

#Vaccins

Solen Kernéis

**Equipe Mobile d'Infectiologie
Hôpitaux Universitaires Paris Centre-Site Cochin
Université Paris Descartes**

**Réunion du Club des Jeunes Néphrologues
16 mars 2018**

Spécificités de la vaccination du sujet immunodéprimé

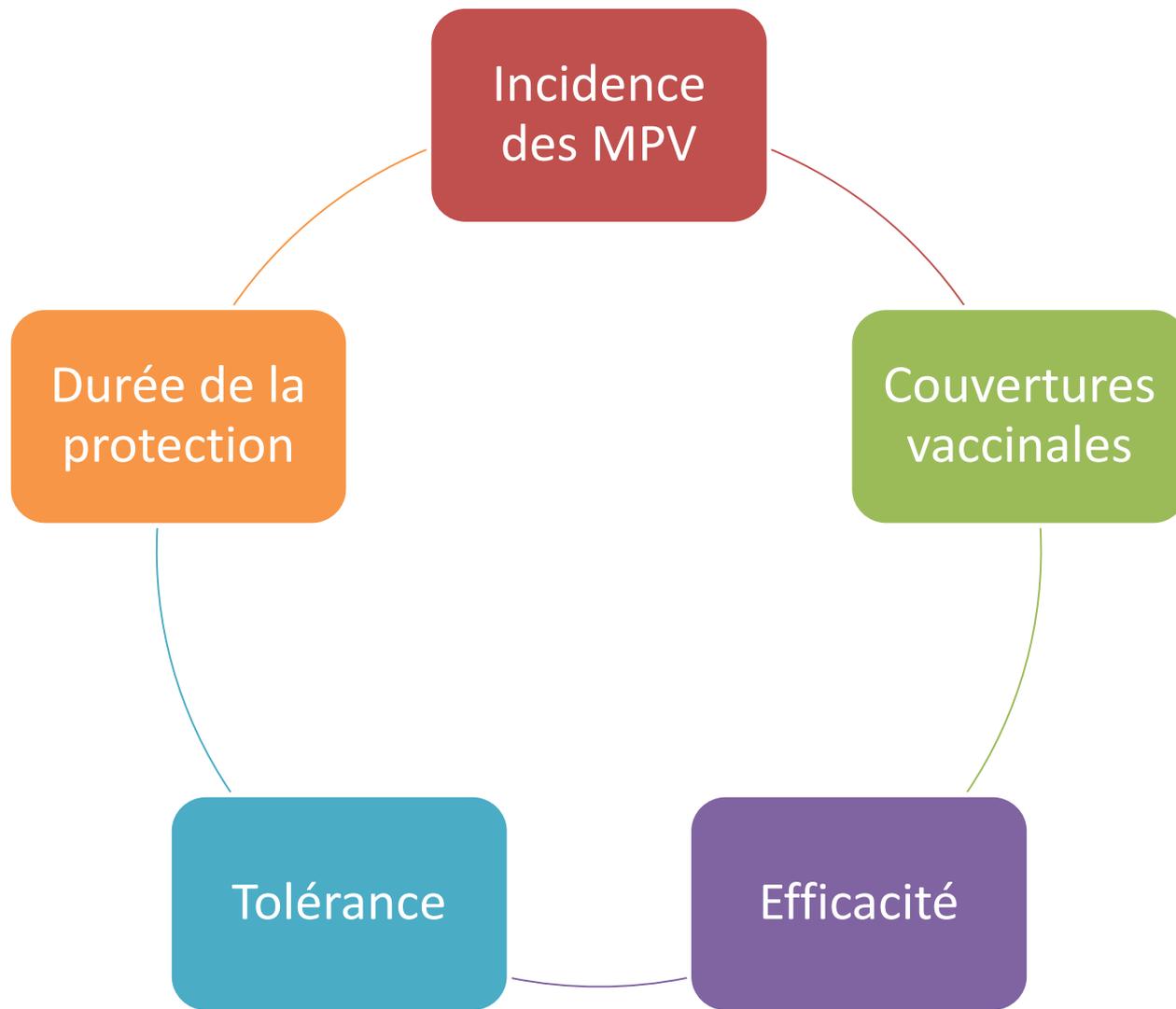
Innocuité

- Risque de maladie vaccinale avec les vaccins vivants?
- Aggravation de la pathologie sous-jacente: rejet d'organe, aggravation d'une maladie auto-immune, VIH?

Efficacité

- Réponses immunologiques post-vaccinales?
- Protection clinique?
- Persistance à long terme de la protection





Incidence des MPV?

