



(Désert de Namib, Namibie)

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

## Vaccins vivants et immunodépression

06/10/2012

\*\*\*

Paul Henri Consigny



[Pas de conflit d'intérêt en rapport avec cet exposé]



## Préambule (1)

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

-déprimés

« en bonne santé » :

Infection VIH,

Traitements immuno-suppresseurs ou immuno-modulateurs au long cours pour maladies auto-immunes, digestives inflammatoires ou rhumatismales,

Greffe de moëlle (auto-, allo-



## Préambule (2)

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Peu de littérature de niveau de preuve correct sur le sujet (EBM III voire II), tant pour ce qui

vaccins dans cette population :

- » Quelques données chez VIH / greffés, surtout pour des vaccins inertes,
- »

Base :

- « recommandations
- quelques études d
- vaccins inertes, hors voyage)
- case reports



## Une nouveauté récente

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Une auto-saisine bienvenue du HCSP :



**Haut Conseil de la santé publique**

### **AVIS**

relatif aux recommandations vaccinales spécifiques  
des personnes immunodéprimées ou aspléniques

16 février 2012



## Particularités de la vaccination de l'immunodéprimé CINP

### Innocuité de la vaccination :

Risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccin vivant

sous-jacente.

### Immunogénicité des vaccins :

Taux de séroconversion & immunogénicité à long terme diminués

Nécessité de schémas particuliers

### Indication des vaccins :

Risque accru de certaines infections justifiant la recommandation de vaccinations spécifiques



## Quels vaccins vivants ?

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Pour le voyage : Fièvre jaune +++

Par ailleurs, les autres VVA :

Rougeole, Rubéole, Oreillons ++

Varicelle

BCG

Rotavirus

Typhoïde oral Ty21, polio oral et grippe nasal = alternatives disponibles en France.



## Quelles questions se poser ?

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Pour le patient :

Pour le vaccin :

Quel risque attendu lié au vaccin ?

Quelle efficacité attendue ?

-elle pertinente ?

= Evaluation Bénéfice / Risque +++



## Quel degré d'immunodépression ?

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

1. Par la connaissance de la maladie sous-jacente et/ou
2. Apport des examens biologiques :
  - Dosage pondéral des Ig et des sous-classes
  - Dosage de ces même Ac après un rappel vaccinal
  - Lymphocytes totaux, lymphocytes B et T, CD4 et CD8, voire +  
Tests de prolifération lymphocytaire (pas en routine)
  - La biologie ne permet pas de résoudre toutes les situations ++



## Déficit immunitaire significatif

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Déficits immunitaires primitifs ou congénitaux:

Déficits immunitaires secondaires / acquis :

- Infection à VIH, avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup> (15%)
- Hémopathies (leucémies, lymphomes),
- Greffes de moëlle (+ conditionnement pré-greffe)
- Chimiothérapie, radiothérapie

chronique ou auto-immune



## Déficits immunitaires « moindres »

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Splénectomie (au moins pour vaccins vivants)

Diabète

Cirrhose

Insuffisance rénale chronique



## Quels risques liés au vaccin?

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Infection liée à la souche vaccinale atténuée, ce qui motive le plus souvent la contre-indication

Pour tous les vaccins : « craintes »

Augmentation du risque de rejet de greffon??  
-immune??

En pratique, rebond de charge virale, sans csq sous HAART

= données contradictoires (case reports)



## Le vaccin anti-amaril

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Vaccin vivant atténué



Effets secondaires rares graves :

Encéphalite vaccinale : enfants < 6 mois+++ : risque global estimé 1 / 200.000

1 cas décrit chez un patient VIH thaïlandais (<200CD4)

Syndrome de défaillance multiviscérale : > 30 cas depuis 1996. Risque estimé 1 / 250.000 (majoré > 60 ans : 1,8/100.000)



= contre-



## Quelle immunogénicité du vaccin?

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Peu de données disponibles, le plus souvent des petites séries ou case reports ou des abstracts de congrès.

### Greffe de moelle (ATCD) et vaccin FJ :

GB : patient de 50 ans, myélome à IgG, allogreffé 3 ans avant, sans traitement IS depuis 2 ans, vacciné contre la fièvre jaune (Gowda 2004)

- » Conséquence : bonne tolérance, bonne montée des anticorps à M2, M9

USA : homme de 62 ans, allogreffé de moëlle pour LMC 9 ans avant, vacciné contre la fièvre jaune (Yax 2009)

- » Bonne réponse en Ac neutralisants à S6 post-vacci.



## Chez les transplantés

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Canada : patiente de 34 ans, transplantée du foie 3 ans avant, sous ciclosporine, azathioprine et prednisone, vaccinée contre fièvre jaune et rougeole (!!!) (Boggild 2004)

- » Conséquence : tolérance « satisfaisante », mais

France : 3 primovaccinations FJ chez des transplantés, avec réponse immuno et bonne tolérance.

