



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Atelier « Vaccination des Immunodéprimés »

Vaccination des patients vivant avec le VIH

Professeur Odile Launay

Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur
Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris



Déclaration de liens d'intérêts de 2011 à 2013

Odile Launay

- Participation à des groupes de travail: sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques: GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- Autres :
 - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique)
 - coordinatrice du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (REIVAC)

Observation clinique

- Vous voyez pour la première fois en consultation Mr H Pilly, âgé de 45 ans, né en France, adressé par son médecin traitant pour la découverte récente d'une infection par le VIH à l'occasion d'un zona.
- Le patient est fumeur, vit en couple avec un homme.
- L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédent particulier.
- Le bilan biologique montre **180 CD4** et une **charge virale à 120 000 copies/ml**. Les sérologies des hépatites A (IgG), B (Ag HBs, Ac anti-Hbc et anti-Hbs) et C sont négatives.
- Le patient n'a pas de carnet de vaccination mais se souvient qu'il s'est fait vacciné au moment du service militaire à l'âge de 20 ans.

Question 1: Parmi les vaccins suivants, quelle(s) est (sont) celui (ceux) qui est (sont) recommandé(s) chez ce patient?

- Vaccins Grippe et Pneumocoque
- Vaccins Hépatite A et Hépatite B
- Vaccin Méningocoque quadrivalent A,C,Y,W135
- Rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite

Les vaccins recommandés chez les personnes vivant avec le VIH

- **Les vaccins du calendrier vaccinal:**
 - diphtérie, tétanos, polio avec à l'occasion d'un rappel, vaccin comportant la valence coqueluche (Revaxis ou Boostrix tétra)
 - **maintien d'un rappel tous les 10 ans** (contrairement aux sujets immunocompétents où rendez vous vaccinaux à 25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans)
- **Vaccinations spécifiquement recommandées:**
 - **pour tous les patients** : grippe annuelle, pneumocoque, hépatite B
 - **en cas de facteurs de risque particulier** :
 - hépatite A** : co-infection VHB ou VHC, maladie chronique du foie, homosexuels masculins, voyageurs en zone d'endémie (prévoir 2 injections)
 - méningocoque A, C, Y,W135** : en cas d'asplénie, de déficit en complément ou properdine

Question 1: Parmi les vaccins suivants, quelle(s) est (sont) celui (ceux) qui est (sont) recommandé(s) chez ce patient?

réponses

- Vaccins Grippe et Pneumocoque : vrai
- Vaccins Hépatite A et Hépatite B : vrai
- *Vaccin Méningocoque quadrivalent A,C,Y,W135: faux*
- Rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite : vrai

Question 2 : Dans quel délai recommandez vous la vaccination: quelle est la réponse exacte

- Tout de suite pour le protéger le plus rapidement possible
- Un mois après la mise en route du traitement pour éviter les effets indésirables du vaccin
- Lorsque la charge virale VIH sera indétectable
- Lorsque la charge virale VIH sera indétectable et que les CD4 seront supérieurs à 200/mm³

Les facteurs associés à la réponse vaccinale

les CD4 et surtout..
le contrôle de la CV

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

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

En cas d'infection par le VIH, quand vacciner?

- Pour les patients **sans indication de traitement antirétroviral : dès que possible**
- Pour les patients nécessitant un traitement antirétroviral : attendre pour vacciner que la **charge virale soit indétectable et si possible que les CD soient $> 200/\text{mm}^3$ afin d'améliorer l'immunogénicité des vaccins**

Question 2: Dans quel délai recommandez vous la vaccination: réponse

- Tout de suite pour le protéger le plus rapidement possible: faux
- Un mois après la mise en route du traitement pour éviter les effets indésirables du vaccin: faux
- Lorsque la charge virale VIH sera indétectable : incomplet
- Lorsque la charge virale sera indétectable et les CD4 supérieurs à $200/\text{mm}^3$: vrai

Question 3: Quel schéma de vaccination proposez vous pour l'hépatite B?