Grippe	Incidence plus élevée de complications pulmonaires et extra-pulmonaires et risque de rejet du greffon.
Hépatite B	Risque plus élevé de passage à la chronicité et évolution plus rapide vers la cirrhose et l'hépatocarcinome que chez l'adulte sain
Varicelle et zona	Varicelle : risque important d'hospitalisation et de maladie sévère chez les enfants transplantés Zona : Incidence augmentée chez les adultes transplantés d'organe solide en comparaison à la population générale, notamment dans l'année suivant la greffe
Rougeole	Risque de formes sévères, notamment encéphalitiques chez le patient transplanté rénal
Pneumocoque	Infections invasives à pneumocoque plus fréquentes chez le patient transplanté d'organe solide que dans la population générale : 28/1000 PA chez les transplantés rénaux contre 0,24/1000 PA dans la population générale
HPV	Incidence de l'infection par les papillomavirus humains environ 17 fois plus élevée chez les patients transplantés d'organe solide que dans la population générale. Risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales

→ La grande majorité des maladies à prévention vaccinale sont plus fréquentes et plus sévères chez les immunodéprimés, notamment les transplantés d'organe

Tolérance

**Peut-on utiliser les vaccins vivants atténués
chez les sujets immunodéprimés?**

Case Report

Disseminated vaccine-strain varicella as initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome: A case report and review of the literature

Ryan C. Maves^{a,b,c,*}, Michael S. Tripp^{a,c}, Trevor G. Dell^d, Jason W. Bennett^{d,e},
Jaspal S. Ahluwalia^{d,f}, Cindy Tamminga^{a,g}, James C. Baldwin^h, Clarise Rivera Starr^h,
Michael D. Grinkemeyer^h, Michael P. Dempsey^{a,h}



De principe, les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les immunodéprimés, mais...

Quelques données d'administration de vaccins vivants chez les patients transplantés d'organe solide

– Varicelle

- Quelques études chez des enfants transplantés rénaux ou hépatiques
 - Bon profil de tolérance, pas d'EI grave.
 - Taux de réponse ~66-100%. Maintien des Ac à 2 ans.
 - Pas de données d'efficacité clinique

Zamora, Pediatr Nephrol 1994

Chaves, Pediatr Transplant 2005

Weinberg, Am J Transpl 2006

Posfay-Barbe, Am J Transplant 2012

– Fièvre jaune

- 1 étude brésilienne rétrospective auprès de 135 transplantateurs
- 19 cas rapportés de vaccination FJ post-transplantation (exclusivement des revaccinations+++)
- Aucun effet indésirable sévère rapporté

Azevedo Transplant Infec Dis 2011

Recommandations françaises



Calendrier
des vaccinations
et recommandations
vaccinales 2017

Vaccins contre-indiqués	
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none">• BCG• Fièvre jaune⁸• Grippe vivant atténué• ROR⁸• Varicelle⁸

Corticoïdes : Envisageables si:

Durée de la corticothérapie <15 jours ou

Posologies ≤ 10 mg/j d'équivalent-prednisone

(ou ≤ 2 mg/kg/j chez l'enfant et < 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg)

Bolus de corticoïdes → CI Vaccination par VVA durant les trois mois qui suivent

En l'état actuel des connaissances, tous les vaccins vivants sont **contre-indiqués** chez les patients transplantés d'organe solide et chez les candidats dans les 4 semaines précédant la transplantation

Effacité

Tolérance

Quelle est l'innocuité et l'efficacité des adjuvants chez les sujets immunodéprimés?

Adjuvants

- « Adjuvare » = aider, assister. Substance capable d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immune dirigée contre un antigène, administré simultanément
- Capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi

Adjuvants AS03 et MF59 du vaccin pandémique antigrippal

Taux de séroconversion après vaccination:

24%	N=121	Virion fragmenté non adjuvanté	<i>Morelon 2010</i>
37%	N=25	Virion entier non adjuvanté	<i>Lagler Vaccine 2011</i>
52-65%	N=29	Adjuvanté AS03	<i>Manuel CID 2011</i>
73%	N=368	Adjuvanté AS03 MF59	<i>Cordero Am J Transplant 2011</i>
81%	N=82	Adjuvanté AS03	<i>Felldin Transplant Intern 2011</i>

Adjuvants de l'immunité et risque de rejet chez le transplanté d'organe

→ Pas d'incidence du vaccin monovalent H1N1 adjuvanté (AS03) sur le risque de rejet

- 151 transplantés rénaux (*Katerinis Am J Transplant 2011*)
- 216 transplantés poumon, cœur, foie, rein, pancréas (*Siegrist, Antivir Ther 2012*)
- 60 transplantés cardiaques (*Schaffer Am J Transplant 2011*)

→ En revanche, plusieurs études montrent l'effet délétère de la grippe sur le risque de rejet

Duchini, Liver Transpl 2000
Rubin, Transpl Infect Dis 2002

Efficacité

**Quelle est l'immunogénicité et l'efficacité
des vaccins inactivés chez les sujets
immunodéprimés?**

- Pour tous les vaccins, l'immunogénicité est altérée chez les personnes immunodéprimées par rapport aux sujets immunocompétents
- Facteurs prédictifs de mauvaise réponse:
 - Age (>40 ans), tabagisme
 - Chez les PVVIH: charge virale détectable au moment de la vaccination+++ CD4 au moment de la vaccination, nadir de CD4
 - Transplantés: utilisation de MMF