Petites séries avec ROR et VZV :

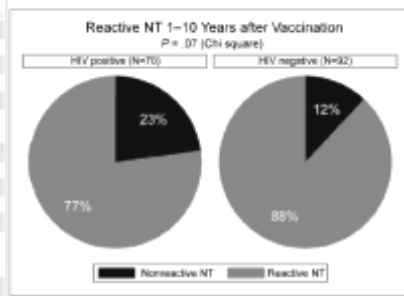
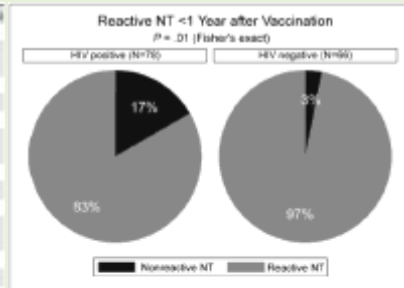
Vaccine	Number of patients	Number with serologic (sero) post-immunization
Moravian measles	12	11 (91% seroneg and 1 (8.3%) ND)
MMR	39 (1 dose), 19 (2 doses), and 3 (3 doses)	Mexico: (a) 1 dose 49/70 (67%) seroneg, 5/70 (7%) ND (b) 2 doses 9/15 (60%) seroneg (c) 3 doses 2/2 (100%) seroneg Mexico: 100% seroneg India: 2/2 seroneg
Vaccinia	11 (1 dose) and 7 (2 doses)	(a) 1 dose 11/16 (69%) seroneg and 1/16 (6%) ND (b) 2 doses 6/7 (86%) seroneg

\* including 18 children who had repeat doses as they did not seroconvert following the first dose. † including 3 children who had repeat doses as they did not seroconvert following the two doses. ‡ including 7 children who had a repeat dose as they did not seroconvert following the first dose. ND: indeterminate; MMR: measles, mumps, and rubella vaccine.

Veit(CID 2009)  
102 patients

Pacanowski  
(ICAAC2008) :  
2 non rép FJ  
soit 1,5%.  
sur 130 VIH vus  
à M2-63 du vac

Age, median years (IQR)	34.7 (28.1-41.3)
Female sex	48 (47)
Region of origin	
Europe or North America	59 (58)
Sub-Saharan Africa	41 (40)
South America	1 (1)
Other	1 (1)
Mode of HIV transmission	
Heterosexual sexual contact	83 (81)
Male-male sexual contact	22 (22)
Injection drug use	8 (8)
Other or unknown	9 (9)
CDC HIV infection category	
A	71 (70)
B	24 (24)
C	7 (7)
CD4 cell count	
Median cells/mm <sup>3</sup> (range)	512 (368-694)
Missing data	10 (10)
<200 cells/mm <sup>3</sup>	7 (7)
200-349 cells/mm <sup>3</sup>	13 (13)
350-499 cells/mm <sup>3</sup>	22 (22)
≥500 cells/mm <sup>3</sup>	44 (43)
Baseline CD4 cell count	
Median cells/mm <sup>3</sup> (IQR)	280 (163-489)
Missing data	15 (15)
HIV RNA level <50 copies/mL, n/N (%)	41/84 (49)
Missing data on HIV RNA level	10 (10)
Receipt of triple-drug ART	41 (40)
Chronic hepatitis B or C	10 (10)
Interval between receipt of 1 <sup>st</sup> DV and diagnosis of HIV infection, median years (IQR)	3.0 (0.9-6.4)
Receipt of 1 <sup>st</sup> DV ≥2 times	12 (12)



## Déficits immunitaires primitifs

\_\_\_\_\_ :

Déficit des phagocytes (CGD), et neutropénies chroniques sévères: BCG CI, **ROR & FJ possibles**

Déficit en complément : pas de CI

\_\_\_\_\_ (Ly B) :

Agammaglobulinémie type Bruton, DICV, déficit en sous-IgG (pas IgA) : **CI à FJ** / BCG (RORV au cas/cas)

\_\_\_\_\_ (Ly T±B):

DICS, déficit immunitaire combiné partiel (Job-Buckley, Wiskott-**CI à ts les VVA**)

(Avis HCSP 2012, Reco CEREDIH 2012)





## Situation pratique 2

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Infection à VIH

Situation idéale pour les vaccins :

CD4 >500

Charge virale contrôlée sous traitement ARV +++ (meilleure immunogénicité)

Minimum pour une vaccination à VVA (FJ,ROR,VZV):

Infection à VIH asymptomatique

CD4 >200/mm<sup>3</sup>



## Situation pratique 3

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Transplantation d'organe solide

