La vaccination de l'immuno-déprimé non VIH

N. Viget
DUACAI 19/03/2021

Les immuno-déprimés

- Nombre croissant de patients
  - Chimiothérapies pour tumeurs d'organe solide ou pathologies hématologiques
  - transplantations d'organes solides
  - Immunosuppresseurs, immunomodulateurs, biothérapies pour maladies auto-immunes, inflammatoires digestives ou rhumatismales
  - Greffes de cellules souches hématopoietiques: allo/auto greffes, cordon
  - Autres: cirrhose, insuffisance rénale chronique, déficits immunitaires primitifs, asplénie

IS et Biothérapies: nombre croissant, nouvelles molécules, nouvelles cibles

- **Les corticoïdes**

- **Les IS dit classiques :**
  - azathioprine,
  - methotrexate,
  - cyclophosphamide,
  - Mycophenolate,
  - mofetil,
  - sulfasalazine,
  - glatiramère,
  - leflunomide,
  - interferon,
  - tériflunomide,
  - diméthylfumarate.

- **Les biothérapies :**
- - anti-TNF:
  - infliximab (IFX)
  - étanercept (ETN)
  - adalimumab (ADA)
  - certolizumab pegol (CTZ)
  - golimumab (GOL)

  -anticorps monoclonal humanisé anti-IL6:
  tocilizumab (TCZ) t sarilumab

  -anticorps monoclonal chimérique anti-CD20:
  rituximab (RTX) et ocrelizumab

  -protéine de fusion composée de la partie extracellulaire du CTLA-4:
  - abatacept (ABA)

  - anticorps monoclonal humain anti-sous-unité p40 (sous-unité commune aux cytokines IL-12 et IL-23):
  - ustékinumab

  -anticorps monoclonal humain anti-IL-17A:
  - secukinumab

  - anticorps anti-Blyss (ou BAFF):
  - belimumab

  - anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand:
  - dénosumab

Biothérapies: nombre croissant, nouvelles molécules, nouvelles cibles

Tableau 2 : Les quinze biothérapies des rhumatismes inflammatoires de l'adulte en France au 2 novembre 2018

Les DCI sont entre parenthèses et sans majuscule	PR	SPA	RP	PRIX €
REMICADE® (Infliximab), Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessli	+	+	+	100 mg : Rémicade 114 ; Inflectra 115
ENBREL® (etanercept), Benepali, Lifmior, Erelzi	+	+	+	25 mg Enbrel 78; 50mg Benepali :147
HUMIRA® (adalimumab), Amgevita, Imraldi, Bioepis, Cyltezo, Halimatoz, Hulio	+	+	+	2x 40 mg :658 ; Hyrimoz : 502
SIMPONI® (golimumab)	+	+	+	50 mg :778
CIMZIA® (certolizumab)	+	+	+	2 x 200 mg : 773
ORENCIA® (abatacept)	+		+	250 mg IV: 313;4 x 125 mg s/cut :923
ROACTEMRA® (tocilizumab) (IL-6)	+			105 (80 mg IV); 263 (200 mg IV); 526 (400 mg IV); 991 (s/cut 4 seringues)
STELARA (ustekinumab) (IL-12, IL-23)			+	45 mg: 2135
OTEZLA® (apremilast) (PDE4)			+	56 cp: 614
COSENTYX® (sécukinumab) (IL-17A)		+	+	1 seringue ou stylo : 588
OLUMIANT® (baricitinib) (JAK 1 et 2)	+			24 cp: 735
XELJANZ® (tofacitinib) (JAK)	+		+	56 cp : 735
MABTHERA® (rituximab),Truxima, Rixathon	+			100 mg Mabthera: 213; Truxima: 166; Rixathon id
KEVZARA® (sarilumab) (IL-6)	+			2 seringues: 849
TALTZ® (IL-17) (ixekizumab)			+	80 mg: 979

Gilles BOUVENOT*

Bull. Acad. Natle Méd., séance du 13 novembre 2018
Version prépresse mise en ligne le 14/11/2018

Les immuno-déprimés

- Risque accru d'infections, et d'infections sévères avec mise en jeu du pronostic vital
- Risque de survenue de maladie vaccinale après vaccins vivants: contre-indiqués
- Diminution immunogénicité des vaccins: schémas spécifiques
- Risque accru certaines infections: recommandations spécifiques prophylaxie

Population sous vaccinée

- Couverture vaccinale chez des patients en attente de transplantation hépatique (76 patients, monocentrique)
  - 26% à jour dTP
  - 13% vaccin pneumocoque mais 2,6% les 2 doses
  - 28% à jour vaccin grippe
  - Sérologies negatives VHA, VHB, varicelle (7%), rubeole, oreillons, rougeole
  - 147 vaccins pdt la semaine d'hospitalisation d'évaluation pour inscription sur liste de greffe

Antonini
MMI 2017

Population sous vaccinée

- Étude française : questionnaire en ligne association de malades immunodéprimés : groupe AVNIR
  - 199 patients suivis pour MICI dont 123 sous ttt IS
  - 38% déclaraient être vaccinés pneumocoque
  - 34% déclaraient vaccination grippe
  - 58% des patients estimaient ne pas être assez informés sur la vaccination
  - Opinion sur la vaccination : 49% favorable et 27% plutot favorable
  - Parmi les facteurs associés à la couverture vaccinale: le 1er= recommandation d'un professsionnel de santé

Loubet
Dig Liv Dis 2018

Population sous vaccinée

- Étude française HEMAVAC couverture vaccinale chez les patients d'hématologie en cours de chimiothérapie (207 patients, multicentrique)
  - 43% déclaraient un carnet de vaccination mais 25% carnet disponible
  - 51% déclaraient être à jour dTP: 60% sur le carnet
  - 14,5% déclaraient vaccin pneumocoque : 2% schema complet sur le carnet
  - 41% déclaraient vaccin grippe annuel
  - 75% des patients : la vaccination est importante; 50% médecin généraliste pour la mise à jour, 22% hématologue

Janssen
MMI 2017

Population sous vaccinée

- Étude française vaccination pneumocoque chez des patients à risque hospitalisés, monocentrique

Répartition par situation à risque	Nombre de patients inclus (couverture vaccinale en %)
VIH	2 (100)
Insuffisance respiratoire (asthme, BPCO)	10 (40)
Insuffisance cardiaque	9 (11)
Hépatopathie d'origine alcoolique ou non	6 (33)
Antécédent de pneumopathie communautaire	9 (33)
Maladie auto-immune traitée par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	8 (75)
Chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	20 (10)
Âge > 65 ans	60 (25)
Diabète	33 (33)
Obésité	16 (19)

Un même patient pouvait avoir une ou plusieurs situations à risque. En gras, les critères états-uniens.