Altération des réponses immunologiques post-vaccinales

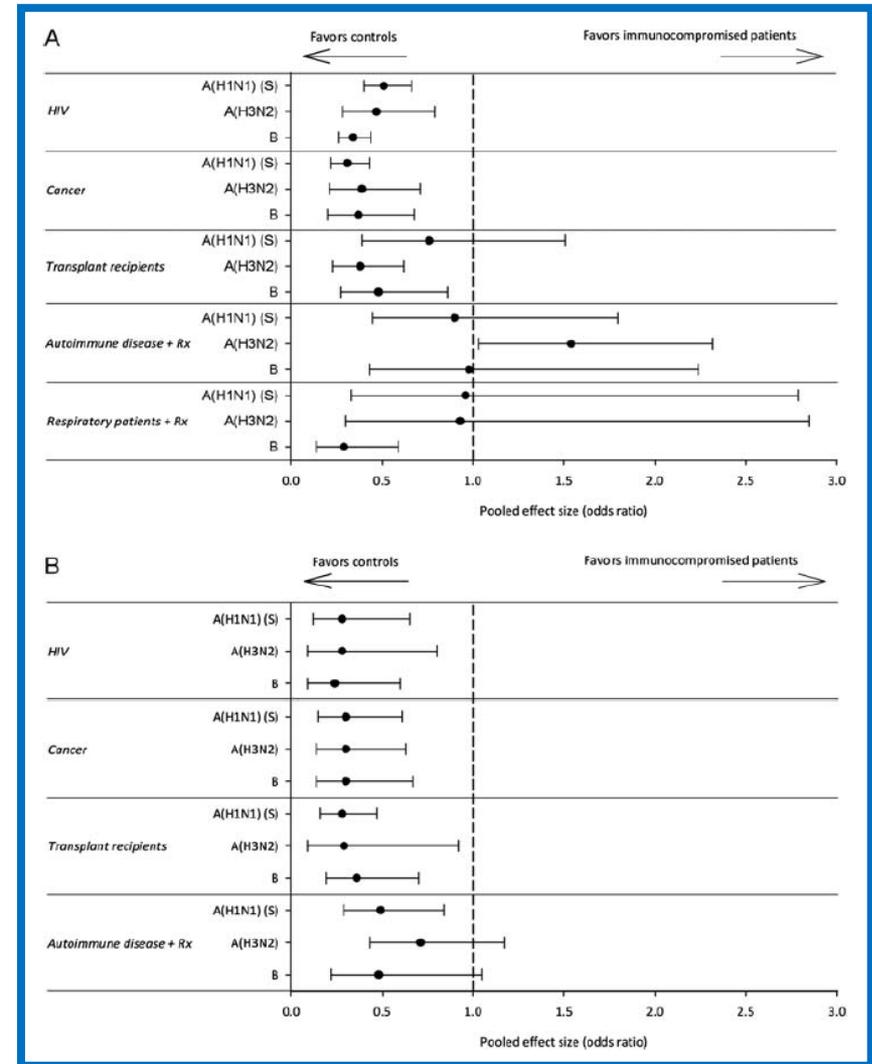
Antigène	Réponse chez immunocompétents*	Réponse chez transplantés*	Taux d'anticorps chez transplantés vs immunocompétents
Influenza	60 – 90%	8 – 36%	Réduit
Tétanos	100%	85%	Réduit d'environ 2/3
Diphtérie	95 -98%	90%	Réduit d'environ 2/3
Poliomyélite	>90%	91%	Normal
Hépatite A	100%	70%	Réduit
Hépatite B	>90%	40%	Réduit

* Pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps au dessus du seuil protecteur

Exemple de la Grippe

Seroconversions (titre x 4)

