

Vaccination de l'immunodéprimé : focus sur le pneumocoque

S. Blanchi

Maladies infectieuses et tropicales

CH Le Mans

Le 23 mai 2019

Journée d'infectiologie mancelle

Plan

- Généralités / intérêt de la vaccination des personnes immunodéprimées
- Particularités de la vaccination des personnes immunodéprimées
- Nouvelles stratégies vaccinales
- Vaccination de l'entourage
- Focus sur le pneumocoque
- Conclusion

Immunodéprimés : une population croissante

- **Personnes infectées par le VIH** : 172 700 en France en 2016 (6003 nouvelles infections en 2017) (SPF)
- **Patients greffés d'organe solide** : 54 659 en France en 2015 (Agence de biomédecine) 6100 personnes greffées en 2017
- **Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques** (auto/allogreffes, sang de cordon)
- **Patient sous traitement** immunosuppresseur, immunomodulateur, biothérapies
- **Autres** : asplénie, déficits immunitaires primitifs, cirrhose, insuffisance rénale chronique

Intérêt de la vaccination des personnes immunodéprimées

Cohorte prospective
2001/2006
5044 patients PR

- **Risque infectieux majoré**
 - Registre RABBIT (infection sévère dans les 2 ans)

Facteur de risque	IRR	P value
Age > 60 ans	1.6 (1.1 - 2.4)	0.012
Pathologie pulmonaire chronique	1.7 (1.1 - 2.6)	0.014
Insuffisance rénale chronique	1.6 (0.9 - 2.8)	0.14
Antécédent d'infection sévère	2.1 (1.0 - 4.3)	0.038
Nombre d'échecs de DMARDs (>5) à l'inclusion	1.6 (1.1 - 2.3)	0.027
Capacité fonctionnelle (par 10%)	0.90 (0.85 - 0.96)	0.0023
Corticothérapie 7,5 à 14mg/j lors du suivi	2.1 (1.4 - 3.2)	0.0002
Corticothérapie >14mg/j lors du suivi	4.7 (2.4 - 9.4)	<0.0001
Traitement anti TNF	1.8 (1.2 - 2.7)	0.0027

Intérêt de la vaccination des personnes immunodéprimées

- Etude anglaise cas/témoin avec un zona entre 2010 et 2011

	Nbe de zona (cas)	Nbe de zona (témoins)	OR ajusté (IC99)
VIH	128	97	5.07 (3.41 - 7.54)
Leucémie	205	368	1.77 (1.38 - 2.27)
Lymphome	444	386	3.89 (3.20 - 4.73)
Myélome	492	816	2.13 (1.82 - 2.51)
Transplanté CSH	26	3	13.71 (2.73 - 68.94)
Corticothérapie orale	2164	3822	1.48 (1.27 - 1.72)
Autre traitement immunosuppresseur	502	1058	1.82 (1.67 - 1.98)

Intérêt de la vaccination des personnes immunodéprimées

- Risque de faire une infection plus important :
 - L'accumulation de facteurs d'immunodépression multiplie le risque. Strangfeld A et al Ann Rheum Dis. 2011
 - Infections plus sévères.
 - Parmi ces infections certaines sont à prévention vaccinale en particulier **grippe, pneumocoque, infection à VZV, infections à HPV...**
- => Intérêt particulier à la prévention de ces infections notamment par la vaccination

Particularités de la vaccination des immunodéprimés

- Une population **sous vaccinée**
- Risque de survenue de maladie vaccinale avec les vaccins vivants atténués => contre indication de certains vaccins
- Diminution de l'immunogénicité de certains vaccins => schéma particuliers

Population sous vaccinée

Cochin, vaccination antigrippale 137 patients suivis pour maladie systémique janvier 2006

- **28%** vaccinés
- Médecins ayant proposé la vaccination antigrippale :
 - 66% médecin généraliste
 - 34% médecin spécialiste

Reason for not being vaccinated against flu ($n = 98$).