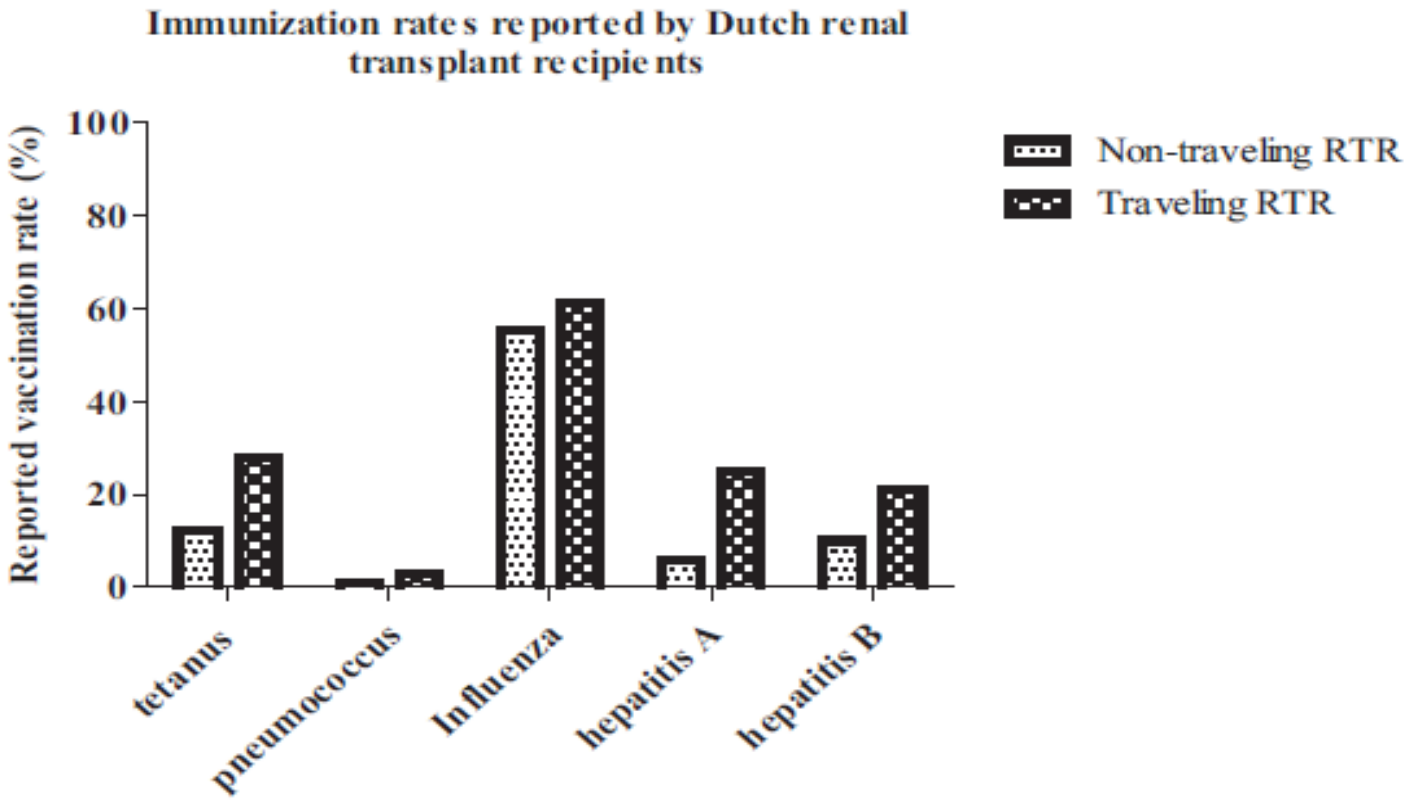
- Cause principale de non vaccination: non information sur la vaccination

C. Richard

Annales Pharmaceutiques Françaises (2016) 74, 244–251

Population sous vaccinée

- Struijk, greffés rénaux



Transplant Infectious Disease 2015: **17**: 192–200

Recommandations spécifiques

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques

Recommandations

Haut Conseil de la Santé Publique

2e édition - Décembre 2014

CEREDIH Site : www.ceredih.fr	Titre : **RECOMMANDATION SUR LES PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**	CEREDIH_R009_v2 Date de mise à jour : 12/06/2013 Page : 1/131

Les vaccins vivants

- <u>Vaccins viraux</u>

-rougeole)

-oreillons) combinés

-rubéole)

-varicelle

-zona

-fièvre jaune

-rotavirus

-grippe nasal

<u>Vaccin bactérien</u>

-BCG

Les vaccins vivants

- Sont contre-indiqués : risque de maladie vaccinale
  - Après vaccin varicelle (leucémie) *Schrauder, Lancet 2007*
  - Après vaccin rotavirus (déficit immunitaire primitif) *Patel, NEJM 2010*
  - Après BCG (déficit immunitaire primitif) *Santos, J Microbiol Immunol Infect 2010*
  - Après vaccin Fièvre jaune (surveillance SAE USA: maladies auto-immunes-YEL-AVD) *Staples, Morb Morb Report 2010*

…….

Les vaccins vivants recommandations françaises (HCSP 2014)

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

Vaccination contre la varicelle et le zona

La vaccination peut être effectuée après un délai minimal de un an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immuns :

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en post-transplantation.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant au moins deux ans après la greffe, voire davantage en cas de réaction du greffon contre l'hôte.

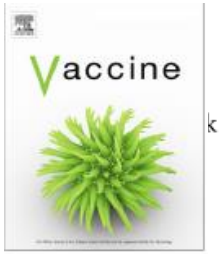
Les vaccins vivants recommandations françaises (HCSP 2014)

- **Pendant** une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre-indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
  - Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.
  - Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines.
  - Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.
- **Pendant** un traitement par immunosuppresseur ou par biothérapie (anti-TNF, anti-IL6, anti-IL1 et rituximab) :
  - Les vaccins vivants sont contre-indiqués, comme mentionné sur les résumés des caractéristiques de ces produits.

- **Après** l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive :
  - Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).

Les vaccins vivants: données en cas d'IS?