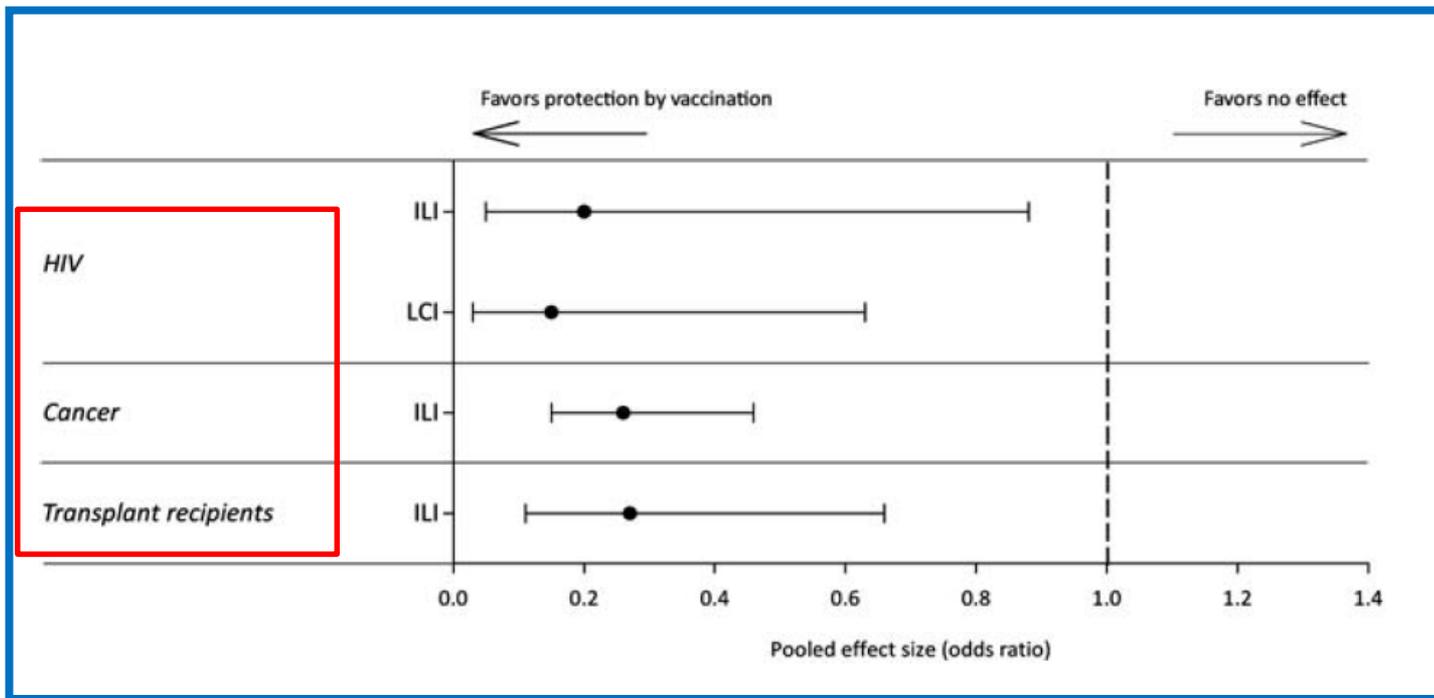
Seroprotection: titre > 1/40^e



Beck J Infect Dis 2012

→ Immunogénicité plus faible que chez l'immunocompétent

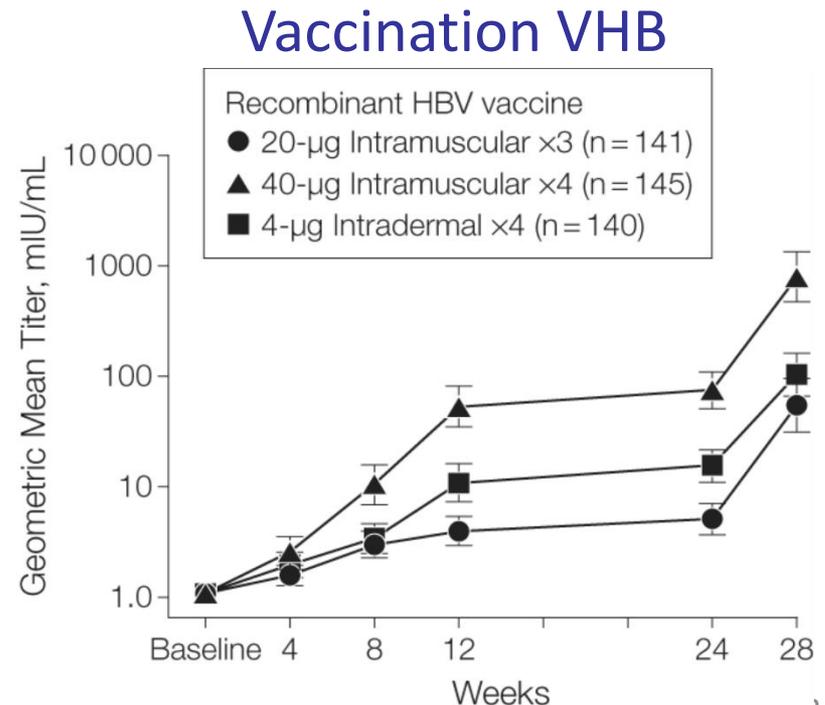
Exemple de la Grippe



→ Mais efficacité clinique démontrée dans certaines populations

Comment améliorer l'immunogénicité?

- Vacciner AVANT le début de l'immunosuppression
- Augmenter les doses d'antigène administré
- Améliorer la présentation de l'antigène
 - Voie intradermique
 - Nouveaux adjuvants
 - Nouveaux vaccins

