

Vaccination chez les patients immunodéprimés

DÉCEMBRE 2015

Généralités (1)

- ❖ Risque accru d'infections et notamment infections sévères
- ❖ Risque de survenue de maladie vaccinale si vaccins vivants : **Contre-indiqués**
- ❖ Vaccins polysidiques non conjugués sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée
- ❖ Diminution immunogénicité des vaccins : **schémas spécifiques**
- ❖ Risque accru de certains infections : recommandations spécifiques

Généralités (2)

- ❖ Très peu de données concernant la vaccination chez les patients immunodéprimés
- ❖ Paramètres à prendre en compte
 - ❖ Tolérance du vaccin
 - ❖ Impact sur la maladie sous-jacente
 - ❖ Immunogénicité
 - ❖ Efficacité clinique
- ❖ Peu de données épidémiologiques sur la prévalence des infections à prévention vaccinale dans cette population : balance bénéfice-risque?
- ❖ Etudes cliniques ayant permis les AMM des différents vaccins ont été réalisées chez des personnes immunocompétentes



Extrapolation des données personnes IC

Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

- Vaccins vivants contre-indiqués jusqu' à minimum 2 ans après la greffe
- Schémas de primovaccination
- Utilisation des vaccins pédiatriques (même chez l'adulte) pour diphtérie et coqueluche
- Priorité :
 - **Pneumocoques**
 - ***Haemophilus influenza type b***
 - **Grippe**

❖ Pneumocoques

- Vaccin pneumocoque conjugué 13 valences (Prévenar®) : **3, 4 et 5 mois après la greffe**
- 4^{ème} dose à 12 mois après greffe avec Pneumo 23 ou Prévenar® 13 si GVH

❖ Haemophilus influenzae type b

- **6, 7 et 8 mois après la greffe** (immunogénicité moins bonne avant 6 mois)
- Rappel 18 mois

❖ Grippe (vaccin inactivé)

- Annuellement à vie
- Dès **3 mois post greffe**. Administration d'une seconde dose recommandée 4 semaines après

❖ Papillomavirus

- À partir du **6eme mois post greffe**
- 3 doses de vaccin dès 9 ans

❖ Méningocoque

- Dès **12 à 18 mois post greffe**
- Vaccin méningo B (Bexsero®) à partir de l'âge de 1 an : 3 doses à 1 mois d'intervalle avec 1 rappel à 12 mois
- Vaccin quadrivalent ACYW (Nimenrix, Menveo) : 2 doses espacées de 6 mois

Rappels ?

- Vaccin ACYW : persistance de l'immunité à 5 ans
- Vaccin Méningo B : moins de recul : persistance à 28-33 mois

❖ DTPC

- 3 doses de vaccin combiné à un mois d'intervalle débuté **6 à 12 mois après greffe**
- rappel à 18-24 mois post greffe

❖ Varicelle et ROR

- Au moins 2 ans après la greffe et en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins 3 mois et en l'absence de GVH
- Varicelle : si séronégatifs pour la varicelle
- 2 doses espacées d'au moins 1 mois

❖ Hépatite B

- **6, 7 et 8 mois post greffe**
- Rappel à 18 mois post greffe

Chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne

- ❖ Etude réalisée chez 192 enfants (70% leucémies/lymphomes, 30% tumeurs solides), âge moyen de 6 ans et testées en médiane 15 mois après arrêt chimio et au moins 6 mois après transfusion : absence d'immunité dans 46% cas pour hépatite B, 26% pour oreillons, 25% rougeole, 24% rubéole, 14% tétanos et 7% polio (*Nilsson A et al, Pediatrics 2002*)
- ❖ Respect du calendrier vaccinal
- ❖ Pas de consensus sur la période permettant une protection vaccinale optimale
- ❖ **Grippe et Pneumocoque +++**
- ❖ **Vaccins vivants contre-indiqués pendant chimiothérapie et 6 mois après chimio**