Motifs de non-vaccination contre la grippe ($n = 98$).

Reason	<i>n (%)</i>
No doctor recommended it	57 (58)
Fear of adverse effects	34 (35)
Fear of inefficiency	5 (5)
Allergy	1 (1)
Flu vaccination not available	1 (1)

Particularité de la vaccination des immunodéprimés

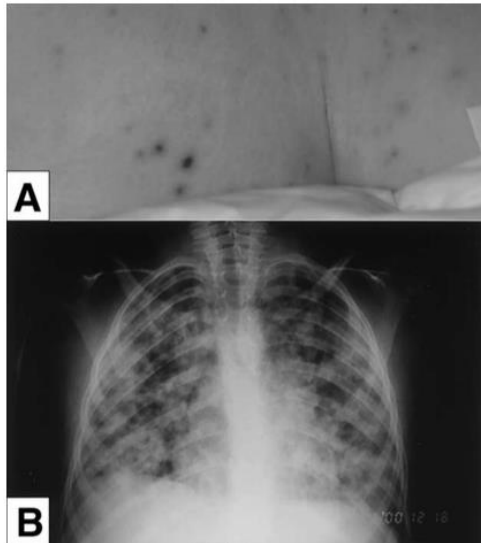
- Une population sous vaccinée
- Risque de survenue de **maladie vaccinale** avec les vaccins vivants atténués => contre indication de certains vaccins
- Diminution de l'immunogénicité de certains vaccins => schéma particuliers

Risque de survenue de maladie vaccinale

Disseminated Varicella Infection Due to the Vaccine Strain of Varicella-Zoster Virus, in a Patient with a Novel Deficiency in Natural Killer T Cells

Ofer Levy,^{1,a} Jordan S. Orange,^{2,a} Patricia Hibberd,¹ Sharon Steinberg,⁶ Phillip LaRussa,⁶ Adriana Weinberg,⁷ S. Brian Wilson,⁴ Angela Shaulov,⁵ Gary Fleisher,³ Raif S. Geha,² Francisco A. Bonilla,² and Mark Exley⁵

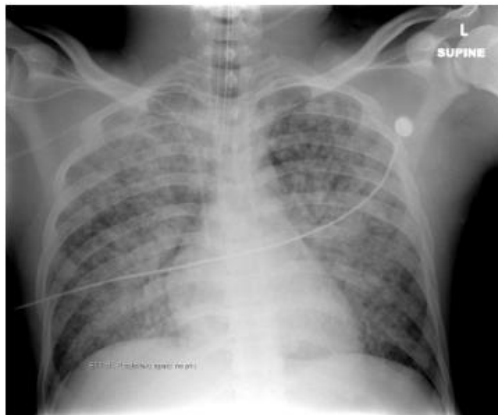
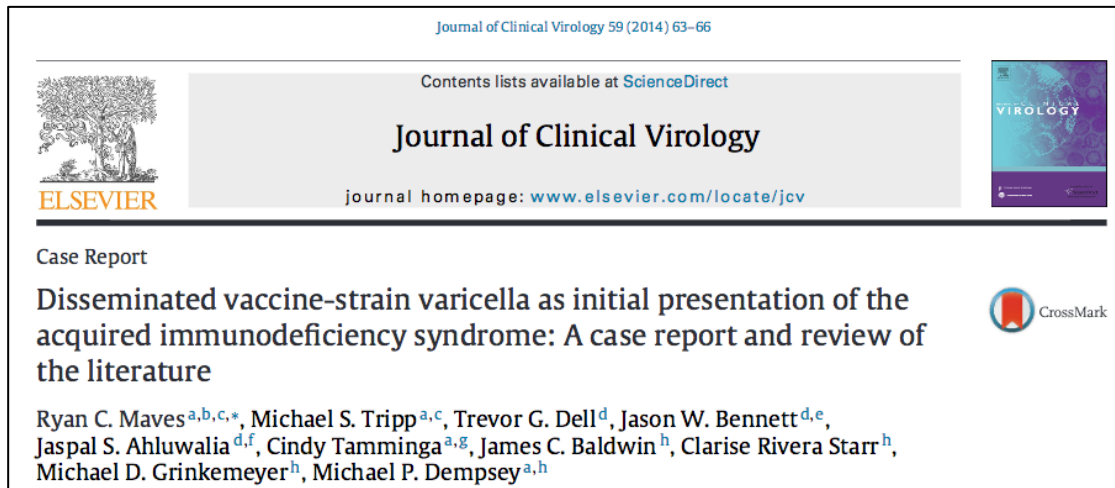
Divisions ¹Infectious Diseases, ²Immunology, and ³Emergency Medicine, Children's Hospital, Harvard Medical School, and ⁴Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, and ⁵Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; ⁶College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York; ⁷University of Colorado Health Sciences Center, Denver