Situation de tous les vaccins : CI dans les 6 mois post-transplantation :

Période à risque maximal de rejet

**CI absolue à vie de tous les VVA** (dont la FJ), du fait du traitement immuno-suppresseur anti-rejet:

Ciclosporine (inhibiteur de la calcineurine), tacrolimus, sirolimus, everolimus,



## Situation pratique 4

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Greffe de moelle, injection CSP

Allogreffe = nécessite revaccination complète après la greffe (y compris ROR à 24 mois)

**CI absolue de tous les VVA** (dont la FJ), **au moins pendant 2 ans** après la greffe, sous réserve:

Arrêt du traitement immunosuppresseur

Absence de GVH chronique ou récente



## Situation pratique 5

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Chimiothérapie

**CI absolue des VVA** en cas de chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie, et **au moins 6 mois après la fin** de la chimiothérapie (HCSP 2012).

Concerne toute substance utilisée comme chimioT, pas les hormonothérapies.

⇒ Question pour certains pdts: OH-

Dans les hémopathies, cas particulier du Hodgkin (dans lequel il semble persister « à vie » un déficit immunologique) : CI aux VVA (dont FJ) discutée par certains hématologues.



## Situation pratique 5'

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Radiothérapie

CI absolue des VVA en cas de radiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie, et au moins 3 mois après la fin de la radiothérapie.

Pour la radiothérapie thymique directe : CI vacci FJ

Dans les cas de thymectomie ou d'irradiation du thymus : si ces interventions étaient motivées par un dysfonctionnement du thymus, la contre-indication au vaccin amaril est définitive.

En revanche, les personnes dont le thymus a été irradié indirectement lors du traitement d'une autre maladie (en particulier cancer du sein), peuvent être vaccinées contre la fièvre jaune [4].

(BEH 2012)



## Situation pratique 6

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Immunosuppresseurs

Corticoïdes

Méthotrexate

Biothérapies ciblées : antiTNF,..

Autres immunosuppresseurs

Règle générale : **PAS DE VVA** sous traitement IS  
au moins



## Corticoïdes

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

CI des VVA sauf si :

Corticothérapie < 2 semaines, quelle que soit la dose (sauf bolus)

Dose < 10 mg

prednisone (10-20 avant avis HCSP 2012), quelle que soit la durée

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	Hydrocortisone	1	1	8-12 heures
Prednisone	Cortancyl	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	Solopred	4	0,8	18-36 heures
Méthyprednisolone	Médrol	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	Aflacort Retard	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	Betnesol	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	Dectancyl	25-30	0	36-54 heures

Hormonothérapie substitutive

Corticothérapie locale ou inhalée, injection articulaire

corticothérapie >10 mg pour vacciner.



## Méthotrexate

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

 **Conduite à tenir en cas de Vaccination**

Centre Necker-Pasteur  Communications officielles  Aut. des experts

• La vaccination anti-amarile, réalisée dans les centres vaccinaux agréés, est contre-indiquée chez les patients traités par immunosuppresseurs, dont le méthotrexate et les anti-TNF $\alpha$

- Le délai recommandé d'arrêt du méthotrexate n'est pas consensuel. Il varie de 1 à 3 mois selon les situations, en particulier le degré d'immunosuppression individuel.

- Le délai de reprise du méthotrexate est possible 3 semaines après la vaccination anti-amarile, délai qui correspond au temps de réplication virale.



Decembre 2018





## Biothérapies

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Classification des biothérapies :

Protéines analogues ou antagonistes de récepteurs:

Récepteur soluble du TNF : Etanercept (Enbrel®)

-RA : Kineret®

Anticorps monoclonaux :

Ac antiTNF : infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®)

Ac antiCD20 : rituximab (Mabthera®)

Ac LFA-1 : Raptiva®

Ac antiCD52 : MabCampath®

= multiples nouvelles molécules « ciblées » dont le



## Anti-TNF $\alpha$

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP



### Conduite à tenir en cas de vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les vaccins «vivants» atténués doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une PR non traités par anti-TNF $\alpha$ . Ils sont contre-indiqués en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$  selon le «Résumé des Caractéristiques du Produit» (RCP).

- La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ . Les recommandations des experts sont :
  - se renseigner sur son éventuelle obligation avant de réserver un voyage à l'étranger ;
  - en cas de voyage dans des pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, la balance bénéfice-risque devra être soigneusement évaluée par un praticien spécialisé dans ce domaine (Institut Pasteur en particulier). Il pourra envisager d'aménager une fenêtre thérapeutique telle que celle-ci :
    - !!!?
    - !!!?
    - après un délai correspondant à au moins 5 demi-vies de la biothérapie, la vaccination pourrait être envisagée ;
    - le délai de reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  après la vaccination sera d'au moins 3 semaines (période de répllication virale), et au mieux 4 semaines, comme le conseille la BSR.

