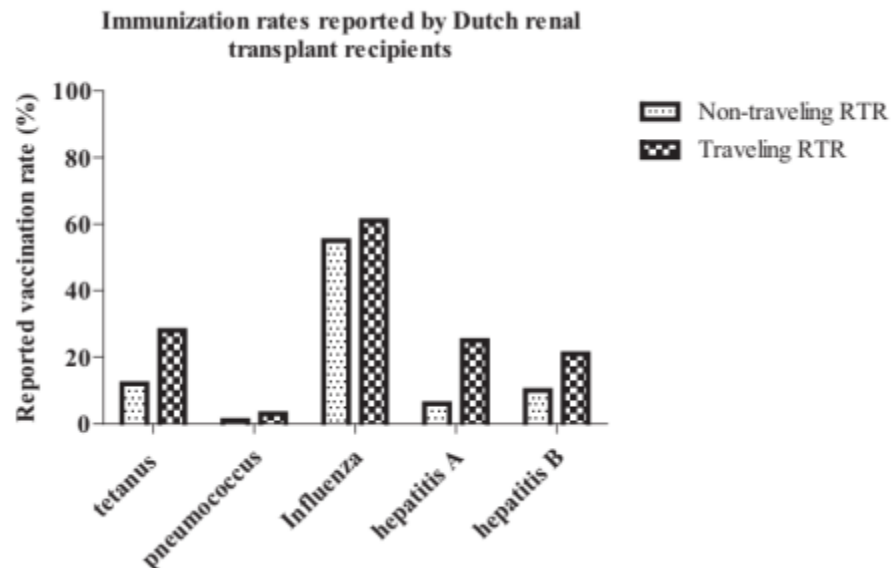
Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.

Danziger-Isakov L¹, Kumar D²: AST ID Community of Practice.



Intérêt d'une consultation dédiée de vaccinologie

- (futurs) greffés d'organe solide = sous-vaccinés



➔ intérêt d'une **consultation dédiée de vaccinologie** en pré-greffe

Added value of a transplant infectious diseases consultation for the diagnosis and prevention of infection in solid-organ transplant candidates

Alliki Metsini¹, Carine Berutto², Julien Vionnet², Patrick Yerly², Jean-Pierre Venetz², Pascal Meylan¹, Manuel Pascual², Oriol Manuel^{1,2}

¹ Infectious Diseases Service, ² Transplantation Center, University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

^{28th}
ECCMID

Usefulness of a systematic approach at listing for vaccine prevention in solid organ transplant candidates

Cas clinique n°3

Monsieur Guillaume a finalement reçu une greffe de rein il y a 8 mois.

Il est sous Tacrolimus et MMF.

Vous essayez de le convaincre de se faire vacciner contre la grippe. Il vous questionne sur l'intérêt du vaccin inactivé.

7. **A votre avis, après greffe rénale, la vaccination contre la grippe...**
1. diminue le risque de complications liées à la grippe ?
 2. est associée à une augmentation du risque de rejet aigu ?
 3. est associée à une diminution du risque de perte du greffon rénal ?



Efficacité et tolérance du vaccin contre la grippe saisonnière après transplantation rénale

- immunogénicité variable, globalement diminuée : taux de séroprotection après 1 dose 15-90%

➔ intérêt d'une 2^{ème} dose ?

- efficacité clinique partielle – gripes moins sévères :

- ✓ moins de pneumonies, moins de décès
- ✓ moins d'admissions en soins intensifs

- pas d'augmentation du risque de rejet aigu après vaccination

- diminution du risque de perte du greffon rénal au cours de la première année

Scharpé Am J Transplant 2009
Birdwell Am J Kidney Dis 2009
Kuniski & Janoff Lancet Infect Dis 2009
Eckerle Plos One 2013
Cordero Clin Infect Dis 2017

Perez-Romero Clin Microbiol Infect 2012
Kumar Clin Infect Dis 2018

Unadjusted Analysis of Allograft Loss (death-censored)

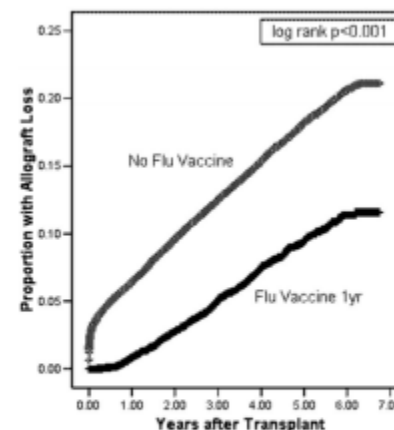


Figure 1. | Time to allograft loss (death-censored) among adult Medicare primary renal transplant recipients who did or did not have Medicare claims for influenza vaccine in the first year post-transplantation.

Cas clinique n°3

Une épidémie de rougeole est en cours à la fac où étudie Monsieur Guillaume.

8. Que proposez-vous à votre patient ?

1. rien, car il avait reçu 2 injections de ROR avant la greffe
2. une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes



Cas clinique n°3

Une épidémie de rougeole est en cours à la fac où étudie Monsieur Guillaume.

8. Que proposez-vous à votre patient ?

1. rien, car il avait reçu 2 injections de ROR avant la greffe
2. une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes

Rougeole et transplantation d'organe solide

- rougeole plus sévère après TOS

*Kaplan JAMA 1992
Kidd Lancet 2003*

- perte des Ac anti-rougeoleux après TOS chez environ 20% des enfants greffés préalablement vaccinés

*Warmington Pediatr Transplant 2005
Rocca Medicine (Baltimore) 2016*

➔ Après TOS, en cas d'exposition à un cas de rougeole confirmé :
une perfusion d'IgIV dans les 6 jours, quel que soit le statut vaccinal

*idem varicelle
(Varitect, <96h)*

Conclusion