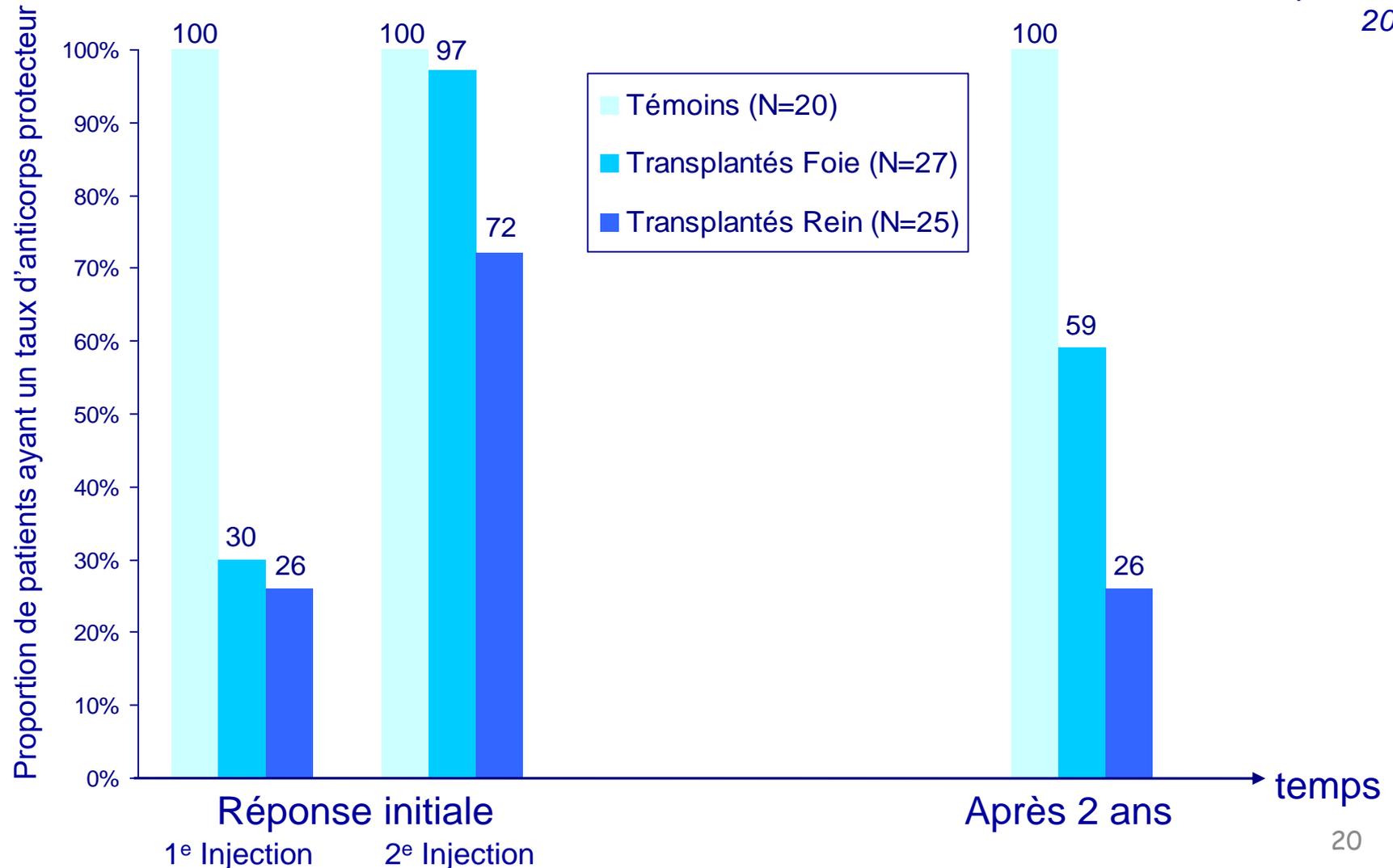


Durée de la
protection

Faut-il faire des rappels vaccinaux plus fréquents chez les sujets immunodéprimés?

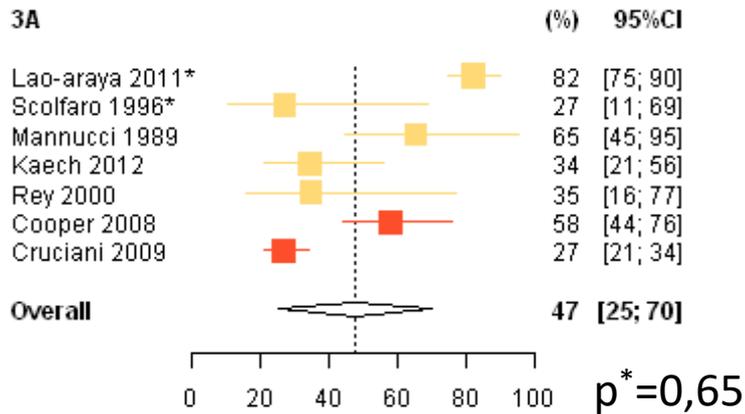
Raccourcissement de la durée de la protection: exemple de l'hépatite A