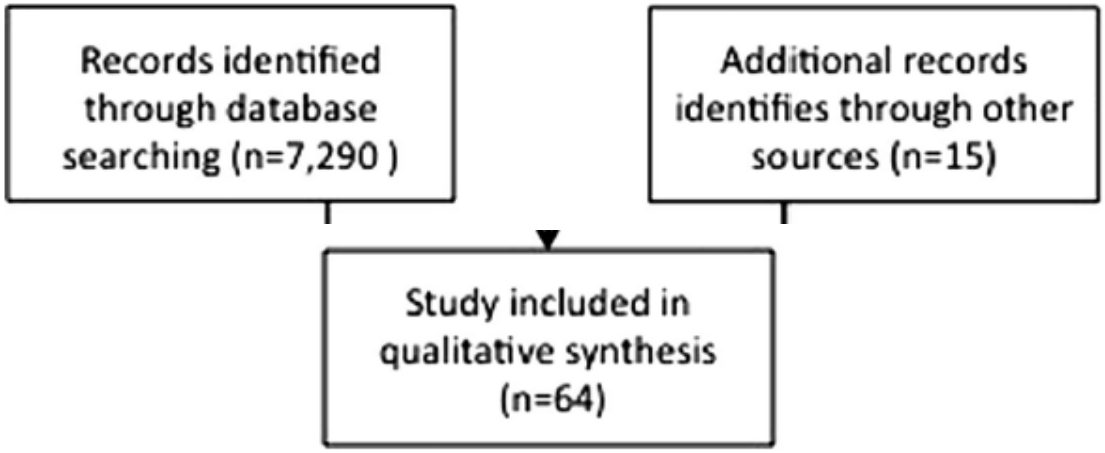
Review



Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports

Evelina Croce [a], Christoph Hatz [a,b,c], Emile F. Jonker [d], L.G. Visser [d], Veronika K. Jaeger [e], Silja Bühler [a,*]

Vaccine 35 (2017) 1216–1226



Les vaccins vivants: données en cas d'IS?

Table 3
Safety of live vaccines in immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplant and bone marrow transplant patients.

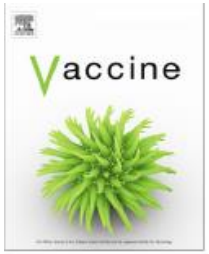
Vaccination		IMID (n = 20,556)	SOT (n = 339)	BMT (n = 187)
Yellow Fever	Vaccinated doses	233	20	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	1 (0.4)[a]	–	–
Mumps, measles, rubella	Vaccinated doses	474	172	152
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	1 (0.2)[b]	2 (1.2)[g]	–
Varicella	Vaccinated doses	202	192	38
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	2 (1.0)[c]	14 (7.3)[h]	4 (10.5)[i]
Herpes zoster	Vaccinated doses	19,630	0	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	11 (0.06)	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	5 (0.03)	–	–
Oral Polio	Vaccinated doses	1	0	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	1 (100.0)[d]	–	–
BCG	Vaccinated doses	5	24	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	1 (20.0)[e]	–	–
Live typhoid	Vaccinated doses	10	0	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	–	–	–
Small pox	Vaccinated doses	1	0	0
	Local or systemic SAEs; n (%)	–	–	–
	Infection through vaccine strain; n (%)	1 (100)[f]		

E. Croce et al. / Vaccine 35 (2017) 1216–1226

Les vaccins vivants: données en cas d'IS?

Review

Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports



Evelina Croce [a], Christoph Hatz [a,b,c], Emile F. Jonker [d], L.G. Visser [d], Veronika K. Jaeger [e], Silja Bühler [a,*]

Vaccine 35 (2017) 1216–1226

Overall, the identified data on live vaccinations in IMID and SOT patients on immunosuppressive treatment as well as patients less than two years after BMT are not sufficiently robust to change the currently available international vaccination recommendations which generally are very restrictive on live vaccines under immunosuppression or shortly after BMT. Only eight randomized controlled trials could be identified and all were conducted in IMID patients. However, patient groups, medications, medication dosages and live vaccinations were diverse within these eight trials and generally patient numbers were low.

From the available evidence we cannot conclude that live vaccines are safe altogether in immunosuppressed IMID, SOT and when administered within two years after BMT. However, despite the limitations discussed above it is re-assuring that in the examined patient groups serious side effects or infections by the attenuated vaccine strain were extremely scarce after primary vaccinations and revaccinations with the examined vaccines (MMR, YFV, VV, HZV, oral typhoid fever, oral polio, BCG, smallpox).

Les vaccins vivants varicella-zona et ttt IS

- USA: cas particulier des traitements d'entretien avec un faible niveau d'immunodépression (MTX < 0.4 mg/kg/j, azathioprine < 3mg/kg/j, 6- mercaptopurine < 1.5 mg/kg/j): possibilité des vaccins varicelle, zona

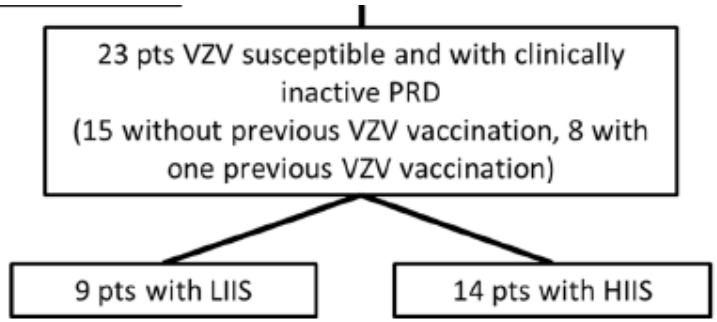
- Petite série vaccin varicelle chez 6 enfants MICI sous différents IS sans complication: mais 2è dose dans 5 cas/6
- Qlq séries rapportant bonne tolérance vaccin zona sous IS/anti TNF

Lu, J Ped Gastr Enterol Nut 2010
Khan, Aliment Pharmacol Ther 2017
Zhang, Arthritis Res Ther 2011

Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list

Pediatric Rheumatology (2018) 16:15

Fabian Speth[1†], Claas H. Hinze[2*†], Susanne Andel[1], Thomas Mertens[3] and Johannes-Peter Haas[1]



– LIIS included: (1) methotrexate (MTX) ≤15mg/m^2/week or max. 15mg/week, (2) prednisolone (PDN) ≤0.5mg/kg/day (max. 10 mg/day) or (3) azathioprine (AZA) ≤2mg/kg/day (max. 100mg/day).

therapy. The pre-vaccination checklist defined thresholds for the following basic laboratory tests: white blood cell count ≥3000/mm^3, lymphocytes ≥1200/mm^3, serum IgG ≥500 mg/dl, IgM ≥20 mg/dl, tetanus toxoid antibody ≥0.1 IU/ml. In case of HIIS additional specifications included a CD4+ lymphocyte count ≥200/mm^3 and a positive T-cell function (via analyzable positive control of a standard tuberculosis interferon-gamma-release-assay (TB-IGRA) indicating mitogen-induced T cell proliferation). Patients who met the criteria of the pre-vaccination checklist received the first and/or second VZV vaccination. Immunologic response and side effects were monitored.