Jeune fille de 11 ans

- Rash et pneumopathie 5 semaines après vaccination varicelle
- LBA : **VZV souche OKA vaccinale**
- Déficit profond en LT NK

Risque de survenue de maladie vaccinale



Homme de 23 ans

- 1 mois après première dose et 2 jours après la seconde dose
- Varicelle disséminée
- **VZV souche OKA**
- Infection par le **VIH**

Risque de survenue de maladie vaccinale

BRIEF REPORT

Vaccine-Acquired Rotavirus in Infants with Severe Combined Immunodeficiency

Niraj C. Patel, M.D., Paula M. Hertel, M.D., Mary K. Estes, Ph.D., Maite de la Morena, M.D., Ann M. Petru, M.D., Lenora M. Noroski, M.D., Paula A. Revell, Ph.D., I. Celine Hanson, M.D., Mary E. Paul, M.D., Howard M. Rosenblatt, M.D., and Stuart L. Abramson, M.D., Ph.D.

3 enfants reçus vaccin rotavirus vivant atténué oral pentavalent (Rotateq®)

- Diarrhée avec déshydratation sévère un mois après première et deuxième dose
- **Souche vaccinale** (examen des selles)
- **SCID**

Risque de survenue de maladie vaccinale

Vaccins vivants atténués

Vaccins viraux

Rougeole Oreillons Rubéole

Varicelle

Fièvre jaune

Rotavirus (oral)

Zona

Grippe saisonnière (nasal)

Polio (oral)

Vaccins bactériens

BCG

Risque de survenue de maladie vaccinale

Pathologie sous jacente	Vaccins vivants atténués
Patients greffés d'organe solide	Contre indiqués 2 à 4 semaines avant la greffe
Patients greffés de CSH	Contre indiqués au moins 2 ans après la greffe
Patients vivant avec le VIH	Contre indiqués si CD4<200/mm3
Patients sous chimiothérapie	Contre indiqués au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie
Patients atteints de déficit immunitaire primitif	Contre indiqués

Risque de survenue de maladie vaccinale (6)

- Patients sous biothérapie

Treatment-free intervals required before and after immunization in patients on glucocorticoid or DMARD therapy, according to French and international recommendations.