- Un schéma accéléré avec 3 injections à J0, J7, J21 et un rappel à un an pour assurer une protection rapide
- Le schéma standard avec 3 injections à M0, M1 et M6 et des injections supplémentaires en cas de non réponse
- Un schéma intensifié avec 4 injections double doses
- Un schéma intensifié avec 4 injections double doses et un contrôle sérologique 4-8 semaines après la 4^e vaccination

Vaccin hépatite B et infection par le VIH (1)

Cher les personnes vivant avec le VIH, l'immunogénicité de la vaccination hépatite B est diminuée :

1. diminution du taux de réponse:

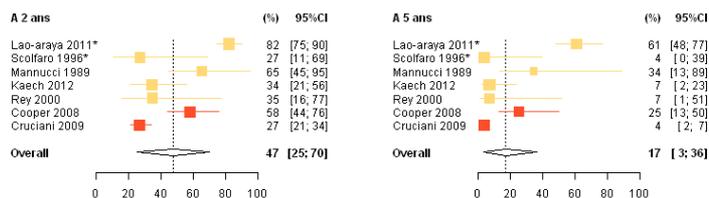
Schéma vaccinal classique 3 injections IM:

17.5 - 65% de séroconversion chez l'adulte VIH
vs 95% chez l'adulte immunocompétent

Facteurs associés à une moins bonne réponse immunitaire:
les CD4 mais surtout la charge virale VIH

2. diminution du titre en anticorps anti-HBs

3. diminution de la durabilité de la réponse: < 50% à 2 ans, < 20% à 5 ans



Vaccination VHB et infection par le VIH: intérêt de schéma vaccinal alternatif?

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

- **Résultats**
Supériorité des 2 schémas alternatifs par rapport au schéma standard :
 - répondeurs (Ac anti-HbS \geq 10 mUI/ml) (65%, 82%, 77%),
 - forts répondeurs (Ac anti-HbS \geq 100 mUI/ml) (41%, 74%, 53%),
 - GMT: 55, 795 et 104 mIU/mL.**Pas d'effet sur CD4 et CV VIH**

Figure 2. Percentages of Responders and High-Level Responders by Vaccination Regimen

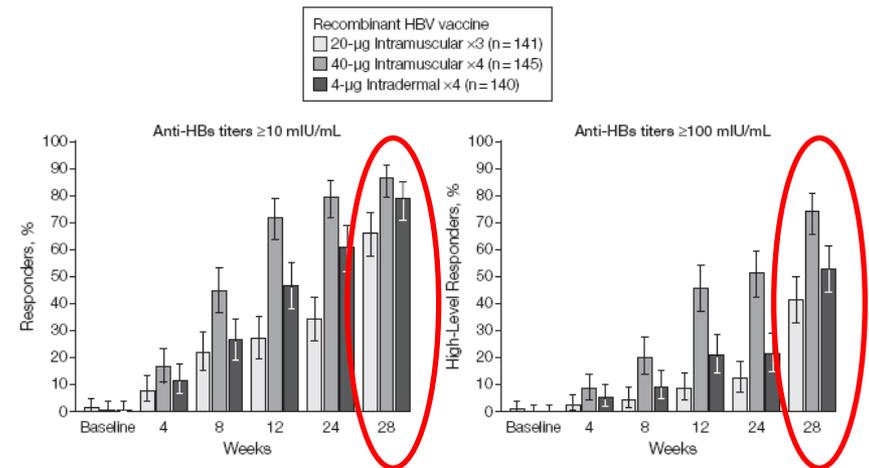
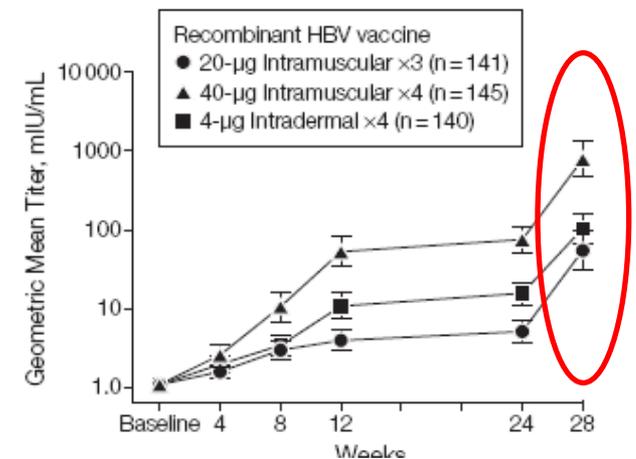