Réponse vaccinale pour 21 patients/23

Pas de réponse pour 2 patients HIIS

Pas d’effets secondaires

Recommandations spécifiques

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques

Recommandations

Haut Conseil de la Santé Publique

2e édition - Décembre 2014

CEREDIH Site : www.ceredih.fr	Titre : **RECOMMANDATION SUR LES PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**	CEREDIH_R009_v2 Date de mise à jour : 12/06/2013 Page : 1/131

Recommandations spécifiques

- **Le calendrier vaccinal**
- **Grippe**
- **Pneumocoque: PCV13 puis PPV23**
- Méningocoque
- Haemophilus influenzae B
- Hépatite B: schémas spécifiques
- Papillomavirus
- Hépatite A: mucoviscidose, pathologie hépato-biliaire chronique susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique

Haut Conseil de la Santé Publique

CHAPITRE 4

VACCINATION ET CHIMIOTHERAPIE POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNE

Risque d' infection invasive à pneumocoque chez l' adulte immunodéprimé

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)
Hemopathie maligne	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	Hémopathie maligne Hemopathie 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)

Risques relatifs de 3 a 56 en fonction des études et du type d' immunodépression

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 polyosidique 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.

VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
➢ **Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPCa)**	**Chez le nourrisson** Vaccination par un schéma renforcé 3+1 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. **Chez l'enfant et chez l'adulte** 1 dose supplémentaire devra être administrée 3 mois (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie.
➢ ***Haemophilus influenzae* de type b**	**En cours de chimiothérapie** Pas d'indication spécifique. **A distance de la chimiothérapie** Une injection de rappel chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes à risque (asplénie).
➢ **Hépatite B**	**En cours de chimiothérapie** Vaccination des patients à risque d'exposition au VHB avec un contrôle du titre des anticorps 4 semaines après la dernière injection. **A distance de la chimiothérapie** 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, une injection de rappel chez les personnes à risque (voir recommandations générales).

➢ **Méningocoque conjugué**	**En cours de chimiothérapie** Pas d'indication spécifique.
- Méningocoque C	**A distance de la chimiothérapie** 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, tous les patients âgés de 2 à 24 ans, vaccinés ou non, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué méningocoque C.
➢ **Pneumocoque**	**Pour tous les patients (enfants et adultes)**
➢ **Grippe saisonnière (vaccin inactivé)**	**En cours de chimiothérapie et dans les six mois suivant son arrêt** Vaccin grippal inactivé recommandé à l'automne et en période épidémique chez les patients âgés de plus de 6 mois avec un schéma vaccinal adapté à l'âge. **Chez l'enfant** - 2 doses à 1 mois d'intervalle en cas de primo-vaccination jusqu'à l'âge de 8 ans (demi-dose jusqu'à 36 mois) ; - 1 injection annuelle à partir de l'âge de 9 ans et pour les rappels. **Chez l'adulte** 1 injection annuelle. **Avis d'expert :** une revaccination réalisée à au moins 1 mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore en traitement par chimiothérapie.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
➢ **BCG**	**Contre-indiqué**
➢ **Rougeole-oreillons-rubéole**	**Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après l'arrêt en cas de tumeur solide ou 6 mois en cas d'hémopathie maligne.** **Après un délai de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, chez l'enfant et l'adulte nés après 1980 :** - ayant reçu une vaccination complète avant traitement : 1 dose supplémentaire ; - non préalablement vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose : schéma général à 2 doses séparées d'au moins un mois.
➢ **Varicelle**	**Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.** **Après un délai de 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immuns,** la vaccination est recommandée : - systématiquement chez les patients à risque de rechute ; - selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés guéris.

Chapitre 5

Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Principes généraux

Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune, avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immuno-suppressive.

Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polyosidique 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).

Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.

VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

➢ **Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche**	**Chez le nourrisson (DTCaP)** Schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. **Rappels à 6 ans (DTCaP),** 11-13 ans, 25 ans (dTcaP) puis tous les 10 ans (dTP).
➢ **Pneumocoque**	**Recommandé chez tous les patients (enfants et adultes).**
➢ Grippe saisonnière (vaccin injectable)	Pour tous les patients (enfants et adultes) chaque année selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur.

VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
➢ **BCG**	**Contre-indiqué**
➢ **Rougeole-oreillons-rubéole[1]**	**Contre-indiqué** Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.
➢ **Varicelle[1,2]**	**Contre-indiqué** Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.

- **Avant** l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, et si il n'y a pas d'urgence à traiter, prendre le temps d'administrer les vaccins vivants qui ne pourront plus être administrés une fois le traitement instauré :
  - *Au moins six semaines avant l'instauration du traitement*
    - Proposer la vaccination varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative. Il faut administrer deux doses à quatre semaines d'intervalle.
  - *Quatre semaines avant l'instauration du traitement (et pas moins de deux semaines avant)*
    - Mettre à jour la vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole selon les recommandations de la population générale.
    - Envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés au cours des dix dernières années.

Chapitre 2

Vaccination pour les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation

Principes généraux

Les vaccins recommandés pour les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe, les infections invasives à pneumocoque, les infections à papillomavirus chez les enfants des deux sexes dès l'âge de 9 ans et jusqu'à l'âge de 19 ans, la varicelle (pour les sujets non immuns en attente de transplantation) et, dans certaines situations, l'hépatite B et l'hépatite A.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible avant l'inscription sur liste de transplantation en particulier pour les vaccins vivants atténués qui seront contre indiqués en post transplantation.

Il est proposé d'anticiper les rappels vaccinaux (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite) devant avoir lieu dans l'année suivant l'inscription sur liste, de façon à les réaliser avant la transplantation.

Quand elle est possible, une consultation spécifique, dédiée à la vaccination et à la prévention des maladies infectieuses, permet d'améliorer la couverture vaccinale et est de ce fait recommandée précocement, dès le projet de transplantation.

Les vaccinations doivent être évitées dans un délai de six mois après la transplantation.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en post-transplantation.

Le BCG est strictement contre-indiqué dans tous les cas.

Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polyosidique 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).

Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-greffe	Recommandations et schémas de vaccination en post-greffe*
➢ Hépatite A	Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique : - 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. **Schéma** : 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois. **Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2ème injection).**	Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique : - 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. **Schéma :** 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois. **Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2ème injection).**
➢ Pneumocoque	Pour tous les patients (enfants et adultes)	Pour tous les patients (enfants et adultes).
➢ Grippe saisonnière (vaccin inactivé, injectable)	Pour tous les patients (enfants et adultes) **Schémas vaccinaux :**	Pour tous les patients (enfants et adultes) **Schémas vaccinaux :**

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-greffe	Recommandations et schémas de vaccination en post-greffe*
➢ Hépatite B	Pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB, le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique. Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination. En cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale : Chez l'enfant : - 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois. - Chez l'adulte : - 3 injections à 40µg espacées d'un mois et 4ème double dose à 6 mois.	Pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB à partir du 6ème mois post-greffe. Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs <10 mUI/ml. Chez l'enfant : - 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois. Chez l'adulte : - 3 injections à 40µg espacées d'un mois et 4ème double dose à 6 mois.
➢ Papillomavirus humains	Recommandé Chez la jeune fille dès l'âge de de 9 ans et jusqu'à 19 ans avec un schéma à 3 doses. 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.	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. 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.

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		
➢ BCG	Contre-indiqué	Contre-indiqué
➢ Rougeole-oreillons-rubéole	**Pour les patients non immuns dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe.** **Schéma identique à celui de la population générale.**	Contre-indiqué
➢ Varicelle	**Pour tous les patients n'ayant pas eu la varicelle et dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe** - Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : - 2 doses espacées de 4-8 semaines. **Chez la femme en âge de procréer :** test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin.	Contre-indiqué
➢ Fièvre jaune	**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.	Contre-indiqué

Chapitre 3

Vaccinations et patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

Principes généraux

La vaccination des patients greffés de CSH fait l'objet de recommandations vaccinales conjointes américaines et européennes. Elles sont les mêmes quel que soit le type de greffe de CSH, en raison du très faible nombre de données dans les situations d'allogreffe non myéloablative et de greffe de sang de cordon [1,2].

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant au moins deux ans après la greffe, voire davantage en cas de réaction du greffon contre l'hôte.

Les vaccinations à réaliser en priorité dans l'année suivant la greffe de CSH sont les vaccinations contre les infections à pneumocoque et *Haemophilus influenzae de* type b et la vaccination antigrippale par le vaccin inactivé. Les autres vaccins recommandés devront être administrés dès que possible.

Les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux, nécessitant l'utilisation de schémas de primo-vaccination.

Concernant les vaccinations contre la diphtérie et la coqueluche, les vaccins utilisés pour l'immunisation post greffe, y compris chez l'adulte, sont les vaccins pédiatriques comportant la valence fortement dosée pour la diphtérie et la coqueluche : quadrivalent (DTPCa : Tetravac-Acellulaire®, Infanrix tetra®), pentavalents (DTPHibCa : Infanrix quinta® ou Pentavac®) ou chez les patients devant être vaccinés contre l'hépatite B, le vaccin hexavalent (DTPHibCaHBV: Infanrix hexa®). **Cette recommandation est non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** pour les adultes et les enfants âgés de plus de 36 mois (Infanrix hexa®, Infanrix quinta®, Pentavac®) et de plus de 13 ans (Infanrix tetra®et Tetravac-Acellulaire ®).

La vaccination du donneur avant la greffe reste du domaine de la recherche et ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques pour des raisons éthiques et pratiques.

Vaccin	Recommandations	Délai après la greffe	Nombre d'injections
VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES			
Pneumocoque	Pour tous les patients greffés de CSH	3 mois	3 doses de vaccin conjugué 13-valent à 3, 4 et 5 mois post greffe + un rappel à 12 mois post-greffe avec le vaccin non conjugué 23-valent*.
Grippe inactivée (vaccin injectable)	Pour tous les patients greffés de CSH **annuellement à vie**	6 mois (3 mois en cas de situation épidémiologique particulière)	Selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur en fonction de l'âge.
***Haemophilus influenzae* type b**	Pour tous les patients greffés de CSH	6 mois	3 doses à 6, 7 et 8 mois post-greffe + un rappel à 18 mois post-greffe
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acelullaire**	Pour tous les patients greffés de CSH	A partir de 6 mois	3 doses à 1 mois d'intervalle à démarrer 6-12 mois post-greffe + un rappel 12 mois après la première dose
Méningocoque	Pour tous les patients greffés de CSH	12-18 mois	**Pour les patients âgés de plus de 1 an et les adultes non préalablement vaccinés :** - **Vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY :** 2 doses espacées de 6 mois. La fréquence des rappels reste à préciser. - **Vaccin méningocoque B** : 3 doses administrées à 1 mois d'intervalle suivies d'un rappel 12 mois plus tard.
Hépatite B	Pour tous les patients greffés de CSH jusqu'à l'âge de 16 ans, et les patients âgés de 16 ans ou plus à risque d'exposition.	A partir de 6 mois	Schéma 4 doses : 6, 7, 8 mois post-greffe et rappel à 18 mois
Papillomavirus humains	Pour les jeunes filles dès l'âge 9 ans et jusqu'a 19 ans révolus.	A partir de 6 mois post-greffe	Schéma à 3 doses.

VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS			
Rougeole-oreillons-rubéole	Pour tous les patients greffés de CSH	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses espacées d'au moins 1 mois.
Varicelle	Uniquement pour les patients greffés de CSH séronégatifs pour la varicelle	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses à 2 mois d'intervalle.

2.6 – Vaccination contre la tuberculose

Le BCG est contre-indiqué de façon définitive.

Diminution immunogénicité vaccins

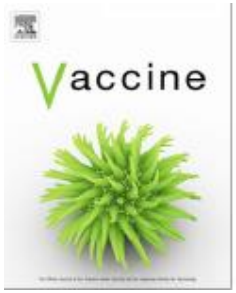
- Variable
  - Dépend vaccin
  - Pathologie sous-jacente
  - Du ttt immunosuppresseur
- Données différentes fct pathologies, parfois discordantes: vaccins grippe, pneumocoque, hépatites
- En pratique: Suivi des Ac sériques (VHB)