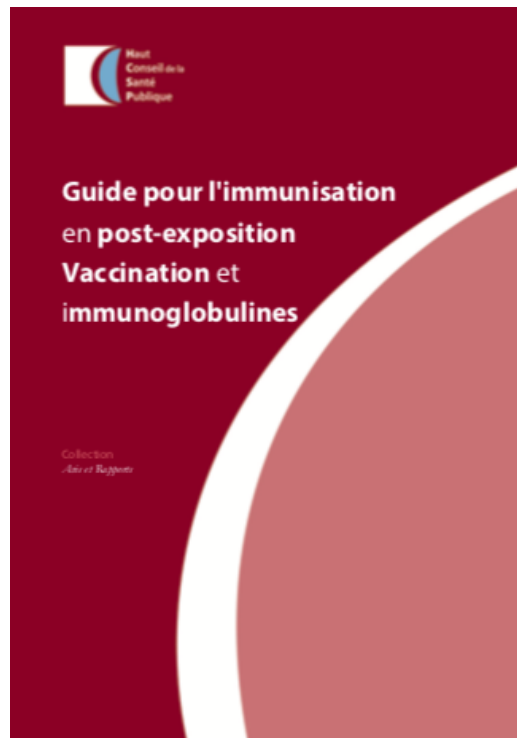
Vaccine	Treatment	Glucocorticoid therapy		DMARDs			
		Oral ≥ 10 mg/d ≥ 2 weeks	Bolus	Methotrexate	Leflunomide	Hydroxy-chloroquine	Sulfasalazine
Live attenuated vaccines	Discontinuation Resumption	1 month 2 to 4 weeks	3 months 2 to 4 weeks	0 ^a to 3 months 2 to 4 weeks	3 to 6 months ^b 2 to 4 weeks	No treatment-free interval	

Treatment-free intervals before and after vaccine administration in patients treated with biological agents, according to French recommendations^a and summaries of product characteristics.

Vaccine	Biotherapy	TNF α antagonists					Abatacept	Tocilizumab	Ustekinumab	Anti-IL-1		Rituximab	Belimumab
		Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Infliximab				Anakinra	Canakinumab		
Live attenuated vaccines	Stop	2 to 12 weeks	10 to 12 weeks	8 to 12 weeks	10 to 12 weeks	6 to 12 weeks	10 to 12 weeks	10 to 12 weeks	12 to 15 ^a weeks	2 days to 3 months	3 months	6 months	3 months
	Re-start	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	2 weeks ^a	3 weeks	3 weeks	1 month	1 month

Risque de survenue de maladie vaccinale

- Mettre à jour les vaccins vivants avant l'immunodépression.
- Penser aux Ig en cas de contagé.



Particularité de la vaccination des immunodéprimés

- Une population sous vaccinée
- Risque de survenue de maladie vaccinale avec les vaccins vivants atténués => contre indication de certains vaccins
- **Diminution de l'immunogénicité** de certains vaccins => schémas particuliers

Diminution de l'immunogénicité

- L'immunodépression entraîne :
 - Une **diminution de l'immunogénicité** de certains vaccins
 - Une **diminution de la durée** de protection

Wyplosz B. et al Am J Transplant 2013
Van Assen S. et al Arthritis Rheum. 2010
Beck C. R. et al JID. 2012
Durier C. et al AIDS 2013

⇒ **Contrôler** les réponses vaccinales

- 4 à 6 semaines après vaccination
- Régulièrement si facteurs de risque
- Avant départ en zone d'endémie ...

⇒ **Développer de nouvelles stratégies vaccinales**

Comment améliorer la réponse vaccinale?

- Améliorer la présentation de l'antigène
 - Utilisation d'**adjuvants**
 - Utilisation de la **voie ID**
- **Augmenter la dose** d'antigène
 - Nombre de doses
 - Doses plus élevées
- Vaccins plus immunogènes (**conjugués** vs polysaccharidiques)

Comment améliorer la réponse vaccinale?

- Efficacité vaccin antigrippal H1N1 avec **adjuvant ASO3A** chez patients VIH
 - Étude de phase 2 randomisée en double aveugle multicentrique, 26 oct au 6 nov 2009
 - 309 patients
 - Séroprotection : **ASO3A H1N1v = OR 5.33 (2.44–11.65)**