❖ ROR

- Contre-indiqué en cours de chimio et jusqu'à 3 mois après l'arrêt en cas de tumeur solide ou 6 mois en cas d'hémopathie maligne
- Si vaccination complète avant traitement : une dose
- Si pas de vaccination : 2 doses à 1 mois

❖ Varicelle Zona

- Contre-indiqué en cours de chimio
- Vaccination 1 an après chimio si pas d'immunisation
- Systématiquement chez les patients à risque de rechute et sans antécédents

❖ DTPC

- Pas d'indication en cours de chimio
- Une injection à distance : 3 mois (tumeur solide) et 6 mois (hémopathie maligne)
- Si nourrisson : schéma renforcé 3+1 : M2, M3, M4 et rappel 11 mois

❖ **Haemophilus influenzae**

- Pas d'indication en cours de chimio
- Rappel enfants < 5 ans

❖ **Pneumocoques**

- < 2 ans : Prevenar 13 : M1, M2, M3 et M4 et rappel à 11 mois. Dose de Pneumo 23 après l'âge de 2 ans
- 2 à 5 ans: M1, M2 puis Pneumo23 (au moins 2 mois après Prevenar)
- > 5 ans : Prévenar 13 puis Pneumo23 au moins 2 mois après
- Vaccin conjugué à 3 mois après fin chimio

❖ **Méningocoque**

- Méningo C conjugué 3 mois après arrêt chimio : 1 dose
- Pas de recommandations pour Méningo B et ACYW

❖ **Grippe :**

- 2 doses à 1 mois d'intervalle jusqu'à 8 ans (1/2 dose jusqu'à 36 mois)
- 1 injection annuelle à partir de 9 ans

❖ **Hépatite B :**

- Patients à risque
- pendant chimio avec contrôle des anticorps 4 semaines après dernière injection
- 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie : injection de rappel

Patients aspléniques ou hypospléniques

❖ Causes congénitales :

- Drépanocytose+++
- Syndromique ; hétérotaxie avec asplénie (syndrome d'Ivermark)...
- Maladies de surcharge : maladie de Gaucher, maladie de Niemann Pick
- Asplénie isolée congénitale sporadique ou familiale
- Autres hémoglobinopathies : thalassémie, sphérocytose

❖ Asplénies acquises :

Splénectomie chirurgicale

Maladies inflammatoires du tube digestif, maladie de Whipple

Greffe de moelle osseuse notamment en cas de GVH

MAI

Respect recommandations calendrier vaccinal

Grippe, Haemophilus influenzae, pneumocoques, méningocoques

Pas de CI pour les vaccins vivants sauf si DI associé

❖ Pneumocoques

- < 2 ans : Prevenar 13 : M2, M3 et M4 et rappel à 11 mois. Dose de Pneumo 23 après l'âge de 2 ans
- 2 à 5 ans: 2 doses de Prevenar 13 espacées de 8 semaines puis Pneumo23 (au moins 2 mois après Prevenar)

- > 5 ans : 1 dose de Prevenar 13 puis, 1 dose de Pneumo 23 au moins 2 mois après.
si vaccination par Pneumo23, délai mini de 3 ans avant Prévenar 13

❖ Méningocoques

- Méningo C et ACYW :
 - < 1 an : 2 doses méningo C à M2, M4 et rappel à 12 mois avec ACYW
 - > 1 an : 2 doses ACYW espacées de 6 mois

- Méningo B
 - 2 à 5 mois : M2, M3, M4 et rappel entre 12 et 23 mois
 - 6 à 23 mois : 2 doses espacées de 2 mois et rappel au cours de la 2eme année
 - 2 à 10 ans : 2 doses à 2 mois d'intervalle
 - > 11 ans : 2 doses à 1 mois d'intervalle
- Recommandation de vaccination tous les 5 ans avec ACYW