Figure 3. Geometric Mean Titer of Anti-HBs by Vaccination Regimen



Question 3: Quel schéma de vaccination proposez vous pour l'hépatite B? Réponse

- Un schéma accéléré avec 3 injections à J0, J7, J21 et un rappel à un an pour assurer une protection rapide: faux
- Le schéma standard avec 3 injections à M0, M1 et M6 et des injections supplémentaires en cas de non réponse : faux
- Un schéma intensifié avec 4 injections double doses: incomplet
- Un schéma intensifié avec 4 injections double doses et un contrôle sérologique 4-8 semaines après la 4^e vaccination: vrai

Question 4: Et pour la vaccination contre le pneumocoque: quel(s) vaccin(s) et quel schéma choisir?

- Le vaccin non conjugué (Pneumo 23) qui a démontré son efficacité chez l'immunodéprimé
- Le vaccin non conjugué conjugué suivi du vaccin conjugué (Prévenar 13)
- Le vaccin conjugué suivi du vaccin non conjugué un mois plus tard
- Le vaccin conjugué suivi du vaccin non conjugué au moins 8 semaines plus tard

Vaccin anti-pneumococcique polysidique 23 valences (Pneumo23) Efficacité controversée chez les patients VIH

**Immunogénicité diminuée
chez l'immunodéprimé
Chez la personne VIH+: revue
de la littérature
1 essai randomisé
15 études observationnelles**

**Pas d'impact significatif en
termes de diminution:
- de pneumopathies toutes
causes
- d'infections à
pneumocoques
- d'infections invasives à
pneumocoque**

© 2010 British HIV Association

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2010.00892.x
HIV Medicine (2011), 12, 323–333

REVIEW

The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review

RH Pedersen,¹ N Lohse,² L Østergaard¹ and OS Søgaard¹

¹Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark and ²UNAIDS, Genève, Switzerland

Conclusions

The current clinical evidence provides only moderate support for PPV-23 immunization of HIV-infected adults. More data are needed on the efficacy of newer conjugated pneumococcal vaccines, which may be more immunogenic and could potentially replace PPV-23 in the future.

Vaccination contre le pneumocoque et infection par le VIH: intérêt du vaccin conjugué

- Essai randomisé en double aveugle contre placebo, réalisé au Malawi
- Population :
 - 496 patients > 15 ans ayant présenté un épisode d'infection invasive à pneumocoque (IIP) (pneumonie bactériémique > 75% des cas),
- 2 injections de Prévenar administrées à 1 mois d'intervalle
- 88,5% HIV+: CD4 médian 210, CV 5 log, < 15% ART, 9% Bactrim,
- Au total 67 épisodes d'IIP chez 52 patients (tous VIH+) dont 19 liés à des stéréotypes vaccinaux :
 - 5 chez les vaccinés vs 19 dans le bras placebo
 - efficacité vaccinale: 74% (IC95%: 30-90).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults

Neil French, Ph.D., F.R.C.P., Stephen B. Gordon, M.D., F.R.C.P.,
Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