Decembre 2010





# Anti-TNF $\alpha$

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

# CINP

**Etanercept (Enbrel®)**

**Modalités d'administration**

- Injection SC
- Posologie : 25 mg 2 fois/semaine, puis traitement d'entretien toutes les 2 semaines

**Pharmacocinétique**

- Distribution lente,  $T_{1/2}$  = 48 heures
- Biodisponibilité : 70%
- Demi-vie = 70 heures
- Concentrations sériques identiques pour 25 mg-2sem et 50 mg-1sem

**Adalimumab (Humira®)**

**Modalités d'administration**

- Injection SC
- Posologie : 40 mg toutes les 2 semaines

**Pharmacocinétique**

- Distribution lente,  $T_{1/2}$  = 5 jours
- Biodisponibilité : 94%
- Demi-vie = 14 jours

5 demi-vies :

Etanercept = 15 jours

Infliximab = 50 jours

Adalimumab = 70 jours



➤ Rester à la règle : **AU MOINS 3 MOIS** voire probablement + pour Inf. et Ad.

**Infliximab (Remicade®)**

**Modalités d'administration**

- Injection IV sur 2 heures
- Posologie : 3,5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines, puis traitement d'entretien toutes les 8 semaines

**Pharmacocinétique**

- Essentiellement distribué dans le compartiment vasculaire
- Élimination 7
- Demi-vie = 10 jours



# Rituximab

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

# CINP

- Les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués une fois le traitement par rituximab effectué (comme sous anti-TNF $\alpha$ ) pour une période prolongée. Le délai à respecter pour une vaccination contre la fièvre jaune après le traitement par rituximab peut être d'une année ou bien seulement de six mois sous réserve de l'absence de lymphopénie B complexe et ou de baisse significative des IgM et des IgG.



Décembre 2007

## Pharmacocinétique du rituximab

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures [8]. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le rituximab est détecté dans le plasma des patients dès 30 jours après la fin des perfusions. Les concentrations plasmatiques sont faibles, de l'ordre de 100 ng/ml, et sont détectées pendant 6 à 12 mois après la dernière perfusion. Les concentrations plasmatiques sont faibles, de l'ordre de 100 ng/ml, et sont détectées pendant 6 à 12 mois après la dernière perfusion.



## Situation pratique 7

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

### Déficits immunitaires « mineurs »

Aspléniques : pas de CI vaccinale

Insuffisance Rénale Chronique : pas de CI vaccinale absolue, évaluation bénéfique/risque

Cirrhose : pas de CI vaccinale absolue, mais évaluation bénéfique/risque pour VVA

Diabète : pas de CI vaccinale



## Intérêt des titrages Ac

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

protection persistante :

Ex : FJ, ROR

-vaccinale

Chez le voyageur si possible avant le départ, si la vaccination FJ a pu être réalisée

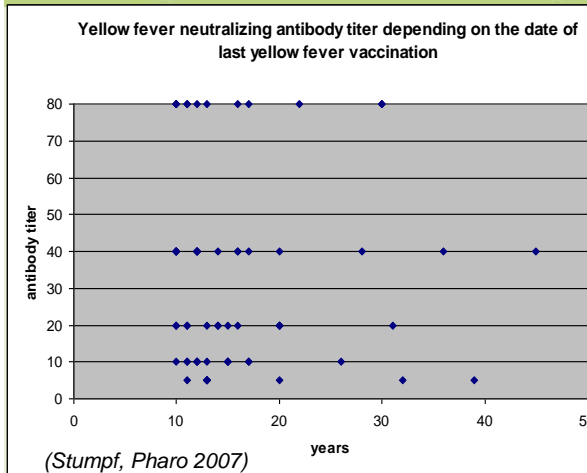
séropersistance à long terme)



## Séropersistance à long terme du vaccin FJ

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP



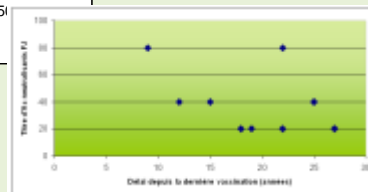
64 patients (2003-06)

Délai médian depuis vacci : 15,5 ans

(10 - 45 ans)

Ac>10 : 87,5% (56/64)

=> Id chez les transplantés (Consigny JN109)



## Conclusion

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

CINP

Au final, 3 situations :

Vaccination FJ faute de déficit immun. significatif

Certificat de « non-indication vaccinale » en

Certificat de contre-  
contre-  
protection.

Attention : ce certificat ne protège pas contre :

La fièvre jaune

Une vaccination intempestive contre la fièvre jaune