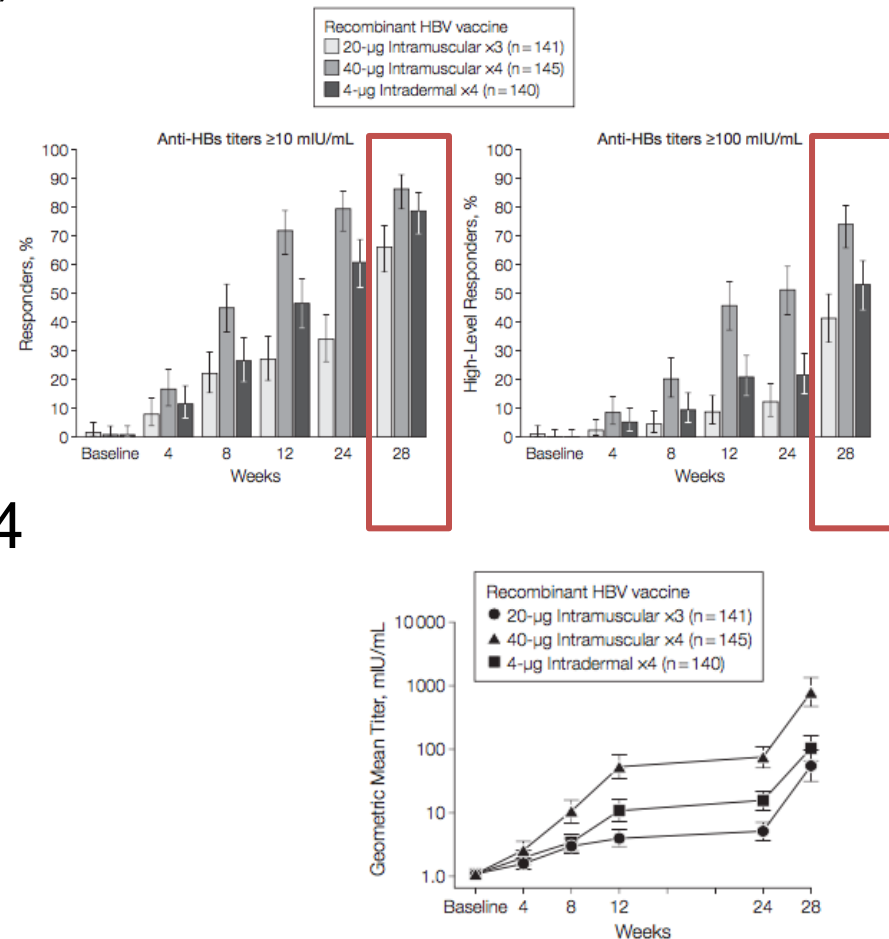
Variable	No. of patients	Univariate analysis OR (95% CI) ^a	P ^b	Multivariate analysis OR (95% CI) ^a	P ^b
Male vs female	299	1.218 (0.564–2.627)	.62		
Age <40 years	299	1.676 (0.744–3.778)	.21	1.153 (.469–2.834)	.76
Smoker	299	0.859 (0.450–1.638)	.64		
CDC stage C	299	0.907 (0.481–1.711)	.76		
HCV and/or HBV coinfection	298	0.326 (0.150–.706)	.005	0.259 (.109–.617)	.002
Nadir CD4+ cell count, per 50 cells/mm ³ higher	299	1.069 (0.977–1.171)	.15	0.976 (.875–1.089)	.66
Baseline CD4+ cell count, ≥350/mm ³	298	1.182 (0.532–2.629)	.68		
Seasonal influenza vaccination	299	1.297 (0.610–2.757)	.50		
HAART vs without HAART	299	0.281 (0.097–.815)	.02	0.444 (.025–7.924)	.58
Baseline plasma HIV-1 viral load, log ₁₀ copies/mL	299	1.601 (1.062–2.416)	.024	1.251 (.426–3.672)	.68
ASO3A adjuvanted vs nonadjuvanted H1N1v vaccine	299	4.605 (2.190–9.685)	<.001	5.331 (2.439–11.65)	<.001

Comment améliorer la réponse vaccinale?