❖ **Haemophilus influenzae b:**

- < 5ans : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois
- Rattrapage : entre 6 et 12 mois : 2 doses et 1 rappel, après 12 mois : une seule dose

❖ **Vaccin grippe** : fortement recommandé

Déficits immunitaires primitifs héréditaires

- ❖ Déficits de l'immunité humorale (50 à 60%)
- ❖ Déficits de l'immunité cellulaire (30 à 40%)
- ❖ Déficits de l'immunité innée (10 à 20%)
- ❖ Pas d'études d'efficacité vaccinale dans la littérature
- ❖ Recommandations reposent sur des avis d'experts

-
- ❖ Vaccins vivants atténués sont **contre-indiqués** en cas de déficit profond de l'immunité cellulaire et déficit de phagocytose
 - ❖ BCG contre-indiqué en cas de déficit de phagocytose
 - ❖ Efficacité des vaccins inactivés ou sous unitaires limitée en cas de perfusion d'immunoglobulines : à discuter au cas par cas selon le DI
 - ❖ Vaccination antigrippale recommandée par le vaccin inactivé

Déficits de l'immunité innée

❖ Granulomatose septique chronique

- ❖ susceptibilité accrue aux bactéries gram+ (staph aureus, Nocardia), gram – (Burkholderia sp...), infections fongiques (Aspergillus), mycobactéries et Actinomyces
- ❖ BCG contre-indiqué
- ❖ ROR autorisé
- ❖ Fièvre jaune : cas par cas
- ❖ Vaccinations selon calendrier vaccinal
- ❖ vaccin grippal inactivé : car risque de surinfection
- ❖ vaccin antipneumococcique
 - ❖ < 2 ans : Prevenar 13 M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappel Pneumo 23 après l'âge de 2 ans.
 - ❖ 2-5 ans : 2 doses Prevenar 13 avec intervalle de 8 semaines et dose de Pneumo 23 au moins 2 mois après 2ème dose
 - ❖ > 5 ans : 1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumo 23 (2 mois entre les 2)

❖ Neutropénies chroniques sévères

- ❖ Risque accru d'infections bactériennes +++ et infections fongiques
- ❖ BCG contre-indiqué, ROR à discuter, Fièvre jaune : cas par cas
- ❖ Vaccinations selon calendrier vaccinal
- ❖ **vaccin grippal inactivé** : car risque de surinfection
- ❖ **vaccin antipneumococcique**
 - ❖ < 2 ans : Prevenar 13 M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappel Pneumo 23 après l'âge de 2 ans.
 - ❖ 2-5 ans : 2 doses Prevenar 13 avec intervalle de 8 semaines et dose de Pneumo 23 au moins 2 mois après 2ème dose
 - ❖ > 5 ans : 1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumo 23 (2 mois entre les 2)

❖ Déficit en facteurs du complément

- ❖ Risque accru d'infections à germes encapsulés
- ❖ vaccins vivants pas CI
- ❖ **Vaccin antigrippal** dès l'âge de 6 mois

- ❖ **Méningo C et ACYW**
 - ❖ 2 – 11 mois : 2 doses M2 et M4 de Méningo C
 - ❖ 1 – 2 ans : 1 injection méningo C puis 2 doses tétravalent à 8 semaines d'intervalle
 - ❖ > 2 ans : 2 doses tétravalent à 8 semaines d'intervalle
- ❖ **Méningo B selon l'AMM**
- ❖ **Vaccin *haemophilus influenzae* type B :**
 - ❖ < 5 ans : cf population générale
 - ❖ > 5 ans : une dose
- ❖ **Pneumocoques**
 - ❖ < 2 ans : Prevenar 13 M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappel Pneumo 23 après l'âge de 2 ans.
 - ❖ 2-5 ans : 2 doses Prevenar 13 avec intervalle de 8 semaines et dose de Pneumo 23 au moins 2 mois après 2ème dose
 - ❖ > 5 ans : 1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumo 23 (2 mois entre les 2)