Günther, Transplantation
2001

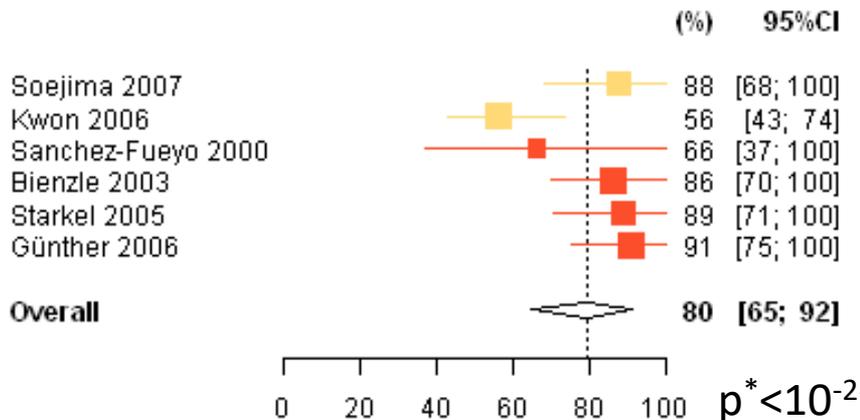


Vaccin contre l'hépatite B: Prédictions à 2 ans

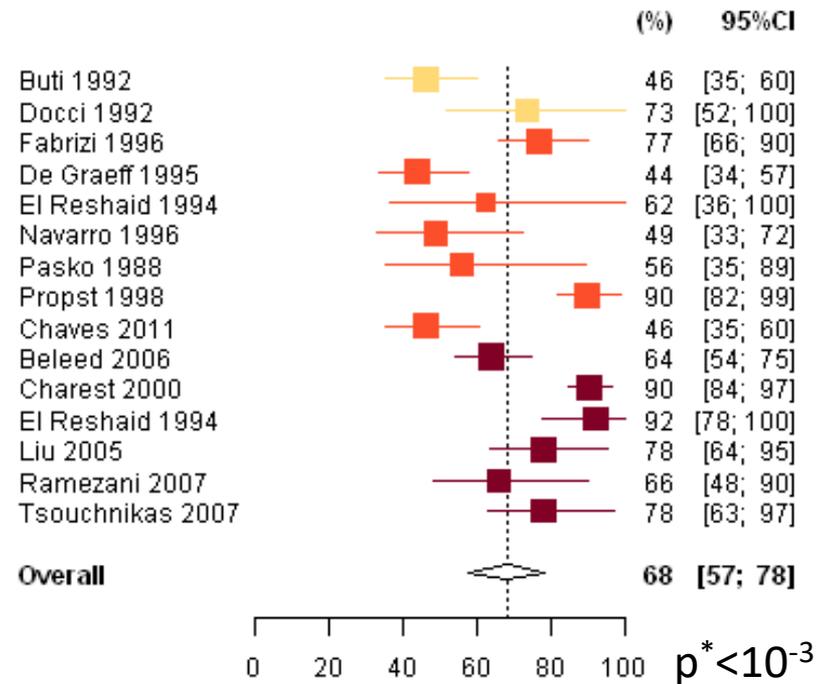
Sujets VIH+



Transplantés hépatiques



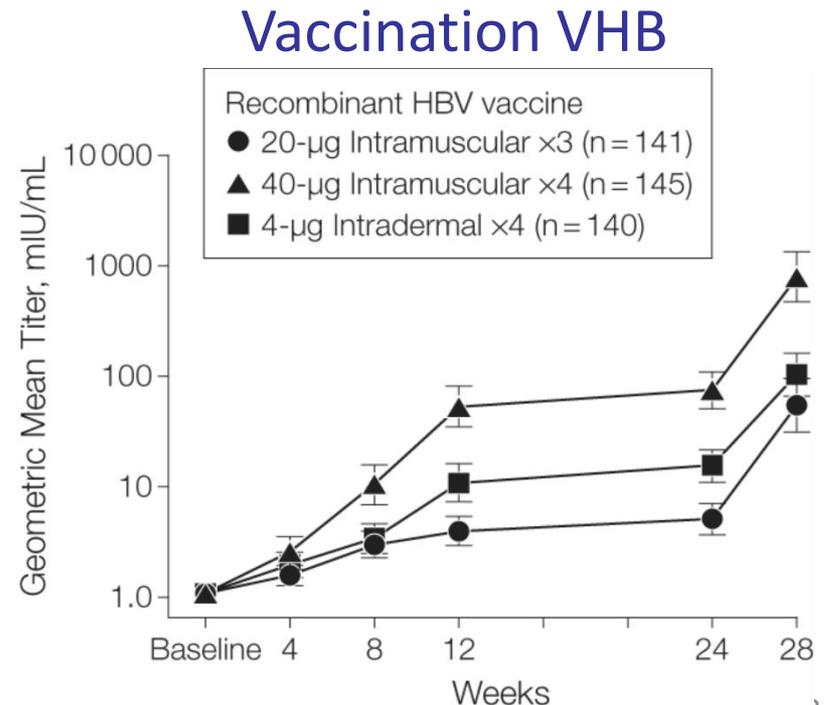
Hémodialysés



*Comparaison des schémas vaccinaux, test de tendance

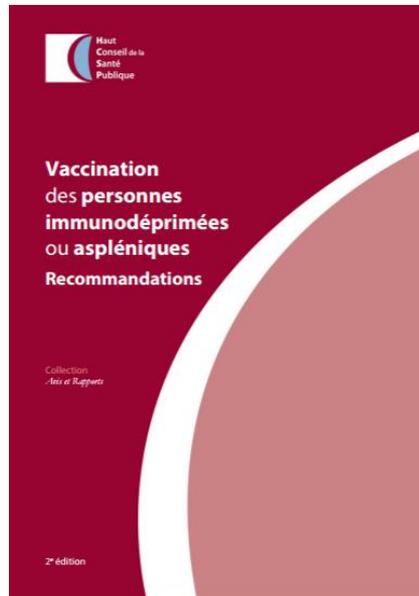
Comment améliorer l'immunogénicité?