Diminution immunogénicité vaccins transplantés

Review

Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence

C. Dendle et al. / Vaccine 36 (2018) 6253–6261



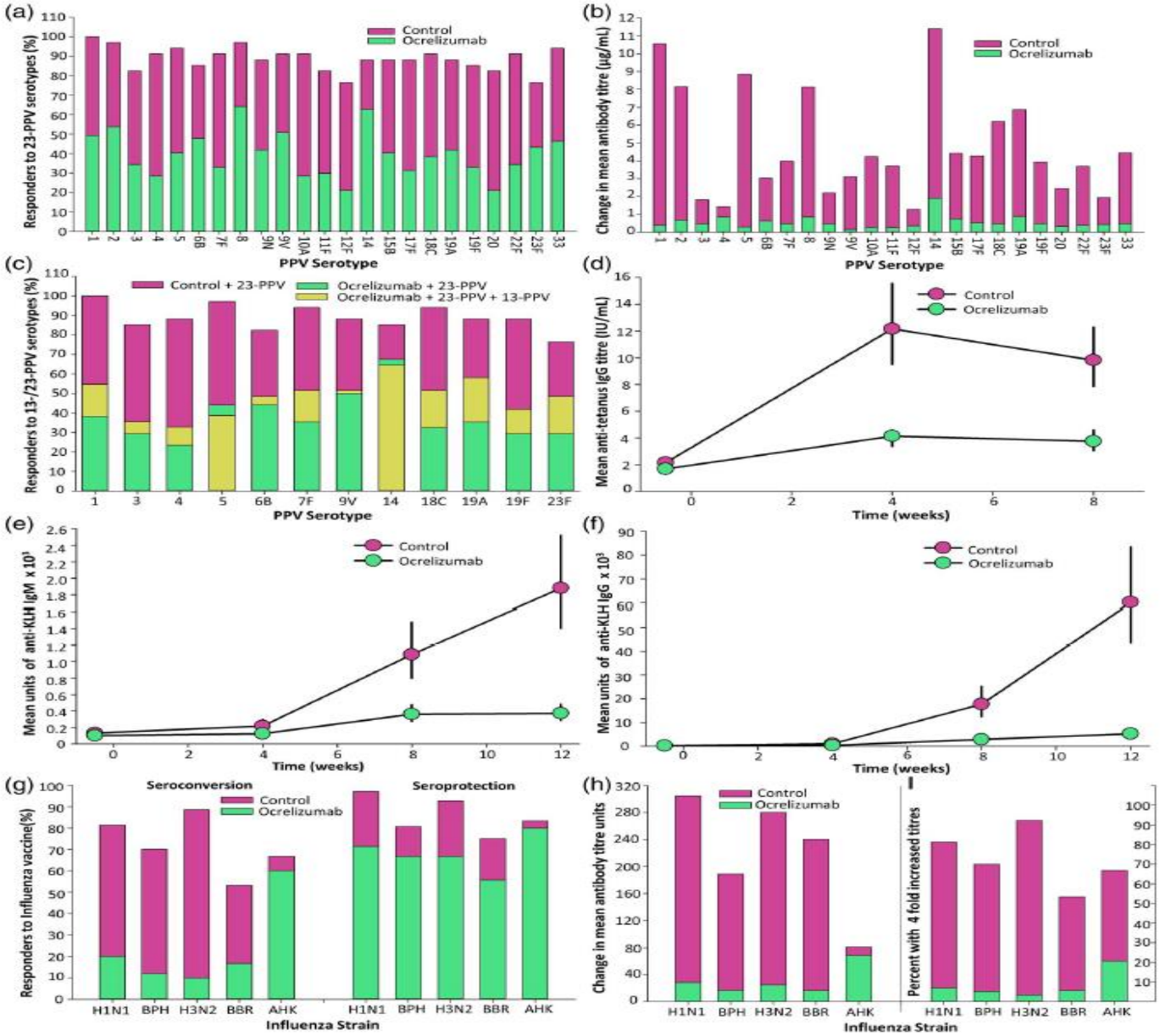
- 17 études PCV7/PPV23
- 4 études randomisées
- Réponse AC mais tj<controles
- Pas de bénéfice démontré du prime-boost (PCV puis PPV23)
- Pas de différence réponse PCV7-PPV23
- Baisse rapide des AC