Déficits de l'immunité humorale

- ❖ DICV, agammaglobulinémie, hyperIgM, déficit sous classe IgG...
- ❖ Vaccins vivants :
 - ❖ Polio , fièvre jaune CI surtout si déficit immunité cellulaire associé
 - ❖ ROR : pas de CI sauf si DI cellulaire
- ❖ Vaccins inactivés pas CI mais efficacité est probablement limitée en particulier chez les patients recevant une substitution en Immunoglobulines
 - ❖ A faire pour les patients n'ayant pas de substitution en immunoglobulines
 - ❖ **Vaccination / germes encapsulés**
 - ❖ **Grippe à faire**
 - ❖ **DTPC, HBV, méningo C**
- ❖ Vaccins polysidiques non conjugués à discuter (Pneumo 23)
- ❖ Immunoglobulines permettent prévention des infections bactériennes sévères et l'altération de la fonction respiratoire mais peu de données sur la protection
- ❖ Si vaccination : à distance d'une perfusion d'Ig (risque de diminution réponse vaccinale)

❖ Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- ❖ Bénéfice non démontré si perfusion d'IG
- ❖ Grippe et Pneumocoques
- ❖ *haemophilus influenza*
- ❖ DTPC, HBV, HAV : idem immunocompétent et évaluation réponse vaccinale
- ❖ BCG CI
- ❖ ROR : couvert par Ig, varicelle au cas par cas

Déficits de l'immunité cellulaire

❖ DICS

- ❖ urgence diagnostique et thérapeutique
- ❖ vaccins vivants CI
- ❖ BCG CI
- ❖ vaccins inactivés sont inefficaces

❖ Déficits immunitaires combinés

- ❖ Anomalies de présentation des Ag, lymphopénie CD4, syndrome hyperIgM lié à l'X, ALPS, Wiskott-Aldrich, syndrome de DiGeorge
- ❖ vaccins vivants CI
- ❖ vaccins inactivés selon profondeur du déficit humoral
- ❖ vaccin antigrippal au cas par cas
- ❖ vaccin antipneumococcique

Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou Inflammatoire chronique

- ❖ Question de la tolérance et de risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination : population moins bien vaccinée / population générale
- ❖ immunogénicité persiste même si pas de données concernant l'efficacité clinique
- ❖ risque de déclenchement d'une poussée de MAI après vaccination jamais confirmé
- ❖ vaccins vivants contre-indiqués
- ❖ Vaccins calendrier vaccinal + Pneumocoques + Grippe
- ❖ Mettre à jour les vaccinations avant mise en place du traitement immunosuppresseur (notamment vaccins vivants)
- ❖ Rappel DTP tous les 10 ans

Vaccins vivants

ROR et varicelle avant traitement

❖ Avant traitement :

- ❖ Au moins 6 sem avant : vaccination varicelle si sérologie négative. Deux doses à 4 semaine d'intervalle
- ❖ 4 sem avant : vaccination ROR, fièvre jaune si voyages ultérieurs envisagés

❖ Pendant corticothérapie :

- ❖ CI des vaccins vivants si posologie > 2mg/kg (ou 20mg par jour si >10kg)

❖ Pendant immunosuppresseur ou biothérapie :

- ❖ pas de vaccins vivants

❖ Après : minimum 3 mois

❖ Produits sanguins :

- ❖ Délai entre administration produits sanguins (labiles ou MDS) et vaccin vivant : si vaccin en 1^{er} : 2 semaines, si PS en 1^{er} : plusieurs mois

Vaccins inactivés et sous-unitaires

❖ **DTPC**

- ❖ Schéma renforcé par 3 injections : M2, M3, M4 et rappel 11 mois
- ❖ Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans (DTPC) et tous les 10 ans (DTP)

❖ **Haemophilus influenzae :**

- ❖ Schéma renforcé par 3 injections avec vaccin combiné M2, M3, M4 et rappel 11 mois