- Vacciner AVANT le début de l'immunosuppression
- Augmenter les doses d'antigène administré
- Améliorer la présentation de l'antigène
 - Voie intradermique
 - Nouveaux adjuvants
 - Nouveaux vaccins



Recommandations

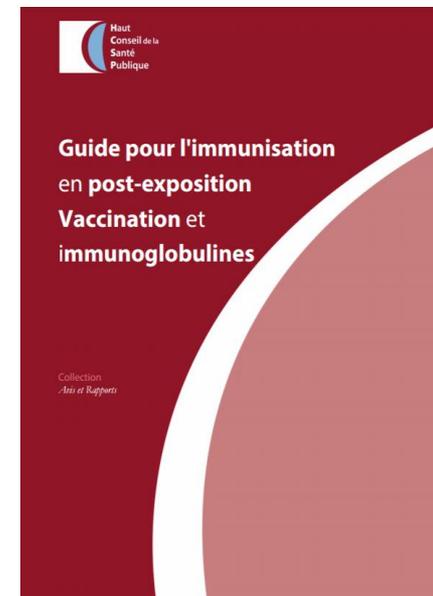
2014



2017



2016



Post-exposition

- Vaccination post-exposition
 - Indiquée pour VHA, VHB, Méningo, Rage, Tétanos si vaccination non à jour
 - Rougeole et Varicelle : contre-indiqués chez les ID car vaccins vivants
 - Coqueluche, oreillons : mise à jour des vaccinations en collectivité
 - Dans les 5 jours en général
- Immunoprophylaxie passive par Ig, notamment en cas de CI au vaccin
 - Ig spécifiques disponibles en France : Hépatite B, Rage, Tétanos, Varicelle
 - Ig polyvalentes : Rougeole
 - En cas de CI au vaccin (Varicelle, Rougeole) ou en association au vaccin (VHB, Rage, Tétanos)

En pratique

- **Vacciner au moment optimal**

- Avant la transplantation+++ (meilleure efficacité et seule possibilité pour les vaccins vivants)
- Le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie de fond

- **Eviter les vaccinations dans les 6 mois post-transplantation** (période d'immunodépression maximale)

- **Contre-indiquer les vaccins vivants** sauf dans certaines situations (corticothérapie courte ou faible dose, avant la transplantation)

- Pour tous les transplantés et candidats à la transplantation :

- Mise à jour du calendrier vaccinal
- Grippe (vaccin inactivé), Pneumocoque (PCV13 puis PPV23), Hépatite B, HPV

- Hépatite A, méningocoque ACYW, méningocoque B en fonction du contexte

En pratique

- **Rappels vaccinaux plus fréquents** que dans la population générale
- Préparer ses voyages à l'avance pour pouvoir effectuer le nombre suffisant d'injections (hépatites A et B)
- Penser à proposer une **sérologie** si atcd de vaccination en cas de contre-indication à une nouvelle injection (vaccins vivants++)
- Proposer un contrôle de l'immunité post-vaccinale pour les hépatites A et B
- Entourage:
 - Entourage immédiat: grippe saisonnière, varicelle si non immun
 - Personnel soignant: ROR, coqueluche, grippe saisonnière, varicelle si non immun
 - Contre-indiquer le contact avec un immunodéprimé en cas de rash post-vaccination contre la varicelle
 - Grippe nasale, polio orale, variole strictement contre-indiqués dans l'entourage des patients immunodéprimés

Vaccins vivants

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-greffe	Recommandations et schémas de vaccination en post-greffe*
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG 	<p>Contre-indiqué</p>	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rougeole-oreillons-rubéole 	<p>Pour les patients non immuns dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe. Schéma identique à celui de la population générale.</p>	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Varicelle 	<p>Pour tous les patients n'ayant pas eu la varicelle et dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : - 2 doses espacées de 4-8 semaines. <p>Chez la femme en âge de procréer : test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin.</p>	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rotavirus 	<p>Non recommandé</p>	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grippe saisonnière (vaccin vivant, par voie nasale) 	<p>Pour l'enfant en l'absence d'immunosuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 doses en cas de primo-vaccination entre les âges de 2 et 8 ans, administrées à 1 mois d'intervalle. - 1 dose entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels. 	<p>Contre-indiqué</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fièvre jaune 	<p>Uniquement pour les patients sans immunosuppresseur La vaccination peut être effectuée avant la transplantation, en particulier chez les sujets originaires de zone d'endémie qui pourraient être amenés à voyager dans leur pays d'origine après la greffe. Schéma : 1 injection avec contrôle de la réponse anticorps.</p>	<p>Contre-indiqué</p>

DTPCoq-Hib - Recommandations

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-greffe	Recommandations et schémas de vaccination en post-greffe*
<p>VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES</p> <p>➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPaC)</p> <p>➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p> <p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p> <p>Chez l'adulte, rappel dTP tous les 10 ans.</p> <p>En cas de voyage dans des pays à risque de diphtérie, des rappels plus rapprochés peuvent être proposés après dosage des titres résiduels d'anticorps.</p> <p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>