- Améliorer la présentation de l'antigène
 - Utilisation d'**adjuvants**
 - Utilisation de la **voie ID**
- **Augmenter la dose** d'antigène
 - Nombre de doses
 - Doses plus élevées
- Vaccins plus immunogènes (**conjugués** vs polysaccharidiques)

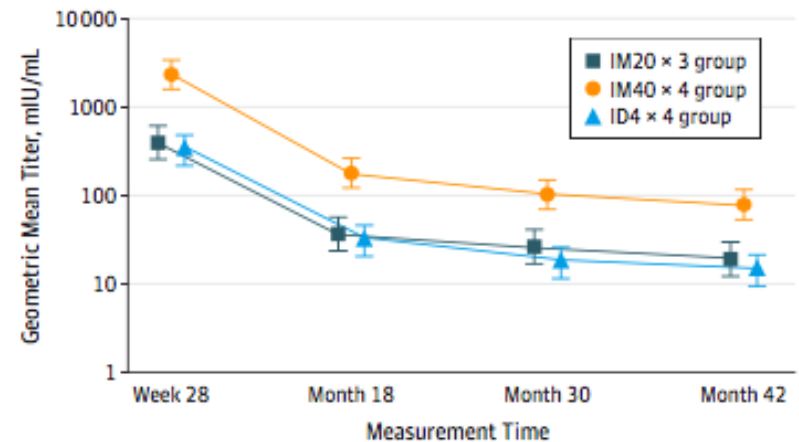
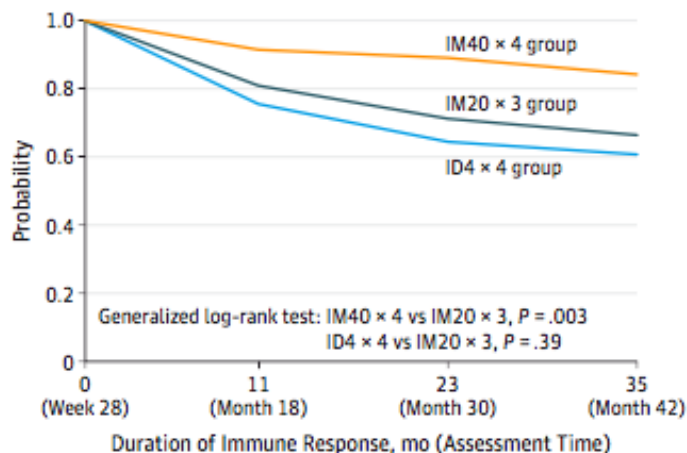
Comment améliorer la réponse vaccinale?

- Vaccination HBV patients VIH
 - Essai multicentrique en ouvert, 437 patients
 - 20µg IM M0 M1 M6
 - 40µg IM M0 M1 M2 M6
 - 4µg ID M0 M1 M2 M6
- Ac anti HBs ≥ 10 mUI/ml à S4
 - 65%, **82%**, 77%
- Ac anti HBs ≥ 100 mUI/ml à S4
 - 41%, **74%**, 53%



Comment améliorer la réponse vaccinale?

- Persistence Ac anti HBs à 42 mois :
 - IM 20 × 3 = 41% (33%-49%)
 - **IM40 × 4 = 71% (64%-79%)**
 - ID4 × 4 = 44% (35%-53%)



Vaccination de l'entourage

- **Entourage immédiat** = vivant sous le même toit ou effectuant la garde
 - **Rougeole** pour toutes les personnes nées après 1980
 - **Grippe** saisonnière (CI VVA nasal)
 - **Varicelle** (éviction si rash)
 - Entourage nourrisson ID : Coqueluche, HiB, Méningocoque, Pneumocoque

Vaccination de l'entourage

- Vaccination du personnel soignant
 - Rougeole
 - Coqueluche au cours du rappel dTP
 - Grippe saisonnière
 - Varicelle (éviction si rash)