❖ **Hépatite B :**

- ❖ Même recommandation que population générale

❖ **Méningocoque conjugué :**

- ❖ Méningocoque C : même recommandation que population générale
 - ❖ 2-11 mois : 2 doses à 2 mois et rappel au cours de la 2eme année
 - ❖ > 12 mois : 1 dose
- ❖ Méningocoque B : personne à risque
- ❖ Méningocoque ACYW si asplénie, déficit en complément et properdine, eculizumab

❖ **Pneumocoque** : recommandé chez tous les patients

❖ < 2 ans : Prévenar 13 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Pneumo 23 après l'âge de 2 ans

❖ 2-5 ans : 2 doses de Prévenar 13 avec intervalle de 8 semaines puis 1 dose de Pneumo23 au moins 2 mois après la 2eme dose

❖ > 5ans : 1 Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumo23 au moins 2 mois après la dose de Prevenar 13

❖ **Papillomavirus** : même reco que population générale

❖ **Grippe** : tous les patients

❖ **Hépatite A** : même reco que population générale

Méningo B : BEXSERO

« Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets dont la réponse immunitaire est altérée. Chez les patients immunodéprimés, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse suffisante en anticorps protecteurs. »

❖ Indication : : Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B.

❖ Posologie

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois ^a	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12 et 15 mois ^{b,c}
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi ^d
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi ^d

❖ CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I. Prix Public : 88,43 € (TTC),

Remb. Séc. Soc. 65% pour les seules indications suivantes : prévention des infections invasives méningococciques (IIM) par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir:

1/ Personnes à risque élevé de contracter une IIM: ayant un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS); ayant un déficit en properdine; ayant **une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques;**

2/ Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques prévues dans l'instruction No DGS/R1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Co-administrations Bexsero

Diphthérie

Tétanos

Polio inactivée

Coqueluche acellulaire

Haemophilus influenzae type b

Hépatite B

Pneumocoque

ROR

varicelle

Méningo ACYW135 : Nimenrix, Menveo

- ❖ Indication : immunisation active des enfants (à partir de 2 ans pour Menveo, 1 an pour Nimenrix), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.
- ❖ Remboursement : déficit en fraction terminale du complément, traitement anti-C5 (eculizumab), déficit en properdine ou asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ❖ Si vaccin polysidique non conjugué A + C, un délai de trois ans est recommandé avant de la vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué.

- ❖ Posologie : 1 dose de 0,5 ml (rappel à 5 ans?)
- ❖ Co-administrations :
 - ❖ vaccin monovalent et vaccin combiné de l'hépatite A et de l'hépatite B,
 - ❖ fièvre jaune,
 - ❖ vaccin tétanique, diphtérique et coquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap
 - ❖ le vaccin quadrivalent papillomavirus humain (Types 6, 11, 16 et 18), recombinant (HPV)

Vaccination de l'entourage familial et personnels de santé

- ❖ Entourage immédiat :
 - ❖ Grippe
 - ❖ varicelle si pas d'ATCD et si sérologie négative
 - ❖ rotavirus
 - ❖ méningo B et ACYW : entourage des patients traités par eculizumab ou porteur d'un déficit en properdine ou en fraction terminale du complément
 - ❖ Attention si vaccins vivants dans entourage d'un patient ayant un DICS ou greffe de cellules souches hématopoiétiques : éviter contact pendant au moins 1 semaine
- ❖ Personnel soignant
 - ❖ ROR : 2 doses pour les personnels nés après 1980 ou 1 dose si né avant 1980
 - ❖ Coqueluche : 1 dose à l'occasion des rappels
 - ❖ Grippe
 - ❖ Varicelle : 2 doses (si pas d'ATCD)

Bibliographie

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations décembre 2014. Haut conseil de la Santé Publique.

Hoptimal consulté en décembre 2015.

Calendrier vaccinal 2015

Recommandations IDSA 2013.

Comment vacciner les immunodéprimés. O. Delaunay. 2014