N ENGL J MED 362;9 NEJM.ORG MARCH 4, 2010

Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

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

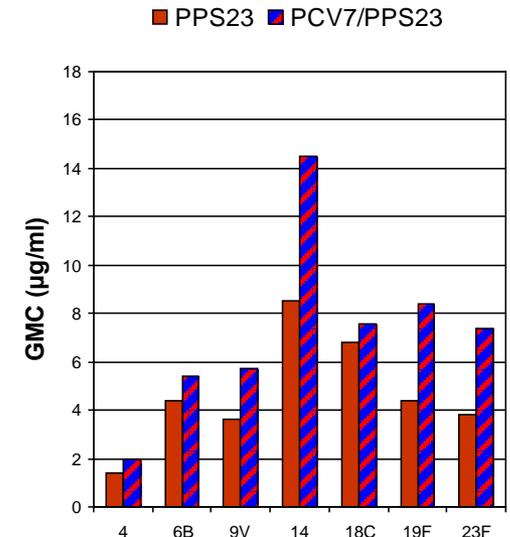
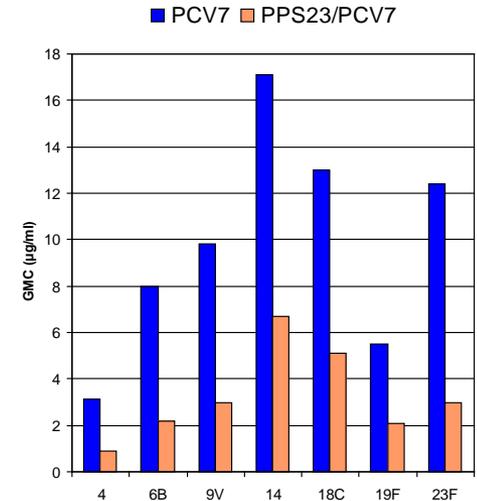
PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

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, 19E, 20, 22F, 23E et 33F

Interactions Vaccin pneumo conjugué/non conjugué

- Une dose de vaccin non conjugué diminue significativement la réponse à une injection ultérieure de vaccin conjugué
- Une administration initiale de vaccin conjugué n'altère pas la réponse à une injection ultérieure de vaccin non conjugué



De Roux, et al, CID, 2008

Vaccination contre le pneumocoque: stratégies dites de « prime-boost »?

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

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

Meilleure réponse immunitaire dans le bras prime-boost

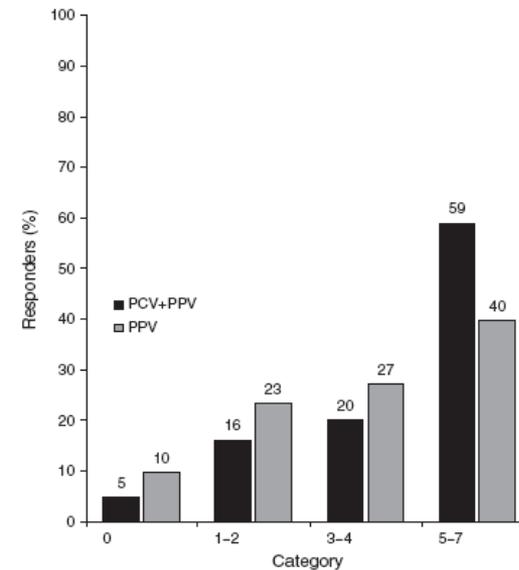


Fig. 2. Proportion of responders defined as patients who had both a twofold increase and a level ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide-specific IgG at week 8, ANRS 114 Trial, 2002–2004. Overall comparison by proportional odds model: $P = 0.005$.

Vaccination pneumo et infection par le VIH

Pour tous les patients:

- une dose de vaccin conjugué 13 valent suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23 valent au moins 8 semaines après le vaccin conjugué

Pour les patients préalablement vacciné par le 23 valent respecter un délai de 3 ans

Intérêt des rappels?

Question 4: Et pour la vaccination contre le pneumocoque: quel(s) vaccin(s) et quel schéma choisir?

- Le vaccin non conjugué (Pneumo 23) qui a démontré son efficacité chez l'immunodéprimé: faux
- Le vaccin non conjugué conjugué suivi du vaccin conjugué (Prévenar 13): faux
- Le vaccin conjugué suivi du vaccin non conjugué un mois plus tard: faux
- Le vaccin conjugué suivi du vaccin non conjugué au moins 8 semaines plus tard: vrai

Question 5: Pour quelles vaccinations et pour quels patients recommandez-vous de contrôler les anticorps à l'issue de la vaccination?

- Pour tous les vaccins et tous les patients
- Pour tous les vaccins chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse à la vaccination
- Uniquement pour la vaccination hépatite B
- Pour la vaccination hépatite A et hépatite B

Question 5: Pour quelles vaccinations et pour quels patients recommandez-vous de contrôler les anticorps à l'issue de la vaccination?