Diminution immunogénicité vaccins sous anti CD20

D. Baker *et al.*

Clinical and Experimental Immunology, **202:** 149–161

2020



Diminution immunogénicité vaccins Pathologie inflammatoire : MICI

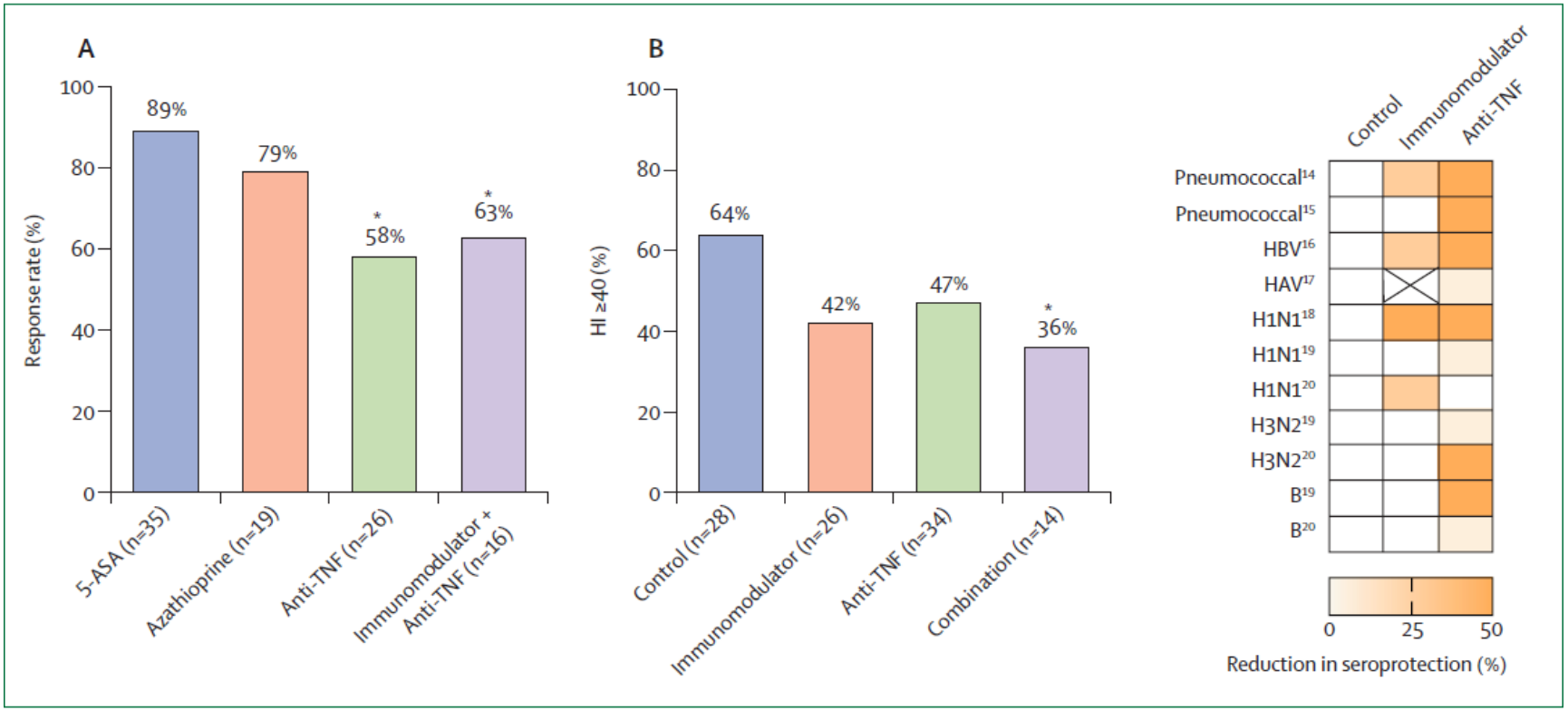


Figure 2: **Summary of studies of immunogenicity of vaccines in patients taking immunosuppressive therapies**
(A) Pneumococcal vaccine response rate (response measured as a two-fold increase in anti-pneumococcal antibody titre) is reduced in patients administered anti-TNF monotherapy (58%) and immunomodulator and anti-TNF combination therapy (63%) relative to 5-ASA treated controls (89%).[14] Asterisks denote statistically significant difference *vs* controls. (B) 2009 H1N1 influenza vaccination response rate (response measured as a ≥40% haemagluttinin inhibition [HI] titre) is attenuated in patients on immunomodulator and anti-TNF combination therapy (36%) relative to non-immunosuppressed controls (64%).[18] Asterisk denotes statistically significant difference *vs* controls. (C) Heatmap adapted from studies of responses to vaccination in patients on immunomodulator or anti-TNF therapy showing percentage reduction in seroprotection to pneumococcal,[14,15] hepatitis B virus (HBV),[16] hepatitis A virus (HAV),[17] and influenza H1N1, H3N2, and B.[19,20]
5=ASA=5-aminosalicylic acid.

Gordon, Lancet 2021

Efficacité vaccins spécifiquement recommandés? Vaccin pneumocoque

Observational Study > Scand J Rheumatol. 2015;44(4):271-9.
doi: 10.3109/03009742.2014.984754. Epub 2015 Feb 6.

The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients

J Nagel [1], P Geborek, T Saxne, G Jönsson, M Englund, I F Petersson, J-Å Nilsson, M C Kapetanovic

Method: All individuals in a cohort of 505 patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondylarthropathy (SpA) receiving different anti-rheumatic treatments were immunized with a single dose of PCV7 (exposed group). Of these, 497 patients (RA = 248; SpA = 249) were included. For each vaccinated patient, we identified four reference subjects (n = 1988) from the same geographic area, individually matched for age, gender, and diagnosis. These were considered unexposed to conjugated pneumococcal vaccination. The Skåne Healthcare Register (SHR) was searched for all individuals seeking health care for putative pneumococcal infections occurring 4 years before vaccination and up to 4.5 years after vaccination using ICD-10 diagnostic codes. The following infections were considered as serious cases: pneumonia, other lower respiratory infections, meningitis, sepsis, and septic arthritis. The relative risk (RR) of infection was calculated as the number of events after/number of events before vaccination. Ratios of relative risk (RRRs) were calculated between vaccinated and non-vaccinated groups of patients. A generalized estimating equation (GEE) was used to handle correlated data for several events in the same individual.

Results: Although statistically non-significant, the point estimate of the RRR [0.55, 95% confidence interval (CI) 0.25-1.22] suggested a reduced risk of serious pneumococcal infections in vaccinated patients compared to the unexposed group.

Conclusions: Vaccination with PCV7 tended to reduce the risk of putative serious pneumococcal infections by about 45% compared to non-vaccinated patients in this observational cohort study.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT00828997

Efficacité vaccins spécifiquement recommandés? Vaccin pneumocoque

Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab

Marion Heusele · Pierre Clerson · Benoit Guery · Marc Lambert · David Launay · Guillaume Lefevre · Sandrine Morell-Dubois · Hélène Maillard · Noémie Le Gouellec · Pierre-Yves Hatron · Eric Hachulla

Table 3 Risk factors of baseline characteristics regarding the risk of severe bacterial infection (univariate analysis)

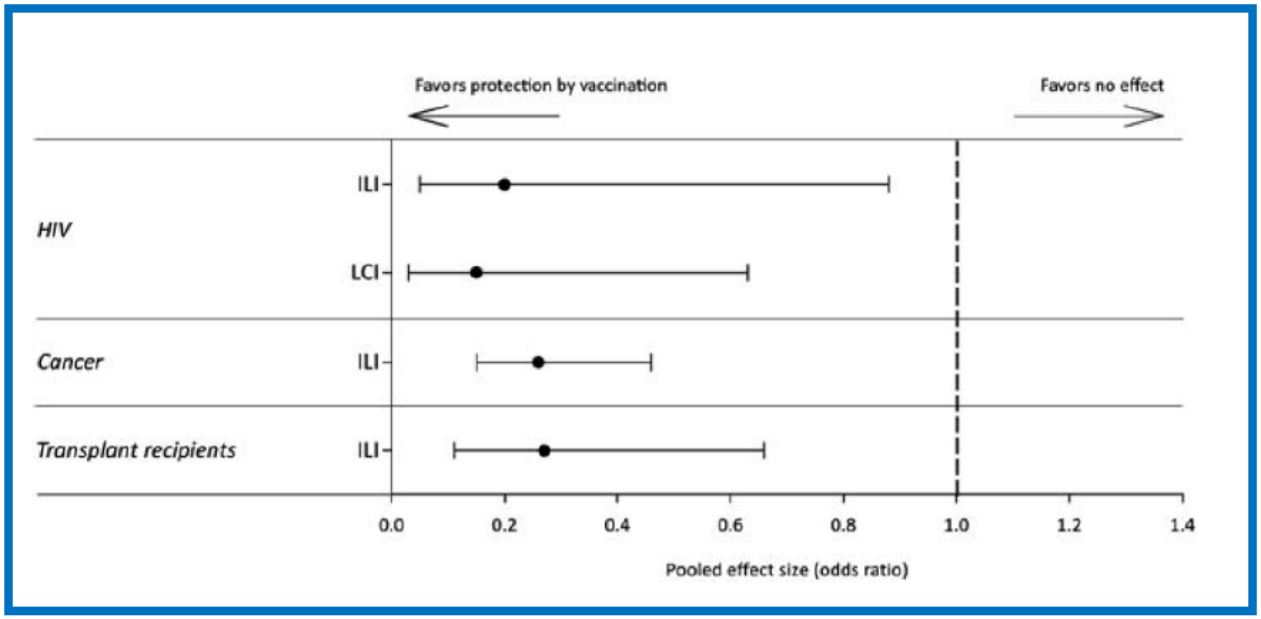
	OR[a]	95%CI	*P*
Age (years)	1.05	[0.99–1.10]	0.08
Female sex	0.58	[0.13–2.61]	0.48
Treatment with IVIg within 3 months prior to RTX course	1.74	[0.31–9.75]	0.53
Immunosuppressive drugs within 6 months before RTX course	0.82	[0.24–2.84]	0.75
Concomitant treatment with immunosuppressive drugs	0.38	[0.07–1.97]	0.25
High-dose IV methylprednisolone within 1 month before RTX course	2.17	[0.54–8.71]	0.28
Concomitant treatment with prednisone >15 mg/day	8.07	[1.94–33.59]	0.004
Statin use	1.92	[0.42–8.76]	0.40
Creatinine clearance >60 ml/min	0.51	[0.14–1.85]	0.31
Creatinine clearance ≤60 ml/min	1.94	[0.54–7.00]	0.31
Creatinine clearance ≤45 ml/min	7.78	[1.36–44.38]	0.02
Hospitalisation >48 h within 180 days before RTX course	1.94	[0.55–6.87]	0.30
Pneumococcal vaccination	0.11	[0.03–0.41]	0.0009
Nadir of gammaglobulin rate during the 6 months after RTX course (g/l)	0.67	[0.52–0.86]	0.002
IgG level at start of RTX course (g/l)	0.87	[0.77–0.99]	0.03
Lymphocyte count at start of RTX course (100/mm^3)	0.83	[0.64–1.08]	0.17
CD19 count at start of RTX course (/mm^3)	0.85	[0.73–1.00]	0.05
CD4 count at start of RTX course (100/mm^3)	0.96	[0.76–1.21	0.71