Hépatite B

Immunogénicité diminuée chez l'insuffisant rénal, le patient cirrhotique et surtout en cas de primo-vaccination après la transplantation

Loinaz, Hepatogastroenterology 1997

Lefebure, Vaccine 1993

<p>➤ Hépatite B</p>	<p>Pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB, le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique.</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination.</p> <p>En cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale :</p> <p>Chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois.- <p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none">- 3 injections à 40µg espacées d'un mois et 4^{ème} double dose à 6 mois.	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB à partir du 6^{ème} mois post-greffe.</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs <10 mUI/ml.</p> <p>Chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois. <p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none">- 3 injections à 40µg espacées d'un mois et 4^{ème} double dose à 6 mois.
---------------------	---	--

+ contrôle sérologique annuel des marqueurs

Ac HBs<10 → 1 dose de rappel

J0 M1 M2 M6

Hépatite B – Cas particuliers

- Non répondeurs :
 - 2 double doses supplémentaires
 - Si non réponse → Contrôle annuel des marqueurs
- Profil Ac anti HBc isolés :
 - Faire une dose simple de vaccin puis doser les Ac anti HBs
 - >10 : ok (réponse anamnesticque)
 - < 10 : dosage ADN VHB. Si indétectable : vaccination
- Schémas de vaccination accélérés (pré-transplantation)
 - Engerix : J0-J7-J21-M12
 - Genhevac : J0-J10-J21-M12

Méningocoque - Recommandations

<p>➤ Méningocoque conjugué</p>		
<p>- Méningocoque C</p>	<p>Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose.</p>	<p>Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose.</p>
<p>- Méningocoque B</p>	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.</p>	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.</p>

→ Asplénie, déficit complément ou properdine, traitement anti-C5A, HSCT

<p>- Méningocoque A,C,Y,W</p>	<p>Dès l'âge autorisé par les AMM (1 an pour le Nimenrix® et 2 ans pour le Menvéo®), si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; <p>Schéma à 2 doses espacées de 6 mois</p>	<p>Dès l'âge autorisé par les AMM (1 an pour le Nimenrix® et 2 ans pour le Menvéo®), si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; <p>Schéma à 2 doses espacées de 6 mois</p>
--------------------------------------	--	--

→ Asplénie, déficit complément ou properdine, traitement anti-C5A, HSCT, voyageurs

Pneumocoque

➤ Pneumocoque

Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes)

Schéma vaccinal :

Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans :
vaccination par le vaccin conjugué 13-valent :
schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.
Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera
administrée après l'âge de 2 ans.

Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)

vaccination par 2 doses de vaccin conjugué
13 valent administrées avec un intervalle de
8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique
23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose
de vaccin conjugué 13-valent.

Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :

1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose
de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois
après la dose de vaccin 13-valent*.

Prevnar puis Pneumo23 à 2 mois d'intervalle

Respecter un délai de 3 ans minimum entre le dernier Pneumo23 et une injection de Prevnar
Et de 5 ans entre deux Pneumo23

Grippe, HPV

<p>➤ Papillomavirus humains</p>	<p>Recommandé Chez la jeune fille dès l'âge de de 9 ans et jusqu'à 19 ans avec un schéma à 3 doses.</p> <p>Chez le garçon à partir de l'âge de 9 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans, avec le vaccin quadrivalent et un schéma à 3 doses.</p>	<p>Recommandé Chez la jeune fille dès l'âge de l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans avec un schéma à 3 doses.</p> <p>Chez le garçon à partir de l'âge de 9 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans, avec le vaccin quadrivalent et un schéma à 3 doses.</p>
<p>➤ Grippe saisonnière (vaccin inactivé, injectable)</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) Schémas vaccinaux :</p> <p>Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 doses en cas de primo-vaccination jusqu'à l'âge de 8 ans, à 1 mois d'intervalle ; - 1 injection annuelle à partir de l'âge de 9 ans et pour les rappels. <p>Chez l'adulte 1 injection annuelle.</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) Schémas vaccinaux :</p> <p>Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 doses en cas de primo-vaccination jusqu'à l'âge de 8 ans, à 1 mois d'intervalle ; - 1 injection annuelle à partir de l'âge de 9 ans et pour les rappels. <p>Chez l'adulte 1 injection annuelle.</p>

Hépatite A

<p>➤ Hépatite A</p>	<p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique :</p> <ul style="list-style-type: none">- en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ;- chez les patients à risque d'exposition : HSH et toxicomanes intraveineux et en cas de voyages en zone d'endémie. <p>Schéma : 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois.</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^{ème} injection).</p>	<p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique :</p> <ul style="list-style-type: none">- en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ;- chez les patients à risque d'exposition : HSH et toxicomanes intraveineux et en cas de voyages en zone d'endémie. <p>Schéma : 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois.</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^{ème} injection).</p>
---------------------	---	---