- Pour tous les vaccins et tous les patients: faux
- Pour tous les vaccins chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse à la vaccination : faux
- Uniquement pour la vaccination hépatite B: faux
- Pour la vaccination hépatite A et hépatite B: vrai

Question 6: Deux ans plus tard..... les CD4 sont à 460/mm³ et la charge virale est indétectable

Le patient souhaite partir en Côte d'Ivoire pour 3 semaines.
Quelle est votre attitude?

- Vous lui conseillez de changer de destination car la vaccination fièvre jaune est contre indiquée (ainsi que tous les vaccins vivants atténués en cas d'immunodépression)
- Vous lui prescrivez une dose de Stamaril et de vaccin méningo A,C,Y,W135 conjugué
- Vous l'adressez dans un centre de vaccination internationale avec un courrier précisant son statut immuno virologique
- Vous contrôlez les sérologies hépatites A et B

Vaccins vivants atténués et infection par le VIH

Uniquement si

- CD4 > 200/mm³ (et >14%)
- et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez l'adulte non immun :
 - rougeole,
 - rubéole chez la femme en âge d'avoir des enfants,
 - varicelle,
 - fièvre jaune en cas de séjour en zone d'endémie.

+++ le BCG est contre-indiqué dans tous les cas

Vaccin fièvre jaune chez l'adulte infecté par le VIH

Données rétrospectives: > 450 patients

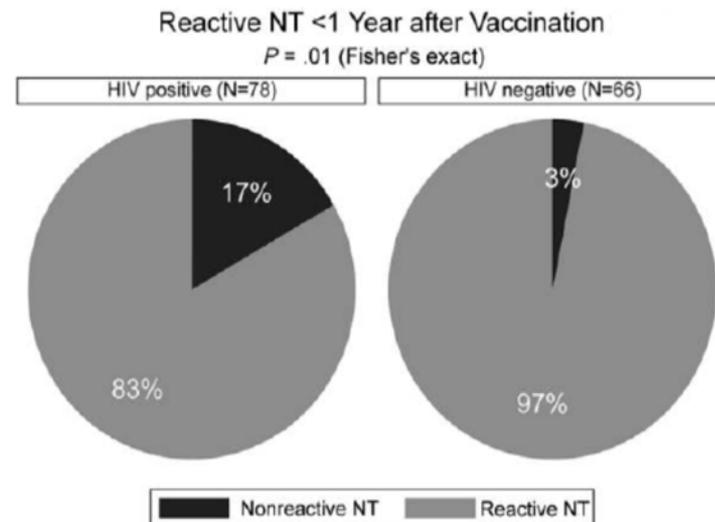
VIH+ vaccinés

- Pas d'augmentation du risque d'effets indésirables graves
- Très peu de données chez des patients < 200 CD4/mm³
- Immunogénicité diminuée

Cohorte suisse: 102 vaccinés

CD4 médian 537 (11-1730), CV indétectable chez 41 patients

- Dans l'année suivant la vaccination 83% ont des ac neutralisants
- À 5 ans: 11 patients ne sont plus protégés



Veit O et al, *Clin. Infect. Dis.* 2009,48 (5): 659-666

Question 6: Deux ans plus tard..... les CD4 sont à 460/mm³ et la charge virale est indétectable. Réponses

Le patient souhaite partir en Côte d'Ivoire pour 3 semaines.
Quelle est votre attitude?

- Vous lui conseillez de changer de destination car la vaccination fièvre jaune est contre indiquée (ainsi que tous les vaccins vivants atténués en cas d'immunodépression) : faux
- Vous lui prescrivez une dose de Stamaril et de vaccin méningo A,C,Y,W135 conjugué : faux
- Vous l'adressez dans un centre de vaccination internationale avec un courrier précisant son statut immuno virologique: vrai
- Vous contrôlez les sérologies hépatites A et B : vrai

Pour en savoir plus

- Rapport du HCSP 2013: Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques
- Recommandations pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH: Rapport d'experts