OR odds ratio, *RTX* rituximab

[a] 13 cases and 74 controls; OR provided by univariate regression models

Heusele M, et al, Clin Rheumatol, 2014 Jun;33(6):799-805

Efficacité vaccins spécifiquement recommandés? Vaccin grippe



Méta analyse des études évaluant l'incidence des syndromes grippaux chez des vaccinés / non vaccinés: en faveur de l'efficacité clinique du vaccin dans 3 populations

Beck CR *et al. J Infect Dis* 2012 Oct;206(8):1250-9.

Comment améliorer la réponse vaccinale? Vaccin grippe

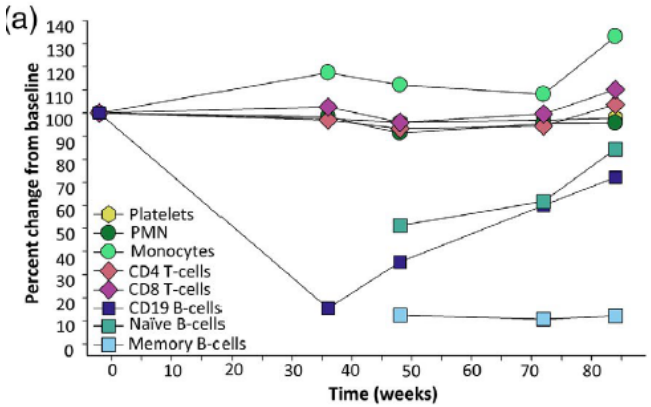
- Augmenter la dose d'antigène:
  - Nombre de doses: 2è dose?
    - Pas d'effet : 2 études randomisées patients sous anti-TNF
  - Dose plus élevée? Vaccins haute dose: réponse significativement +élevée /étude randomisée récente

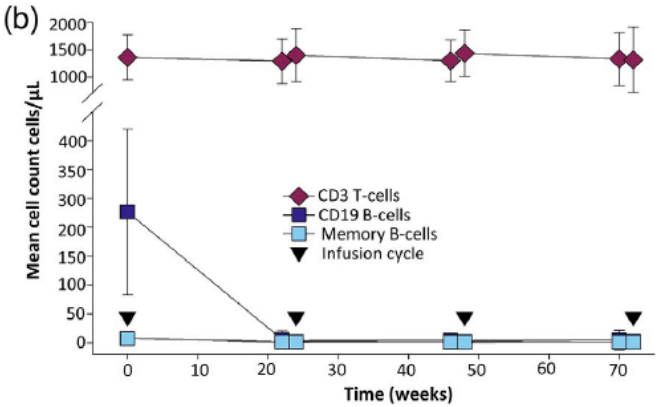
Vaccin Efluelda°=Fluzone HD quadrivalent° autorisé en France à partir 65 ans

Matsumoto J Gastroenterol 2015
Shirai, Inflam Bow Dis 2018
Caldera, Inflam Bow Dis 2020

Comment améliorer la réponse vaccinale? Meilleur moment pour vacciner??

- Cf recommandations en post-transplantation
- Sous chimiothérapie??
- Sous biothérapie:
  - 1 essai sous anti-TNF: aucune difference réponse sérologique si vaccin grippe fait au jour de la perfusion ou entre les 2 doses
  - Sous anti CD20: baisse prolongée Lymphos B





C'est AVANT

DeBruyn, Inflam Bow Dis 2016
Baker, Clin Exp Imm 2020

Vaccins covid et immunodéprimés?

- Aucune donnée actuellement disponible
- Recommandés par toutes les sociétés savantes
- Baisse d'immunogénicité attendue
- Populations prioritaires suivant les recommandations HAS
  - Transplantés et greffés hematos
  - Cancer sous chimiothérapie
  - Déficits immunitaire sévères, hémopathies malignes, maladies rares
  - MAI systémiques rares: sous corticothérapie à forte dose prolongée, recevant ou qui vont recevoir du rituximab ou des IS

En synthèse

- Vaccins chez l'immunodéprimé: **calendrier+grippe+pneumocoque**
- Mettre à jour les vaccins AVANT l'immunodépression quand c'est possible
- Penser à vacciner l’entourage
- Intérêt de consultations dédiées

Vaccination de l'entourage

entourage immédiat: vivant sous le même toit, ou susceptible d'assurer la garde

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, meningo 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 ;
- le **coqueluche**: à l'occasion d'un rappel décennal de dTP ou avec un delai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel
- la **grippe saisonnière** ;
- la **varicelle** en l'absence d'immunisation antérieur 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.

Haut Conseil de la Santé Publique

La vaccination des personnes immunodéprimées et/ou aspléniques est un moyen qui reste sous-utilisé pour la prévention du risque infectieux dans ces populations à risque.

Les médecins, généralistes et spécialistes, ont pour mission de vacciner ces patients et leur entourage, si possible au cours de consultations dédiées.

Tout doit être fait pour améliorer la couverture vaccinale de ces patients afin de diminuer la morbi-mortalité liée aux infections à prévention vaccinale.