FOCUS SUR LE PNEUMOCOQUE



Facteurs de risque IP

- Enfants de moins de 2 ans/prématurés
- Trois groupes à risque :
 - **Faible risque** = Population de base immunocompétente (risque augmente avec l'âge)
 - **Risque intermédiaire** = FdR
 - Insuffisance respiratoire chronique
 - Insuffisance cardiaque et cardiopathie congénitale cyanogène
 - Asthme sévère sous traitement continu
 - Insuffisance rénale
 - Hépatopathie chronique
 - **Diabète non équilibré par le régime seul**
 - Brèche ostéoméningée ou implant cochléaire
 - **Haut risque** = Population immunodéprimée

Distribution sérotypique

- Données de surveillance du Réseau EPIBAC

Tableau 6 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7)** et **13-valent (PCV13)**, et du vaccin **23-valent (PPV23)** pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2016.

Groupe d'âges	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	PCV7	PCV13	PPV23	N	PCV7	PCV13	PPV23
0-23 mois	66	8%	12%	45%*	75	2,7%	16%	56%*
24-59 mois	21	0%	5%	24%	42	0,0%	14%	45%
5-15 ans	27	15%	22%	59%	28	3,6%	14%	61%
16-64 ans	168	5%	17%	57%	171	7,0%	25%	74%
>64 ans	108	9%	27%	60%	261	9,1%	33%	69%
Total	390	7%	19%	54%	577	6,7%	25%	67%

*PPV23 non indiqué avant l'âge de 2 ans.

Vaccination anti pneumococcique

- 2 vaccins disponibles en France :
 - ~~PNEUMO 23®~~ **PNEUMOVAX®** : Vaccin **polysaccharidique** (PPV23)
 - **PREVENAR 13®** : Vaccin **polysaccharidique conjugué** à une protéine proche de l'anatoxine diphtérique (PCV13)

PPV23 Pneumovax®

- Vaccin polysaccharidique
 - Efficacité sur les IPD+++ (50 à 70%) et sur les PP (0 à 30%)

Moberly, The Cochrane Library 2008
Moberly, Cochrane Database Syst Rev 2013

- **Couverture sérotypique plus large** (11 sérotypes de plus)
 - Diminution +++ de l'efficacité dans le temps (>5ans)

NJ.Andrews Vaccine 2012

- Pas d'immunité mémoire
 - Pas d'efficacité sur le portage
 - Pas immunogène avant l'âge de 2 ans

PCV13 Prevenar 13®

- Vaccin polysaccharidique conjugué
 - Efficacité sur les IPP+++ et les PP
 - Bonten, NEJM 2015
 - Immunité muqueuse permettant un effet sur le portage => **immunité de groupe**
 - G.Tsaban Vaccine 2017
 - **Mémoire immunitaire**
 - Efficacité persistante > 5ans
 - S. Patterson Trials in Vaccinology 2016
 - Mais remplacement sérotypique => surveillance des sérotypes non PCV13 => combinaison avec le PPV23?

Schéma combiné PCV13/PPV23?

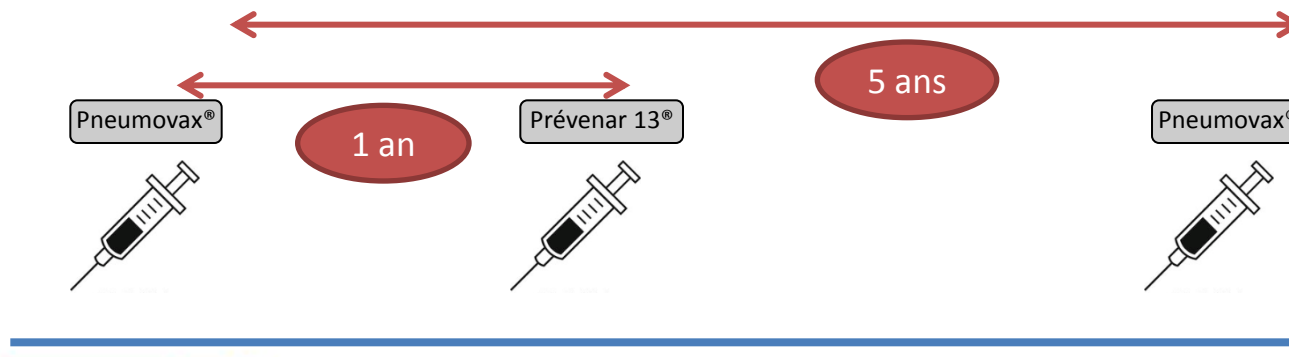
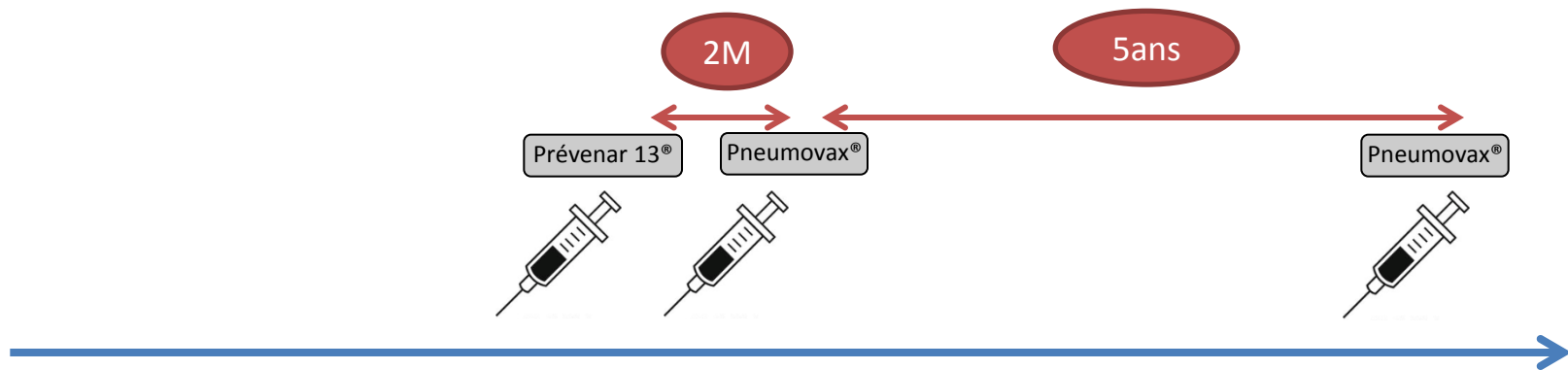
- PPV23 + PPV23
 - Phénomène **d'hyporéponse**
 - Non retrouvé si délai ≥ 5 ans
- PPV23 + PCV13
 - Phénomène **d'hyporéponse**
 - Non retrouvé si délai ≥ 1 an
- Efficacité du PPV23 nulle après 5 ans
- Efficacité du PCV13 persiste au delà de 5 ans

O'Brien, Lancet Infect Dis 2007
De roux, CID 2008
Lazarus, CID 2011

Actualisation des recommandations

10 mars 2017

- Modification du schéma :



Actualisation des recommandations

10 mars 2017

- **Extension du schéma combiné PCV13/PPV23 aux personnes à risque intermédiaire**
 - Insuffisance respiratoire chronique
 - Asthme sévère sous traitement continu
 - Insuffisance rénale
 - Hépatopathie chronique
 - Diabète non équilibré par le régime seul
 - Brèche ostéoméningée ou implant cochléaire
 - Insuffisance cardiaque et cardiopathie congénitale cyanogène
- **Maintien des recommandations de 2013 pour les personnes à haut risque (immunodéprimés)**

Pour en savoir plus ...

